



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA

NOVA
MEDICAL
SCHOOL
FACULDADE
DE CIÊNCIAS
MÉDICAS

NOVA
IMS
Information
Management
School



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade
de aveiro

Relatório de Estágio em Monitorização de Estudos Clínicos

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

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

Ana Francisca Carneiro Bragança

Janeiro de 2021



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA

NOVA
MEDICAL
SCHOOL
FACULDADE
DE CIÊNCIAS
MÉDICAS

NOVA
IMS
Information
Management
School



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade
de aveiro

Relatório de Estágio em Monitorização de Estudos Clínicos

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

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

Ana Francisca Carneiro Bragança

Janeiro de 2021

Relatório realizado sobre a orientação da Professora Doutora Teresa Herdeiro,
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro, e Professora Doutora Ana Moita
de Macedo, Professora Auxiliar Convidada da Universidade do Algarve e CEO
da Keypoint – Consultoria Científica

Resumo

A monitorização de estudos clínicos tem como propósito assegurar a proteção dos direitos e do bem-estar dos seres humanos e garantir a qualidade e integridade dos dados recolhidos no âmbito dos estudos clínicos. Nos últimos anos, houve uma alteração do paradigma relativamente à atividade de monitorização, tendo esta deixado de ser uma atividade realizada apenas presencialmente para passar a contar também com atividades de monitorização central e monitorização remota.

Realizou-se um estágio na área da monitorização de estudos clínicos na empresa Keypoint – Consultoria Científica onde se desempenharam diversas atividades no âmbito de estudos observacionais e ensaios clínicos, relacionadas com assuntos regulamentares, monitorização e de gestão de estudos clínicos.

Esta experiência possibilitou a aplicação e consolidação dos conteúdos adquiridos durante a formação académica e o desenvolvimento de diversas competências a nível pessoal e profissional.

Abstract

The monitoring of clinical studies aims to ensure the protection of the rights and well-being of human subjects and to guarantee the quality and integrity of the data collected in the context of clinical studies. In the past years, there has been a change in the paradigm in relation to the monitoring activity, which has ceased to be an activity carried out only on-site and started to include central monitoring and remote monitoring activities.

An internship was carried out in the area of monitoring clinical studies at the company Keypoint - Consultoria Científica where several activities were carried out in the scope of observational studies and clinical trials, related to regulatory affairs, monitoring, and management of clinical studies.

This experience enabled the application and consolidation of the content acquired at the academic level and the development of several skills at a personal and professional level.

Agradecimentos

Aos meus pais, por todo o esforço, dedicação e por sempre acreditarem em mim e me incentivarem a ser melhor.

Ao João, por ser o melhor irmão que eu poderia ter.

À Catarina por toda a amizade e apoio.

À Keypoint e a todos os seus colaboradores que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Agradecimentos	5
Lista de Abreviaturas.....	8
Lista de Tabelas e Figuras	10
1. Introdução.....	11
2. A Investigação clínica	11
3. Ética na Investigação Clínica.....	12
4. Regulamentação Internacional e Nacional	14
5. Monitorização de Estudos Clínicos.....	15
5.1. O Monitor.....	16
5.2. Mudança de Paradigma na Monitorização de Estudos Clínicos.....	17
5.3. Monitorização Baseada no Risco	18
5.3.1. Avaliação do Risco	20
5.3.2. Plano de Monitorização	21
5.4. Tipos de Monitorização	23
5.4.1. <i>Trial Oversight Committes</i>	23
5.4.2. Monitorização Central.....	24
5.4.2.1. Monitorização Central Estatística.....	25
5.4.3. Monitorização Remota	26
5.4.4. Monitorização Presencial.....	27
5.4.4.1. Visita de Seleção	27
5.4.4.2. Visita de Início.....	28
5.4.4.3. Visitas de Monitorização	28
5.4.4.4. Visita de Encerramento.....	29
6. Estágio Curricular numa Contract Research Organization	30

6.1. Keypoint – Consultoria Científica, Lda.	30
7. Objetivos do Estágio Curricular	32
8. Atividades realizadas durante o estágio	33
8.1. Assuntos Regulamentares	35
8.1.1. Submissões às autoridades nacionais, INFARMED e CEIC.....	35
8.1.2. Submissão de Estudos Observacionais	38
8.1.3. Contratos Financeiros.....	41
8.2. Dossiês do estudo: <i>Trial Master File</i> e <i>Investigator Site File</i>	44
8.3. Monitorização	46
8.3.1. Visitas de início.....	46
8.3.2. Visitas de Monitorização	48
8.3.2.1. Condução da Visita de Monitorização ao Serviço	49
8.3.2.2. Condução da Visita de Monitorização à Farmácia	50
8.3.3. Atividades de Monitorização Remota	53
8.4. Atividades de Farmacovigilância	55
8.5. Gestão de Projeto	56
9. Elementos valorativos do estágio	58
10. Desvios ao plano de atividades	59
11. Discussão	59
12. Conclusões.....	61
13. Bibliografia.....	62
14. Anexos	66

Lista de Abreviaturas

AE – Evento Adverso

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CA – Conselho de Administração

CEC – Comissão de Ética Competente

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CES – Comissão de Ética para a Saúde

CRF – Case Report Form

CRO – Clinical Research Organization

CV – Curriculum Vitae

DCF – Data Clarification Form

DMC - Data Monitoring Committee

DSMB - Data Safeting Monitoring Board

DSUR – Relatório Anual de Segurança

eCRF – Electronic Case Report Form

EMA – European Medication Agency

EU – União Europeia

FDA – Food and Drugs Administration

GCP – Good Clinical Practice

ICF- Formulário de Consentimento Informado

ICH - International Council for Harmonisation

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

IP – Investigador Principal

ISF – Investigator Site File

ME – Medicamento Experimental

RAM - Reações Adversas Medicamentosas

RBM – Risk Based Monitoring

RNEC – Registo Nacional de Ensaio Clínicos

rSDV – remote Source Data Verification

SAE – Serious Adverse Event

SDR - Source Data Review

SDV - Source Data Verification

SIV – Visita de Início

SOP – Standard Operation Procedures

SUSAR - Suspeita de Reação Adversa Grave e Inesperada

TMC – Trial Management Committee

TMF – Trial Master File

TSC - Trial Steering Committee

UE – União Europeia

Lista de Tabelas e Figuras

Tabela 1 Estudos clínicos atribuídos durante o estágio 34

Tabela 2 Atividades realizadas nos estudos clínicos durante o estágio 34

Figura 1- Estrutura Organizacional Keypoint..... 32

Figura 2 Processo de submissão de estudo observacional ao centro 39

Figura 3 Índice geral do dossiê de submissão de um estudo observacional ... 40

1. Introdução

No âmbito do 2º ano do Mestrado em Gestão de Investigação Clínica está prevista a realização de um estágio curricular cujo objetivo principal é a integração e obtenção de experiência profissional na área da Investigação Clínica, permitindo a aplicação dos conhecimentos adquiridos na componente letiva. Nesse sentido, realizou-se um estágio de aproximadamente 6 meses na empresa Keypoint - Consultoria Científica, como monitora de estudos clínicos, sob orientação da Professora Doutora Teresa Herdeiro, Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro, e co-orientação da Doutora Ana Moita de Macedo, Professora Auxiliar Convidada da Universidade do Algarve e CEO da Keypoint – Consultoria Científica.

No presente relatório pretende-se introduzir o tema de investigação clínica, analisar o estado da arte relativamente à atividade de monitorização de estudos clínicos, bem como descrever as atividades realizadas durante o período de estágio e as competências adquiridas durante o mesmo.

2. A Investigação clínica

A Investigação Clínica é “todo o estudo sistemático destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e, ou, segurança de intervenções ou da prestação de cuidados de saúde.”(1)

A investigação clínica torna possível a translação dos conhecimentos obtidos na investigação básica para a prática clínica e contribui para melhorar a qualidade da mesma.(2)

Em Portugal, a lei que regula esta área é a Lei da Investigação Clínica nº21/2014 de 16 de abril, atualizada pela Lei nº 73/2015, de 27 de julho e mais recentemente pela Lei n.º 49/2018, de 14 de agosto.(1,3) A Lei da Investigação Clínica define Ensaio Clínico como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos, ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais ou a analisar a absorção, distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança e eficácia”.(1)

3. Ética na Investigação Clínica

Por envolver diretamente o ser humano, a prática da investigação clínica é, atualmente, fortemente legislada por forma a proteger e respeitar o princípio da dignidade da pessoa humana e dos seus direitos fundamentais. No entanto, a experimentação em humanos com objetivo de ter algum resultado em saúde é uma prática ancestral que, durante muito tempo, foi controlada e avaliada apenas por quem a colocava em prática.(4,5)

As questões éticas relacionadas com a experimentação humana nem sempre foram valorizadas, tendo ocorrido diversas experiências que desrespeitavam a integridade e dignidade dos sujeitos envolvidos. Durante a segunda guerra mundial, os Nazis levaram a cabo, nos campos de concentração, diversas experiências atroztes em seres humanos, pelas quais viriam a ser julgados no tribunal de Nuremberg, em 1947. Deste julgamento resultou também a criação do Código de Nuremberg (6), documento que contém 10 princípios éticos para a realização de investigação em humanos.(5,7,8) Os princípios do Código de

Nuremberg abordam questões como a obtenção do consentimento informado e voluntário dos participantes e a possibilidade da desistência, o risco ponderado em função do benefício tanto para o indivíduo como para a sociedade, a condução de estudos de forma a evitar a dor e o dano desnecessário, entre outros.(6,8)

Ainda assim, alguns investigadores continuaram a realizar estudos sem ter em conta tais princípios éticos. Em resposta a casos de investigação em humanos onde a dignidade humana não foi respeitada, foi necessário criar novas *guidelines* com o objetivo de proteger os participantes e preservar a integridade da ciência.(5,8)

Assim, em 1964, a Associação Médica Mundial cria a Declaração de Helsínquia, que reúne os princípios éticos para a investigação médica envolvendo os seres humanos, reforça o papel dos médicos na proteção da saúde, do bem estar e dos direitos dos doentes, implementa o consentimento informado escrito e a aprovação ética dos estudos.(5,8,9)

Entre 1932 e 1972 foi levado a cabo nos Estados Unidos da América o *Tuskegee Syphilis Study*, estudo cujo objetivo era estudar a progressão natural da Sífilis em doentes Afro-americanos. No período em que este estudo foi conduzido, desenvolveu-se um tratamento para a doença, mas este terá sido negado aos participantes do estudo o que resultou na morte e invalidez permanente de vários doentes.(8) Estes acontecimentos levaram à formulação do Relatório de Belmont (1978) por uma comissão do Congresso Norte-Americano, que estabeleceu três princípios éticos básicos para a investigação biomédica: a autonomia, a beneficência e a justiça.(5,7,8)

4. Regulamentação Internacional e Nacional

Com o aumento da investigação e desenvolvimento de novos fármacos e o aumento da prática de investigação clínica, viu-se também aumentada a quantidade de *guidelines* e regulamentos criados pelos diferentes países na tentativa de regular os processos de desenvolvimento de novos medicamentos. Para além disso, o aumento dos estudos multicêntricos envolvendo diferentes países, veio também reforçar a necessidade de harmonização de procedimentos.(8,10)

Para fazer face a tal necessidade, surge em 1990 o *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), constituído por representantes das autoridades regulamentares e da indústria farmacêutica da Europa, Japão e Estados Unidos da América, e cujo objetivo principal era a harmonização de processos e criação de *guidelines* por forma a garantir a segurança, eficácia e qualidade dos fármacos desenvolvidos e eliminar a redundância e a duplicação de processos.(10,11)

Em 1996, este órgão finaliza uma *guideline* para as Boas Práticas Clínicas (GCP), a ICH GCP.(7,10) Segundo a mesma, as GCP são “um padrão ético e científico internacional para o desenho, a condução, o registo e a notificação de ensaios que envolvem a participação de seres humanos. A conformidade com esta norma garante que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do estudo estão protegidos, de acordo com os princípios originalmente definidos na Declaração de Helsínquia e que os dados dos ensaios clínicos são credíveis.”(12)

Em 2001, a União Europeia (UE) criava a Diretiva 2001/20/CE, que tem como foco a aproximação das disposições dos Estados Membros relativamente à

aplicação das boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano.(13) Em Portugal, esta diretiva foi transposta na Lei nº21/2014 de 16 de abril, Lei da Investigação Clínica.(1)

Esta Diretiva 2001/20/CE irá ser revogada pelo Regulamento (UE) nº 536/2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, emitido pela UE em 2014. (14) No entanto, este regulamento ainda não se encontra em vigor, pois está dependente da operacionalidade da base de dados e do portal da UE, que ainda não foi comprovada.(15) Este regulamento pretende garantir um maior nível de harmonização das normas para a realização de ensaios clínicos entre todos os Estados Membros da UE, através de uma submissão única no portal da UE e de uma avaliação e decisão única sobre a realização do ensaio clínico.(15,16)

5. Monitorização de Estudos Clínicos

A *guideline* ICH GCP E6 (R2) define a monitorização de estudos clínicos como “o ato de supervisionar o progresso de um estudo clínico e garantir que ele é conduzido, registado e reportado de acordo com o protocolo, os *Standard Operational Procedures* (SOP), as GCP e a regulamentação aplicáveis.”(12)

O propósito da monitorização é verificar que os direitos e o bem-estar dos seres humanos são protegidos, que os dados recolhidos no âmbito dos estudos são precisos, completos e verificáveis através dos documentos fonte.(12,17,18)

A monitorização deve garantir que os procedimentos são consistentes ao longo de todo o ensaio, para todos os participantes.(12) É uma atividade que exige bastante rigor, por forma a garantir que todos os procedimentos são realizados de acordo com a versão aprovada do protocolo, com as GCP e com os requisitos

regulamentares aplicáveis e que os dados recolhidos são de elevada qualidade e irão proporcionar resultados credíveis.(12,17)

Desenvolver e implementar um ensaio clínico acarreta várias responsabilidades desempenhadas por diversos intervenientes, nomeadamente, o Promotor, os Investigadores e restante equipa de estudo, a *Contract Research Organization* (CRO), as autoridades regulamentares (comissão de ética e autoridade do medicamento) e, por último, os participantes.

O Promotor é responsável pela conceção, realização, gestão e financiamento de um ensaio clínico. O Promotor pode delegar a realização de alguns dos seus deveres num ensaio clínico a uma CRO, mas a responsabilidade final pela qualidade e integridade dos dados do estudo é sempre do Promotor. Assim sendo, a monitorização adequada do ensaio clínico e a seleção do Monitor de estudo é responsabilidade do Promotor, podendo este optar por delegar a tarefa a uma CRO.(12,17)

5.1. O Monitor

O Monitor, segundo a Lei da Investigação Clínica portuguesa, é “o profissional, dotado da necessária competência científica ou clínica, designado pelo Promotor para acompanhar o estudo clínico e para o manter permanentemente informado, relatando a sua evolução e verificando as informações e dados coligidos.”(1)

As responsabilidades do Monitor podem estar relacionadas com gestão de projeto, monitorização e controlo de qualidade. A *guideline* ICH GCP E6 (R2) lista várias responsabilidades do Monitor, que visam garantir a segurança e bem-estar do doente, a integridade e validade dos dados e o cumprimento de toda as condições definidas no protocolo, GCP, SOP e requisitos regulamentares. Para

tal, o Monitor deve verificar a obtenção do consentimento informado escrito e a precisão e integridade dos dados recolhidos no âmbito do estudo tendo em conta a documentação fonte. Deve garantir que o centro tem acesso a todos os documentos e materiais necessários para a realização do estudo, incluindo o medicamento experimental, e que estão reunidas todas as condições para o armazenamento e dispensa do mesmo. Para além disso, deve assegurar que a equipa de estudo é qualificada, se encontra treinada e está a cumprir todas as funções de acordo com os procedimentos determinados no protocolo. O Monitor é também a principal ponte de contacto entre o Promotor e o Investigador.(12,19)

5.2. Mudança de Paradigma na Monitorização de Estudos Clínicos

Durante bastante tempo, as atividades realizadas para garantir a qualidade do ensaio, a monitorização e as auditorias, eram reativas, pois, focavam-se em resolver problemas detetados durante a revisão e na ausência de erro, ao invés de se focarem na integridade dos dados ou na segurança do doente.(20) A monitorização era uma atividade apenas realizada presencialmente, junto dos centros e das equipas de investigação.(21)

O método de monitorização tradicional e utilizado durante estas visitas de monitorização presenciais era o 100% *Source Data Verification* (SDV). SDV é o processo pelo qual o Monitor cruza a informação registada nos documentos fonte com a informação introduzida no Caderno de Recolha de Dados também conhecido *por Case Report Form* (CRF), pela equipa de investigação.(17,22) É importante referir que são considerados documentos fonte os documentos originais do doente (registo clínico, relatórios de exames, resultados laboratoriais, registos de dispensa de medicação da farmácia, etc.).(12)

Sempre que o Monitor encontra uma discrepância, esta deve ser apresentada e discutida com a equipa, que deve realizar a correção do CRF. O SDV pretende assim assegurar a precisão dos dados recolhidos e garantir a integridade dos dados e dos resultados do ensaio.(17)

A aplicação deste método é bastante morosa e dispendiosa, consumindo grande parte do orçamento que os Promotores têm disponível para o estudo.(23) Para além disso, o aumento do tamanho e da complexidade dos ensaios, o aumento dos requisitos regulamentares e a dispersão geográfica dos centros do estudo, vieram também contribuir para custos totais dos ensaios difíceis de suportar o que ameaça a geração de evidência.(20,23)

Para além de consumir muitos recursos, tem vindo a comprovar-se que o SDV é uma técnica de controlo de qualidade limitada e cujo impacto na qualidade dos dados é baixo. Grande parte dos erros identificados através de SDV são aleatórios e podem ser detetados utilizando outros métodos de monitorização.(22,24)

5.3. Monitorização Baseada no Risco

A mudança de paradigma ocorreu apenas quando a European Medication Agency (EMA) e a Food and Drugs Administration (FDA) reconheceram o problema e a necessidade de alterar a maneira como a qualidade dos ensaios clínicos era percebida pelos Promotores. Era assim necessário valorizar a proatividade e a colaboração, bem como considerar a qualidade como parte integrante de todo o ensaio e não como uma função à parte.(20,25,26) Em 2013, a EMA e a FDA publicaram os documentos “Reflection paper on risk based quality management in clinical trials”(27) e “Oversight of Clinical Investigations —

A Risk-Based Approach to Monitoring”(28), respetivamente. Nestes documentos, os organismos europeu e americano apresentaram o conceito de monitorização baseada no risco, também conhecida como *Risk Based Monitoring* (RBM), e determinaram a valorização da qualidade e a proteção dos doentes envolvidos nos ensaios clínicos.(23,29)

Estas *guidelines* deram mais liberdade aos Promotores para definirem o plano de monitorização baseado no desenho e especificidades do ensaio e na análise do risco, ditando a utilização de novas abordagens para a monitorização dos seus estudos clínicos.(23,25,29)

Em 2016, o ICH publicou a adenda à *guideline* ICH GCP, onde também apela ao desenvolvimento por parte dos Promotores de uma abordagem de monitorização dos ensaios clínicos baseada no risco. Este organismo declara também que a flexibilidade fornecida, quer em relação à extensão como à natureza da monitorização, tem como objetivo permitir a adoção de abordagens que melhorem a eficácia e a eficiência da monitorização.(12,25)

A FDA, no seu documento sobre o RBM, defende que a monitorização baseada no risco passa por um plano com uma mistura de técnicas de monitorização centralizada e monitorização presencial com o objetivo de proteger os participantes do ensaio e garantir a integridade dos dados resultantes do ensaio.(28,29) Já a EMA, no seu artigo de reflexão, apresenta o conceito de gestão de qualidade baseada no risco, com a aplicação não só à fase de monitorização, mas a todas as fases do ensaio, desde o desenho até à avaliação do mesmo.(27,29)

RBM é assim uma abordagem que prevê a realização de monitorização baseada no nível de risco, a definição de prioridades tendo em conta esse risco e a identificação de medidas de mitigação de risco.(17,24,30) Nesta abordagem, a monitorização realizada baseia-se em monitorização remota e central de parâmetros críticos do estudo e visitas de monitorização presenciais mais focadas em atividades de mitigação de risco, como a verificação do cumprimento das GCP e treino da equipa.(24,30) Direciona o foco da monitorização para as áreas de maior necessidade e que têm maior impacto na segurança dos doentes e na integridade dos dados, acabando por reduzir os custos e o tempo elevados associados à monitorização tradicional.(17,24,26)

5.3.1. Avaliação do Risco

A avaliação de risco de um estudo deve ser efetuada numa fase inicial e de forma contínua ao longo do mesmo.(30) Segundo a ICH-GCP, os processos e os dados críticos devem ser identificados durante o desenvolvimento do protocolo. De seguida, os riscos relacionados com esses processos e dados críticos devem ser identificados e avaliados tendo em conta a probabilidade da ocorrência de erro, a extensão em que tais erros seriam detetáveis e o impacto que esses erros poderiam ter na proteção do sujeito humano e integridade do ensaio.(12,25,28) O Promotor deve utilizar o resultado da análise de risco efetuada para realizar um plano de monitorização, definindo uma abordagem que permita a redução dos riscos.(25,28)

Existem várias áreas do ensaio a considerar durante a avaliação de risco, como por exemplo, a fase do ensaio, a complexidade do mesmo, a segurança, a população em estudo, o formato de recolha dos dados, os *endpoints*, a área da

doença em estudo, o medicamento experimental, o número, a localização, a experiência e os recursos dos centros.(28)

Ao longo do tempo foram criadas diversas ferramentas quer no âmbito comercial como não comercial, com o objetivo de auxiliar a avaliação de risco e consequente criação de um plano de mitigação dos mesmos.(24,31)

No entanto, Fneish et al. aplicaram várias ferramentas de avaliação de risco não comerciais a diferentes protocolos de ensaios e os resultados mostraram que a avaliação global de risco de cada protocolo diferia consoante a ferramenta aplicada. Tal resultaria num plano de mitigação de riscos diferente consoante a ferramenta utilizada, revelando assim uma necessidade de aperfeiçoamento destas ferramentas.(31)

A falta de evidência relativamente à utilização do RBM e da superioridade do mesmo relativamente à monitorização tradicional, bem como alguma incerteza relativamente à melhor forma de o aplicar, faz com que este ainda seja alvo de alguma resistência por parte dos Promotores e dos monitores.(24,25,31)

No entanto, vários estudos recentes concluíram que a utilização de RBM não é inferior ao método de monitorização tradicional, que o RBM contribui para a obtenção de resultados de confiança e que promove uma monitorização mais eficiente e com menos custos associados.(21,24,32)

5.3.2. Plano de Monitorização

Para cada ensaio clínico, a monitorização deve ser planeada à *priori* e de forma a cumprir o seu principal objetivo, nomeadamente proteger os participantes e garantir a integridade dos dados.(12,18)

O Promotor é responsável por garantir que o seu ensaio possui um plano de monitorização criado de acordo com as suas características e com base na análise de risco do ensaio.(18,25,32) O objetivo deste documento passa por descrever os possíveis problemas que poderão pôr em causa a segurança e os direitos do participante e/ou a integridade dos resultados do estudo e apresentar uma estratégia para a monitorização, gestão e mitigação dos mesmos.(18,26)

O plano de monitorização deve incluir uma breve descrição do estudo, dos seus objetivos, dados críticos e ainda dos procedimentos do estudo, em particular se algum deles for diferente daquilo que é a prática clínica e para o qual será necessário treinar a equipa de estudo. Para além disso, neste documento devem estar descritos os seguintes pontos: a estratégia de monitorização, os métodos de monitorização a aplicar e o racional para a sua utilização, a definição das responsabilidades das partes envolvidas, a monitorização dos dados e processos críticos do ensaio, treino nos procedimentos do estudo e referência às políticas e procedimentos aplicáveis.(12,28)

Para além disso, podem encontrar-se descritas no plano de monitorização informações relativas à periodicidade e extensão das atividades de monitorização, ferramentas e formulários a utilizar durante o ensaio, normas para o reporte das atividades de monitorização, gestão de eventos adversos (AE) e desvios ao protocolo.(28)

O plano de monitorização será o documento de trabalho do monitor. Uma vez que este documento tem por base a análise de risco do ensaio e que esta é feita continuamente ao longo do mesmo, o plano de monitorização pode sofrer alterações durante o curso do ensaio clínico.(17,26,28)

5.4. Tipos de Monitorização

Tal como mencionado anteriormente, o Promotor deve definir os moldes da monitorização a realizar em determinado ensaio clínico tendo em conta as características do mesmo e a análise de risco efetuada.

5.4.1. *Trial Oversight Committes*

O Promotor do estudo pode nomear vários comités específicos para supervisionar o seu ensaio clínico de forma a diminuir os riscos associadas à condução do mesmo. A atribuição destes comités de supervisão depende do tamanho, da complexidade e dos riscos do ensaio.(18)

O *Trial Management Committee* (TMC) é um órgão composto por membros operacionais como investigador coordenador, estatístico, coordenador do ensaio, gestor de dados, etc., e é responsável por garantir que estão implementados sistemas que permitem identificar todo o tipo de erros e que a estratégia de monitorização do ensaio se encontra estabelecida antes do início do mesmo.(18,33) O trabalho deste comité é relevante antes do início do estudo.(33)

O *Trial Steering Committee* (TSC), é uma comissão que supervisiona, dá aconselhamento estratégico no decorrer do ensaio clínico e tem o poder de determinar a descontinuação do ensaio.(17) Este comité é composto por alguns membros do TMC e outros membros independentes e é responsável por assegurar que o desenho do estudo é apropriado, identificar de medidas que melhorem a qualidade dos dados recolhidos e garantir uma análise de dados apropriada antes de qualquer publicação.(18,33)

O *Data Monitoring Committee* ou *Data Safeting Monitoring Board* (DCM/DSMB) é composto por um grupo de especialistas cujo propósito é assegurar a segurança dos participantes do ensaio, em particular no que tem que ver com reações adversas graves, suspeita de reações adversas graves inesperadas (SUSAR) e mortalidade do ensaio.(17) Para além da análise dos dados realizada por este comité ao longo de toda a fase de geração de dados do ensaio, o DMC também pode contribuir antes do início do estudo, através da análise do protocolo do ensaio por forma a evitar que erros no desenho do ensaio sejam detetados em fases tardias.(18,33) Podem fazer recomendações ao TSC e ao Promotor relativamente à descontinuação precoce do estudo tendo em conta questões de segurança e/ou éticas.(17,18)

5.4.2. Monitorização Central

Processo pelo qual diversos dados de um ensaio clínico são revistos centralmente de forma remota e periódica, por pessoas devidamente qualificadas.(12,17,24)

Dentro da monitorização central, existem diversas abordagens que podem ser adotadas, como a monitorização central estatística, comparação da performance de diversos centros participantes no ensaio clínico, criação de validações automáticas nas plataformas de recolha de dados, revisão central de documentos ou formulários submetidos pelo centro em plataformas específicas, entre outras.(17,18,26) A forma como esta deve ser aplicada em cada estudo deve estar definida no plano de monitorização do mesmo, tendo em conta a análise de risco efetuada.

Por norma, a monitorização central foca-se na revisão da informação crítica do ensaio tal como os critérios de elegibilidade, os AE, os Formulários de Consentimento Informado (ICF), informação relacionada com o *endpoint* primário do estudo, formulários de contabilização de medicação, informação relacionada com o recrutamento, entre outras.(17,26)

Esta revisão permite a identificação de dados em falta ou inconsistentes, de desvios ao protocolo, de erros significativos e a avaliação das tendências a nível do centro e a comparação entre os vários centros participantes.(12,18) É uma ferramenta útil para a monitorização, na medida em que acrescenta capacidades que podem complementar as visitas presenciais ao centro, reduzindo a sua duração e frequência. Este método auxilia na avaliação da fiabilidade e integridade dos dados recolhidos no âmbito do ensaio.(12,26)

5.4.2.1. Monitorização Central Estatística

Para a revisão da informação crítica, são utilizados por vezes métodos e algoritmos estatísticos.(12,17) Nos ensaios multicêntricos, é utilizado o mesmo protocolo nos diferentes centros e os mesmos CRF para todos os doentes incluídos, sendo assim possível analisar e comparar os dados dos vários centros participantes.(34) Esta análise pode permitir a identificação de padrões estranhos, erros sistemáticos, dados incorretos e até má conduta por parte dos centros de ensaio.(17,18,26)

A monitorização central estatística é útil a identificar problemas que, através dos métodos tradicionais de monitorização, dificilmente seriam identificados. O reconhecimento de padrões anormais, podem determinar a adoção de medidas

corretivas e preventivas, contribuindo para a eficiência do controlo de qualidade dos ensaios clínicos.(18,26,34)

5.4.3. Monitorização Remota

Para além das atividades de monitorização central, incluem-se na monitorização remota as atividades que normalmente são realizadas presencialmente, mas que se verificou poderem realizar-se remotamente, tais como a verificação do CRF para completude e coerência, a análise *queries*, a análise de relatórios de laboratórios centrais e formulários de Eventos Adversos Graves (SAE) submetidos. Também é possível verificar a documentação geral do estudo, como o preenchimento dos formulários específicos do estudo, a documentação da equipa de estudo, os formulários de contabilização e dispensa do ME, registos de temperatura, entre outros.(33,35)

A discussão de possíveis questões resultantes da análise dos tópicos acima referidos com a equipa de estudo pode ser feita através de chamadas telefónicas ou de vídeo.

As atividades de monitorização remota podem contribuir para que as visitas de monitorização presenciais sejam mais eficientes.(33) O interesse da comunidade da área da investigação clínica na implementação de atividades de monitorização remota e central aumentou também com a pandemia de COVID-19, uma vez que os monitores se viram impedidos de realizar visitas presenciais aos centros.(36)

Para substituir as visitas de monitorização presenciais, para além da monitorização remota e da monitorização central, a EMA também sugeriu a realização de SDV remoto (rSDV). O SDV remoto consiste na verificação da

documentação fonte remotamente através de ficheiros submetidos pelo centro ou acesso por parte dos monitores a estes documentos através registos clínicos eletrónicos. No entanto, nem todos os centros possuem infraestruturas e autorizações que permitam a partilha destes documentos, dificultando assim a realização desta atividade.(36,37)

5.4.4. Monitorização Presencial

Como o nome indica, monitorização presencial consiste na realização de visitas presenciais aos centros participantes do ensaio. Como anteriormente mencionado, a visita presencial para a realização de 100% SDV dos documentos fonte foi, por muito tempo, o método de monitorização tradicional utilizado pelos promotores para garantir a segurança e o bem-estar dos participantes. Apesar da alteração deste paradigma nos últimos anos, estas visitas continuam a fazer parte integrante do processo de controlo de qualidade dos ensaios.(24,30)

A monitorização presencial é realizada pelo Monitor, e ao longo do ciclo de vida do ensaio, são realizadas várias visitas de monitorização presencial com diferentes objetivos. Assim, consoante a fase em que se encontra o estudo clínico, as visitas de monitorização a realizar podem ser visitas de seleção, visitas de início, visitas de monitorização e visitas de encerramento.(17,18,26)

5.4.4.1. Visita de Seleção

As visitas de seleção são realizadas com o objetivo de determinar a capacidade do investigador e do centro para conduzir o ensaio. Deve ser realizada uma breve apresentação do protocolo, dos objetivos do estudo, dos critérios de elegibilidade e discutido o potencial de recrutamento de doentes. O Monitor deve

verificar as qualificações e experiência do investigador e do restante *staff* e se o centro possui os recursos necessários para a condução do ensaio, como equipamentos e espaço para o armazenamento da Medicação Experimental (ME) e dos documentos do estudo.(19,38)

5.4.4.2. Visita de Início

A visita de início deve ser realizada após a obtenção de todas as aprovações necessárias para a realização do estudo e antes do início da condução do mesmo no centro. O principal objetivo desta visita é treinar a equipa no protocolo e procedimentos do estudo e clarificar as responsabilidades dos vários membros da equipa de investigação.(38)(19)

5.4.4.3. Visitas de Monitorização

As visitas de monitorização têm, normalmente, periodicidade definida e são realizadas com o objetivo de verificar se os procedimentos do estudo estão a ser conduzidos de acordo com o definido no protocolo, bem como o cumprimento das GCP.(17,18)

Nas visitas de monitorização é realizada a revisão de documentos fonte através de SDV ou *Source Data Review* (SDR), monitorização dos ICF, atividades de contabilização e reconciliação do ME, monitorização de AE e revisão dos documentos essenciais do estudo. Se necessário, é dado treino à equipa de estudo em algum procedimento específico e podem também ser discutidas com a equipa de estudo outras questões relacionadas com os procedimentos do estudo, recrutamento, entre outras.(17,19,26)

Ao contrário do SDV, em que existe uma comparação direta entre os documentos fonte e a informação recolhida no CRF, o SDR é a revisão dos documentos fontes para avaliar a qualidade das fontes, rever a conformidade com o protocolo e assegurar que os processos críticos e a documentação fonte são adequados e permitem garantir o envolvimento do investigador, a delegação adequada de funções e a *compliance* com outras áreas (SOP, ICH GCP E6 (R2)).(22,30)

O objetivo do SDR é priorizar a verificação de conformidade de tarefas de maior valor, prescindindo da verificação de erros de transcrição. Os níveis a que cada uma das atividades, SDV e SDR, devem ser aplicadas deverá encontrar-se definido no plano de monitorização. Estas duas técnicas são complementares e contribuem para assegurar a qualidade dos dados do estudo.(22,30)

5.4.4.4. Visita de Encerramento

A visita de encerramento ocorre quando todas as atividades do estudo terminam ou quando o Promotor decide terminar o estudo prematuramente. Nestas visitas é necessário garantir que todos os participantes concluíram o estudo, que todas as *queries* foram resolvidas e que a base de dados se encontra pronta para ser bloqueada, que a ME é devolvida ou destruída e que todos os documentos do estudo se encontram atualizados, assinados pelo Investigador Principal e corretamente arquivados.(19,38)

No final das visitas, o Monitor é responsável pela documentação da visita através da elaboração de um relatório com a descrição das atividades realizadas, dos progressos, dos desvios e assuntos pendentes identificados, bem como medidas corretivas ou preventivas a serem implementadas.(17,19)

6. Estágio Curricular numa Contract Research Organization

Uma CRO é uma organização que o Promotor pode contratar para realizar várias das suas responsabilidades relativas a um ensaio clínico. (12) Normalmente, estas organizações oferecem uma gama de serviços variados e já têm os recursos necessários bem definidos, o que permite avançar com o projeto mais rapidamente e liberta o Promotor da necessidade de investir em recursos humanos e infraestruturas para o cumprimento das suas responsabilidades, podendo por vezes revelar-se vantajoso a nível financeiro.(39,40)

No âmbito do Mestrado em Gestão de Investigação Clínica, foi realizado o estágio numa CRO, a Keypoint – Consultoria Científica, Lda. O estágio teve a duração de aproximadamente 6 meses, durante os quais foram realizadas várias atividades integradas na área de investigação clínica no âmbito de estudos observacionais e ensaios clínicos.

6.1. Keypoint – Consultoria Científica, Lda.

A Keypoint é uma uma CRO que presta diversos serviços na área da investigação clínica, nomeadamente na implementação e condução de ensaios clínicos, estudos observacionais da iniciativa da indústria farmacêutica e da iniciativa do investigador, estudos epidemiológicos, gestão de dados, avaliação estatística e *medical writing*. Desenvolve também diversos projetos na área da comunicação em saúde e de formação.(41)

Sendo uma empresa multidisciplinar, permite aos seus colaboradores ter contacto com as várias áreas de trabalho.

A **missão** da empresa é prestar apoio metodológico à investigação científica na área da saúde, consultoria científica, gestão de informação, consultoria

metodológica, análise estatística, realização de estudos, ensaios clínicos e ações de formação, tendo em consideração as exigências dos seus clientes e das suas necessidades.(41)

A empresa definiu a sua **visão** da seguinte forma (41):

- Melhorar continuamente os serviços prestados em todas as áreas de atuação adequando permanentemente a organização às constantes mudanças e exigências do mercado em que nos inserimos.
- Promover de forma estruturada o desenvolvimento da empresa e dos seus colaboradores.
- Proporcionar a cada cliente os serviços de consultoria de que necessita de acordo com os seus requisitos e objetivos.
- Contribuir para o desenvolvimento e promoção da investigação científica na área da saúde e bem-estar, em Portugal.

A Keypoint está estruturada segundo o organigrama representado na figura 1(42):

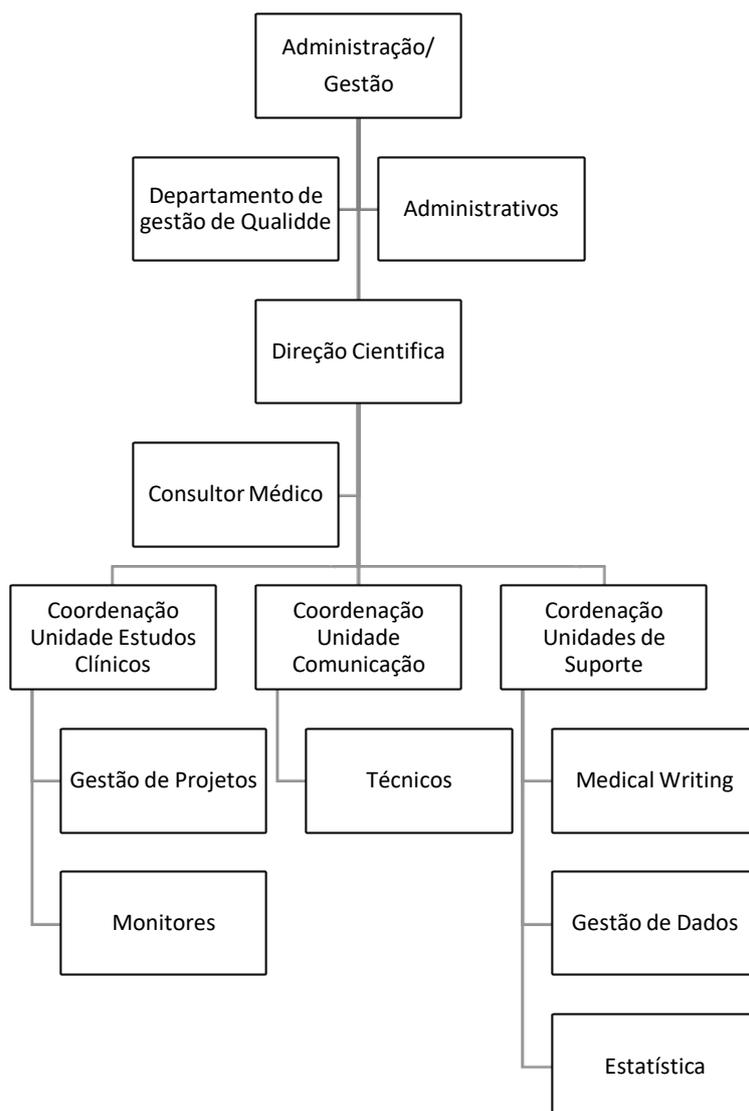


Figura 1- Estrutura Organizacional Keypoint

7. Objetivos do Estágio Curricular

O objetivo geral do estágio curricular é permitir desenvolver diversas competências em ambiente real de trabalho na área da investigação clínica.

Para o período de estágio na Keypoint – Consultoria Científica, foram propostos os seguintes objetivos:

- Adquirir conhecimentos sobre a empresa e os seus procedimentos;

- Dominar os conceitos da legislação aplicável à área da Investigação Clínica;
- Identificar e aplicar os requisitos dos diferentes tipos de submissões às autoridades nacionais e conhecer o funcionamento da plataforma Registo Nacional de Ensaio Clínicos (RNEC);
- Compreender a organização e o funcionamento das Comissões de Ética para a Saúde;
- Conhecer os processos de farmacovigilância exigidos no âmbito dos estudos clínicos;
- Realizar atividades relacionadas com a preparação, condução e *follow up* dos diferentes tipos de visitas de monitorização, tanto para estudos observacionais como para ensaios clínicos;
- Compreender os requisitos financeiros integrantes do estudo clínico;
- Desenvolver espírito crítico para a análise de potenciais dificuldades à implementação e/ou cumprimento dos procedimentos do estudo;
- Elaborar documentos relacionados com a gestão e implementação dos ensaios clínicos.

8. Atividades realizadas durante o estágio

Durante este estágio, estive envolvida em atividades realizadas no âmbito vários estudos observacionais e ensaios clínicos. Nestes projetos, foram desenvolvidas atividades relacionadas com assuntos regulamentares, monitorização, farmacovigilância e gestão de projeto. A tabela 1 caracteriza de forma sumária os estudos clínicos em que estive envolvida e a tabela 2 resume as atividades realizadas em cada um deles.

Tabela 1 Estudos clínicos atribuídos durante o estágio

Estudo	Tipo de estudo	Promotor	Área terapêutica	Centros	Calendarização 2019/2020
1	Ensaio Clínico	Acadêmico	Oncologia	1	Outubro 2019
2	Ensaio Clínico	Indústria	Oncologia	7	Outubro 2019 a março 2020
3	Observacional	Indústria	Oncologia	9	Outubro 2019 a março 2020
4	Observacional	Indústria	Dermatologia	9	Outubro 2019 a março 2020
5	Observacional	Indústria	Infecologia	15	Dezembro 2019 a março 2020
6	Observacional	Acadêmico	Oncologia	13	Dezembro 2019 a março 2020
7	Observacional	Indústria	Cardiologia	16	Janeiro a março 2020

Tabela 2 Atividades realizadas nos estudos clínicos durante o estágio

Atividades realizadas	Estudos						
	1	2	3	4	5	6	7
Submissão CEIC e INFARMED	X	X					
Submissão aos Centros			X	X	X	X	
Contratos Financeiros				X	X	X	X
Preparação/Atualização ISF e TMF		X	X	X	X	X	
Visita de Início				X	X	X	
Visita de Monitorização		X					
Acompanhamento		X	X	X	X	X	
Monitorização Remota		X	X			X	
Atividades de farmacovigilância		X	X				
Gestão de Projeto			X	X		X	X

De seguida, contextualizam-se e descrevem-se as atividades realizadas, bem como as valências adquiridas na execução das mesmas.

8.1. Assuntos Regulamentares

A Keypoint é responsável pela gestão dos assuntos regulamentares de vários ensaios clínicos e estudos observacionais. Dentro dos assuntos regulamentares foi possível colaborar em algumas atividades relacionadas com:

- Submissão às autoridades nacionais, INFARMED e CEIC;
- Submissão aos centros de estudo, nomeadamente Comissões de Ética para a Saúde locais e Conselhos de Administração;

8.1.1. Submissões às autoridades nacionais, INFARMED e CEIC

Para a realização de qualquer ensaio clínico num centro, este tem de ser avaliado e autorizado pelas autoridades competentes, nomeadamente a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) e a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). Cabe também a estas autoridades supervisionar a realização do ensaio clínico e a manutenção das condições avaliadas. (1)

Na avaliação de um ensaio clínico, tanto o INFARMED como a CEIC vão focar-se na avaliação da pertinência científica, do perfil benefício risco e a segurança do ensaio clínico. Para além dessa avaliação, cada uma das autoridades vai analisar diferentes áreas do ensaio clínico. O INFARMED irá avaliar todas as questões relacionadas com os dados do medicamento experimental, como a qualidade farmacêutica, os testes pré-clínicos e toxicológicos e dados de exposição clínica. A CEIC irá focar-se nas condições dos centros para a

realização do ensaio e com as questões relacionadas com os participantes do estudo: consentimento informado, recrutamento, indemnizações, compensações, seguro, entre outras.(43)

São vários os tipos de submissões que podem ser submetidas à CEIC e ao INFARMED, nomeadamente (43):

- Autorização de Ensaio Clínico de medicamentos para uso humano;
- Autorização de Estudos Clínicos com intervenção de dispositivos médicos;
- Alterações Substanciais ao Ensaio Clínico;
- Notificação de Conclusão do Ensaio Clínico;
- Relatório Anual de Segurança (DSUR);
- Notificação de SUSAR;
- Outras Notificações.

Para a submissão inicial de um estudo, a CEIC e o INFARMED disponibilizam cada um uma lista de documentos que devem constar no dossiê de submissão e o esquema de organização deste dossiê.(44,45)

Antes da entrada em vigor da Lei da Investigação Clínica, o processo de submissão consistia na submissão independente a cada uma das autoridades de um dossiê físico com um requerimento do pedido de parecer, o comprovativo de pagamento da taxa aplicável e o formulário de pedido de ensaio clínico assinado juntamente com um CD-ROM com toda a documentação necessário à submissão em versão eletrónica, e entrega na morada da CEIC e/ou INFARMED em horário de expediente. Este processo aplicava-se também em casos de

submissão de Notificação de Alteração Substancial, Relatório Final de Ensaio Clínico e Relatório Anual de Segurança.(45,46)

A Lei da Investigação Clínica previa a criação de um Registo Nacional de Ensaio Clínicos, o RNEC, para registo, divulgação e submissão de pedidos de âmbito regulamentar de todos os estudos clínicos envolvendo seres humanos a decorrer em Portugal.(1)

Esta plataforma eletrónica tem como principal objetivo ser um repositório de informação dos estudos clínicos e facilitar os processos de autorização, notificação, pedido de parecer, acompanhamento, e conclusão dos estudos clínicos. Para além disso, o RNEC pretende contribuir para o aumento do acesso a informação relevante e para a divulgação da investigação clínica nacional à sociedade, aos profissionais de saúde e aos investigadores.(47)

O RNEC veio também tornar possível a submissão simultânea ao INFARMED e à CEIC de pedidos e notificações relativas a ensaios clínicos com medicamentos de uso humano e estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos, a desmaterialização das submissões, e o acesso e acompanhamento do estado do processo online através de uma plataforma única, pelas partes envolvidas no processo.(48,49)

Durante o estágio na Keypoint, procedeu-se a várias submissões de alterações substanciais às autoridades competentes. Considera-se uma alteração substancial a alteração ao ensaio clínico que tem impacto na segurança e integridade física ou mental dos participantes e/ou no valor científico do ensaio. São de notificação obrigatória às autoridades, consoante a área de competência, isto é, qualquer alteração relacionada com centros e com participantes deve ser

notificada à CEIC, alterações relacionadas com o medicamento experimental devem ser comunicadas ao INFARMED e por fim, alterações que tenham impacto na segurança, no perfil benefício risco ou na pertinência do ensaio devem ser comunicadas a ambas as autoridades.(43)

Foram realizadas submissões de alterações substanciais através da plataforma RNEC no âmbito de um ensaio clínico em oncologia, cuja submissão inicial já foi realizada através dessa mesma plataforma, mas também através de papel e CD Room, no âmbito de um ensaio clínico cuja submissão e autorização ocorreu antes da entrada em vigor da Lei da Investigação Clínica e da existência da plataforma RNEC.

8.1.2. Submissão de Estudos Observacionais

Qualquer estudo clínico só pode ser realizado após a obtenção de parecer favorável de uma Comissão de Ética Competente (CEC). Como mencionado anteriormente, os ensaios clínicos e os estudos de intervenção com dispositivos médicos, são submetidos à CEIC, pois esta é a CEC responsável pela sua avaliação. Nos estudos clínicos sem intervenção ou estudos observacionais, como também são conhecidos, a CEC responsável pela sua avaliação é a Comissão de Ética para a Saúde (CES) de cada centro onde se pretende conduzir o estudo.(1)

A submissão de ensaios clínicos à CEIC é feita segundo os requisitos e indicações estabelecidas pela mesma pelo que segue, para todos os ensaios clínicos submetidos, a mesma organização.(44) Os estudos observacionais são avaliados pelas CES dos diferentes centros, tendo cada uma delas estabelecido

os seus próprios requisitos e indicações para a submissão e avaliação de um estudo clínico.

Durante o período de estágio, foram realizadas submissões iniciais à CES e ao Conselho de Administração (CA) de diversos centros no âmbito de diferentes estudos observacionais nas áreas da oncologia, dermatologia, infeciologia. Em todos eles, a seleção dos centros e dos Investigadores Principais foi feita previamente pelo Promotor, pelo que não esteve envolvida no processo de avaliação e seleção de centros e investigadores.

Encontrando-se já os centros participantes e os respetivos investigadores principais selecionados, dá-se início ao processo de submissão do estudo observacional aos centros, seguindo os passos que se encontram esquematizadas na figura 2 e descritos de forma mais pormenorizada em seguida:

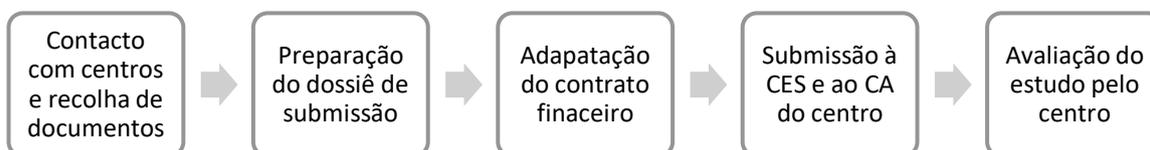


Figura 2 Processo de submissão de estudo observacional ao centro

1. contactar o centro para confirmar os procedimentos de submissão, nomeadamente, os documentos a submeter e o formato da submissão (em papel, eletrónica ou através de plataforma específica do centro);
2. durante este contacto, se possível, confirmar a periodicidade e a data das reuniões da CES;

3. adaptar os documentos e formulários de submissão. Alguns centros possuem formulários próprios para a submissão dos estudos que são de preenchimento obrigatório;
4. obtenção das assinaturas necessárias por parte do Investigador Principal (IP) e do Diretor de Serviço;
5. segue-se a compilação de todos os documentos num dossiê de submissão. Como já mencionado, a documentação requerida pode variar de centro para centro. Na Figura 3 encontram-se, de uma forma geral, listados os documentos necessários à submissão do estudo;
6. envio do dossiê de submissão no formato indicado pelo centro.

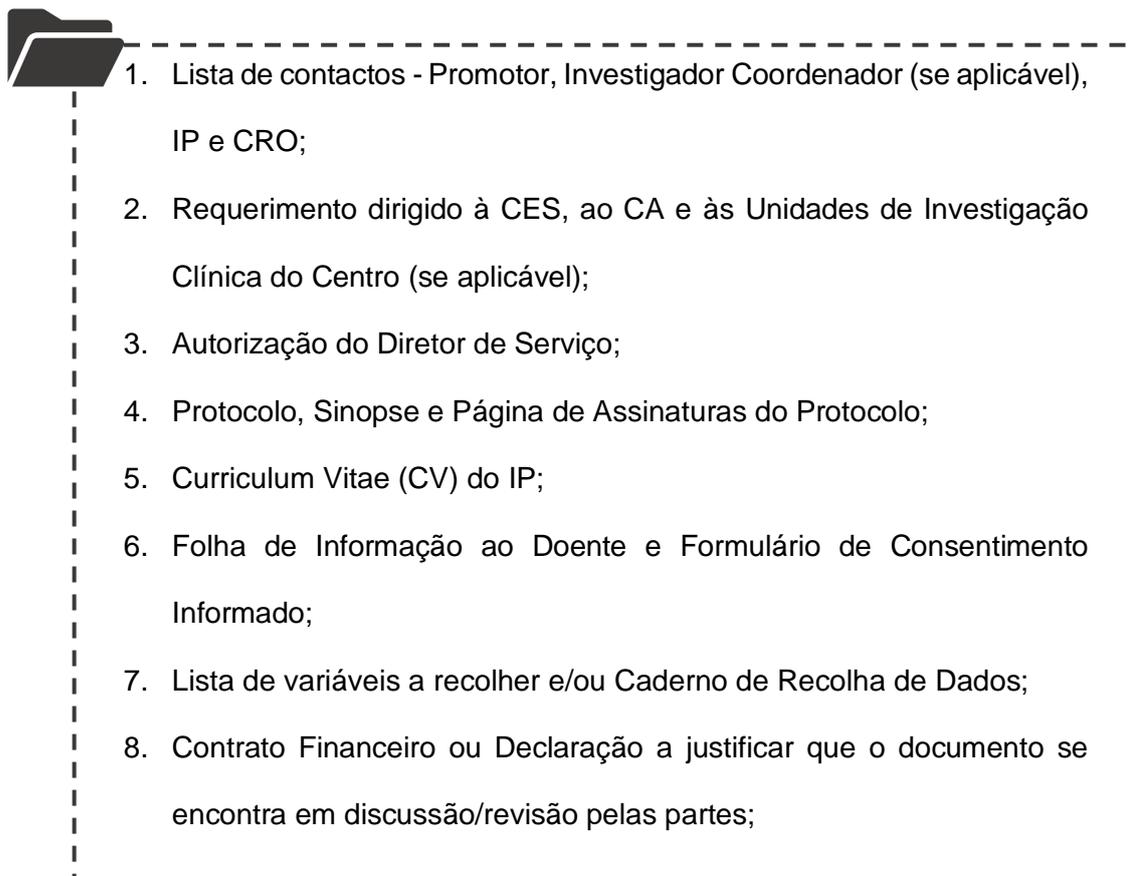


Figura 3 Índice geral do dossiê de submissão de um estudo observacional

Este processo foi realizado para cada um dos centros participantes no estudo. Depois disso e antes de se poder dar início a um estudo observacional, este deverá ter um parecer positivo da CES e a aprovação do CA.

Os estudos são avaliados nas reuniões da CES de cada centro que, por norma, ocorrem com uma periodicidade mensal, e na qual se emite um parecer em relação ao estudo. Só após a obtenção do parecer positivo da CES é que o processo é encaminhado internamente para o CA, que o avalia numa das reuniões semanais. Caso esteja de acordo com a implementação do estudo no seu centro, o CA emite uma carta de aprovação e assina o Contrato Financeiro. Em alguns casos, o CA não emite a carta de aprovação, mas o seu aval para a implementação do estudo é comprovado pela assinatura do contrato financeiro.

Há semelhança do que acontece nos ensaios clínicos, alterações substanciais ao estudo clínico, notificações de final de recrutamento e de conclusão de estudo também devem ser submetidas às CES locais. Durante o estágio foram submetidas uma alteração substancial e uma notificação de final de recrutamento às CES dos vários centros envolvidos no estudo em questão.

8.1.3. Contratos Financeiros

No decorrer das submissões de estudos observacionais efetuadas ao longo do estágio, foi possível colaborar no processo de adaptação e discussão dos contratos financeiros celebrados entre os Promotores dos estudos observacionais e os centros participantes.

Para a realização de um estudo clínico, é necessário a celebração de um contrato financeiro entre o Promotor, o Centro onde o estudo irá ser realizado e o Investigador Principal. O contrato financeiro define termos da realização do

estudo clínico, os aspetos económicos relacionados com o estudo, nomeadamente custos diretos, custos indiretos e prazos de pagamento entre outras condições estabelecidas entre as partes.(1)

Normalmente, o Promotor de cada estudo tem disponível um modelo de Contrato Financeiro. No entanto, vários centros portugueses tem um *template* de Contrato Financeiro de uso obrigatório para todos os estudos e ensaios clínicos. Desta forma, em alguns centros, o Contrato Financeiro de um estudo ou ensaio clínico é constituído por dois documentos: o modelo de Contrato Financeiro do Promotor e o modelo de Contrato Financeiro do centro.

Apesar do objetivo de os dois documentos ser semelhante, e a utilização dos dois modelos parecer até um tanto redundante, tal acontece porque os Promotores dos estudos, normalmente empresas das indústrias farmacêuticas, têm procedimentos bem definidos que determinam a utilização de um modelo específico de contrato ou a presença de certos pressupostos nos contratos que não vêm contemplados nos modelos dos centros. Os centros também não dispensam a utilização do seu modelo de contrato, onde normalmente se focam mais na parte financeira, nomeadamente nos custos diretos e indiretos do estudo, na divisão percentual dos valores remanescentes e onde, em alguns casos, também têm definidas taxas adicionais, como por exemplo taxas de submissão, taxas administrativas e taxas de arquivo.

No caso de o Promotor e/ou o centro não possuírem um modelo de contrato financeiro, a CRO dispõe de um modelo que pode ser adaptado ao estudo e utilizado no âmbito do mesmo.

Normalmente o Contrato Financeiro é adaptado e discutido com o centro durante o processo de preparação do dossiê de submissão, como descrito acima. Para a adaptação deste documento, é indispensável a recolha da seguinte informação:

- valor por cada doente incluído no estudo. Este valor é definido pelo Promotor;
- no caso de estudos com intervenção, lista de procedimentos a realizar no âmbito do estudo e custo dos mesmos;
- os membros da equipa de estudo e a distribuição percentual da verba remanescente do estudo pelos membros da equipa. Normalmente, ambos são definidos pelo Investigador Principal, no entanto existem centros que têm já a distribuição de verba definida, que é igual para todos os estudos.

Depois de recolhidas todas essas informações, deve adaptar-se ambos os modelos de contrato. Segue-se um processo de revisão, tanto pelo centro como pelo Promotor, onde normalmente a CRO funciona como ponte de contacto, tentando auxiliar e agilizar o processo no que for possível. Chegando ambas as partes a acordo, obtém-se a versão final do Contrato Financeiro e pode iniciar-se o processo de obtenção de assinaturas, que normalmente se inicia com a obtenção da assinatura do Promotor.

Em certos centros, o processo de avaliação do estudo pela CES e a revisão do contrato são processos independentes e que ocorrem simultaneamente. No entanto, alguns centros determinam que o estudo só poderá ser submetido para avaliação da comissão de ética quando a revisão do contrato financeiro estiver finalizada.

8.2. Dossiês do estudo: *Trial Master File* e *Investigator Site File*

O *Trial Master File* (TMF) é composto pelo conjunto de documentos essenciais que individual e coletivamente permitem a avaliação da condução e gestão de um ensaio clínico e a avaliação da integridade e qualidade dos dados produzidos. Estes documentos devem demonstrar o cumprimento das GCP e de todos os requisitos regulamentares aplicáveis por parte do Promotor, do investigador, e do monitor. O TMF deve ser completo, legível e preciso, a ponto de permitir a reconstrução de todas as atividades realizadas durante a condução do ensaio. (50)

É importante referir que o TMF é composto pelo TMF do Promotor e o TMF do Investigador, também conhecido como *Investigator Site File* (ISF). O ISF é um dossiê que contém os documentos essenciais do centro e do qual o dossiê da farmácia também faz parte. É responsabilidade do Investigador Principal e do Promotor garantir que o ISF se encontra completo. (50)

Para além dos documentos essenciais, fazem parte do conteúdo do TMF, as versões anteriores dos documentos do Promotor (todas as versões do protocolo, brochura do investigador, etc.) e a correspondência necessária para a reconstrução de atividades e decisões tomadas durante o ensaio.(50) As GCP incluem uma lista dos documentos essenciais que devem constar quer no TMF do Promotor, quer no ISF.(12) Apesar de não ser uma lista definitiva, fornece alguma orientação para o arquivo dos documentos do estudo.

O Monitor tem um papel importante na revisão destes dossiês, por forma a garantir que os mesmos se encontram completos.

O ISF deve ser enviado para o centro aquando da visita de início. O dossiê pode ser preparado e enviado diretamente pelo Promotor ou então o Promotor pode delegar esta tarefa na CRO.

Durante o estágio, foi possível colaborar na atualização de vários TMF e preparação de vários ISF que foram enviados para os centros. De forma geral, o ISF deve conter os seguintes documentos:

- Lista de Contactos;
- Protocolo (incluindo versões anteriores do protocolo e páginas de assinatura do protocolo para cada versão);
- Formulário de Consentimento Informado;
- CV e Certificado de Boas Práticas Clínicas da equipa do estudo;
- Acordos de confidencialidade;
- Caderno de Recolha de Dados e Instruções de Preenchimento;
- Assuntos Regulamentares (Autorização CA e CES);
- Declarações (Autorização do Diretor de Serviço);
- Formulários do estudo (Formulários de Delegação de Responsabilidades, Treino, Registo de Visitas, Identificação de doentes, entre outros aplicáveis);
- Correspondência;
- Contrato Financeiro;
- Outra documentação aplicável.

Durante a apresentação do ISF ao centro, o Monitor deve reforçar a necessidade de manter este dossiê atualizado e guardado em lugar seguro no centro, por um período de 5 anos após o relatório final.⁽⁵¹⁾ No Regulamento Europeu relativo

aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano é determinada a manutenção do TMF com toda a documentação do ensaio clínico por um período de pelo menos 25 anos após a conclusão do mesmo.(14) No entanto, e tal como mencionado anteriormente, este regulamento ainda não se encontra em vigor.

8.3. Monitorização

Ao longo do estágio, foram realizadas várias atividades de monitorização, presenciais e remotas, no âmbito de vários estudos observacionais e de um ensaio clínico.

8.3.1. Visitas de início

Foram realizadas visitas de início (SIV) tanto remotas como presenciais no âmbito de vários estudos observacionais. Estas visitas têm como objetivo treinar a equipa de estudo no protocolo e procedimentos do estudo antes de este começar.

Após a obtenção da aprovação da CES e do CA para a condução do estudo, procedesse ao agendamento da SIV. Nesta visita devem estar presentes todos os membros da equipa, nomeadamente, o Investigador Principal, o coordenador de estudos, os co-investigadores e os enfermeiros de estudo, tanto quanto aplicável.

Depois de acordada uma data, é enviada a toda a equipa uma carta de confirmação da visita, onde se confirma a data, hora e a agenda da SIV.

Antes da visita, deve ser preparado o ISF seguindo o índice mencionado acima, juntamente com alguns exemplares impressos de alguns documentos como por

exemplo os Formulários de Consentimento Informado, Formulários de Farmacovigilância e Questionários, se aplicável.

É utilizada a mesma apresentação PowerPoint durante todas as SIV de um estudo. A CRO é normalmente responsável pela criação desta apresentação, que é depois revista e aprovada pelo Promotor. Por norma, as apresentações das SIV abordam os seguintes tópicos:

- Racional
- Centros participantes
- Objetivos do estudo
- População do estudo
- Desenho do Estudo
- Procedimentos do estudo
- Caderno de Recolha de Dados
- Dossiê do Investigador
- Farmacovigilância
- Considerações Éticas e Boas Práticas Clínicas
- *Timelines*
- Monitorização
- Contactos

Durante a visita, o Monitor deve mostrar disponibilidade e abertura para responder a possíveis questões da equipa de estudo. O ISF e os documentos do estudo devem ser apresentados à equipa, reforçando a importância de os manterem atualizados e guardados em local seguro. Deve recolher-se o CV e certificado GCP de todos os membros da equipa, bem como as assinaturas nos formulários do estudo, tais como o Formulário de Registo de Visitas, o Formulário

de Delegação de Responsabilidades, o Formulário de Registo de Treino entre outros formulários que possam ser exigidos pelo Promotor.

No final da visita, o Monitor deve solicitar o envio das credenciais de acesso ao CRF eletrónico para toda a equipa presente na SIV, arquivar a documentação recolhida no TMF, elaborar o relatório da visita e enviar a carta de follow-up ao centro com a descrição das atividades realizadas e os assuntos pendentes.

Por opção do Promotor ou por outro razão impeditiva de deslocação ao centro, estas visitas podem ser realizadas remotamente, através de plataformas de videoconferência. A preparação, condução e seguimento da visita segue os mesmos pressupostos das visitas presenciais, sendo que a principal diferença está no envio antecipado dos dossiês do estudo para o centro e na recolha das assinaturas nos formulários do estudo. Aquando da realização da SIV remota, os documentos do estudo já se devem encontrar no centro para permitir que a equipa os explore durante a explicação da organização dos mesmos. No dossiê devem constar também os documentos que a equipa deverá assinar, processo que é explicado e acompanhado pelo Monitor durante a videochamada. Depois o centro fica encarregue de enviar uma digitalização de todos os documentos solicitados e assinados e enviar por correio os documentos originais.

8.3.2. Visitas de Monitorização

Durante o estágio, foram realizadas visitas de monitorização no âmbito de um ensaio clínico de fase II na área de oncologia, aleatorizado, sem ocultação e multicêntrico, cujo plano de monitorização define que a monitorização consistirá numa mistura de atividades de monitorização central, visitas de monitorização remotas e monitorização presencial.

A realização de uma visita de monitorização pode dividir-se em 3 partes: a preparação da visita, a condução da visita e o seguimento da visita.

O primeiro passo é o agendamento da visita, onde se deve garantir que os membros da equipa, nomeadamente o IP, o coordenador de estudos e o farmacêutico, no caso de visita à farmácia, estão disponíveis para receber o monitor.

Na preparação da visita, deve elaborar-se um plano realista sobre as atividades que se pretende realizar durante a mesma. Para este plano, o Monitor deve ter em conta o plano de monitorização, o relatório da visita passada e a tabela de assuntos pendentes do centro. Outras questões a ter em conta durante o planeamento da visita são o estado de preenchimento do CRF, os dossiês do estudo, a ocorrência de eventos adversos, entre outros.

Após a preparação da visita, deve enviar-se à equipa do estudo uma carta de confirmação da visita de monitorização onde, para além da confirmação da data e da hora de chegada do Monitor ao centro, se devem encontrar descritos os objetivos da visita e os assuntos cuja resolução ainda se encontra pendente.

8.3.2.1. Condução da Visita de Monitorização ao Serviço

Durante a visita, deve-se solicitar os dossiês do estudo ao coordenador de estudo e seguir o plano da visita definido anteriormente. Este, por norma, inicia-se com a revisão de consentimentos informados e dos critérios de inclusão e exclusão de cada doente. É muito importante verificar a ocorrência de SAE e a notificação dos mesmos ao Promotor nos moldes e prazos corretos. Deve proceder-se à revisão das *queries* abertas e proceder à revisão do CRF tendo em conta o plano definido.

Deve reservar-se um momento da visita para falar com o Investigador Principal e equipa de estudo para discutir dúvidas, pedir informações adicionais, discutir desvios ao protocolo, recolher assinaturas, etc.

A discussão dos desvios ao protocolo é muito importante e o Monitor deve avaliar a necessidade de treinar novamente a equipa em determinado procedimento do protocolo, treino esse que, se possível, poderá ser feito durante a própria visita.

Durante a visita, deve também proceder-se à revisão do ISF por forma a garantir que todos os documentos essenciais se encontram arquivados e verificar se os formulários do estudo se encontram completos e atualizados.

8.3.2.2. Condução da Visita de Monitorização à Farmácia

Em relação às visitas de monitorização à farmácia, de forma geral deve verificar-se a correta receção, dispensa, destruição, devolução, stock de medicação, condições armazenamento e todos os formulários de registo de todas estas atividades relacionadas com a ME do estudo, bem como o arquivo de toda a documentação do estudo no Dossiê da Farmácia.

A organização dos formulários de registo da ME pode variar de estudo para estudo, consoante o Promotor e as características do ensaio. Existem também centros que desenvolveram os seus próprios formulários, que podem ser utilizados se o Promotor assim o autorizar. No caso do ensaio clínico mencionado anteriormente, os formulários fornecidos pelo Promotor são os seguintes:

- Formulário de Dispensa (*Dispensing Log*), que deve ser preenchido por ME e por doente, com informação relativa à dispensa e a devolução de

medicação utilizada por parte dos doentes, esta última só aplicável no caso de comprimidos;

- Formulário de Contabilização (*Drug Accountability Log*), que deve ser preenchido para cada um dos ME, com informação relativa a cada receção, dispensa e destruição de medicação. Este formulário permite fazer um cruzamento entre a medicação dispensada e o stock de medicação disponível no centro;
- Formulário de Inventário (*Drug Inventory Form*), que deve ser preenchido para cada um dos ME, com a informação relativa à receção e destruição de ME, de modo a permitir realizar a reconciliação da medicação no final do estudo.

O Monitor deve verificar o preenchimento destes formulários e verificar se estão coerentes entre eles e também se a informação está concordante com o que se encontra descrito no formulário de prescrição de cada doente e no CRF.

De forma a confirmar a *compliance* dos doentes com o tratamento do ensaio, a farmácia é instruída a manter as caixas de medicação utilizadas (no caso de frascos de injetáveis) e os doentes são instruídos a devolver as caixas de comprimidos utilizadas à farmácia, para depois serem contabilizadas pelo monitor, que cruza essa informação com os formulários da farmácia.

O Monitor deverá também verificar o stock de medicação disponível, o lote da mesma e a data de validade. Para além disso, a farmácia deverá disponibilizar o registo de temperatura do frigorífico e/ou da sala onde se encontram armazenados o ME do estudo para revisão e confirmação da existência de algum desvio de temperatura. Se o Monitor encontrar algum desvio, deverá solicitar à

equipa da farmácia para colocar a medicação em quarentena, reportar o desvio imediatamente ao Promotor e esperar que este avalie se medicação se encontra em condições para ser utilizada.

Por fim, o Monitor deve rever o dossiê da farmácia e garantir que todos os documentos do estudo se encontram arquivados no mesmo.

Em todas as visitas de monitorização, o Monitor e um representante do centro devem assinar o Registo de Visitas do estudo.

Se durante a visita o Monitor encontrar algum desvio significativo na condução do estudo, como por exemplo, um SAE não reportado, sujeitos incluídos que não cumprem os critérios de inclusão e exclusão, ou qualquer outra ocorrência que o Monitor acredite que poderá comprometer a condução do estudo, a segurança dos participantes ou a veracidade dos dados recolhidos, deverá de imediato entrar em contacto com o Promotor e reportar a situação.

Após a visita de monitorização, o Monitor deve fechar os assuntos pendentes resolvidos durante a visita, arquivar a documentação recolhida durante a visita no TMF, elaborar o relatório da visita e enviar ao Promotor, preparar e enviar uma carta de seguimento para o Investigador Principal e para a farmácia, onde irão descritas as atividades realizadas durante a visita, os desvios ao protocolo detetados (se aplicável) e os assuntos pendentes identificados. O relatório da visita deve ser revisto e assinado pelo Monitor e pelo Promotor e depois arquivado no TMF.

8.3.3. Atividades de Monitorização Remota

Foram realizadas várias atividades de monitorização remota, incluindo visitas de monitorização remotas, contactos de monitorização e revisão do CRF.

As revisões do CRF têm como objetivo confirmar o preenchimento dos dados por parte do centro, bem como a coerência dos dados preenchidos e a existência de desvios ao protocolo.

Este processo de revisão do CRF está normalmente descrito no plano de monitorização, juntamente com a definição dos dados críticos a rever. Durante a revisão do CRF, sempre que o Monitor detetar alguma incongruência ou necessitar de uma clarificação por parte do centro, deve criar uma *query*.

Os CRF eletrónicos (eCRF) têm incluída a funcionalidade de criação de *queries*, no entanto, existem eCRF que ainda não têm essa funcionalidade integrada. Nesses casos, deve proceder-se ao preenchimento de um Formulário de Clarificação de Dados ou *Data Clarification Form* (DCF), onde se descreve o problema encontrado, sendo depois enviado para o centro, que deve responder ao mesmo, clarificando o problema ou corrigindo os dados do CRF. Esta revisão normalmente antecede contactos de monitorização ou uma visita de monitorização remota.

As visitas de monitorização remota devem ser agendadas com o centro (investigador, coordenador de estudos ou farmacêutico do estudo) consoante a periodicidade definida no plano de monitorização.

Antes da chamada com o centro o Monitor revê o CRF e os assuntos pendentes. É solicitado ao centro que durante a chamada tenha os documentos fonte do estudo disponíveis. Durante a chamada, são discutidas as inconsistências, os

desvios ao protocolo, outras questões resultantes da revisão do CRF, assuntos pendentes, entre outros. Pode também solicitar-se os formulários da farmácia para revisão e discussão de possíveis inconsistências, confirmação do stock de medicação no centro, e os registos de temperatura para verificação das condições de armazenamento do ME.

Finalmente, estas visitas também podem ser utilizadas para formação da equipa de estudo em algum procedimento no qual o monitor, através da revisão do CRF, identificou a necessidade de treino da equipa.

No final destas visitas, procede-se à elaboração de um relatório de visita de monitorização, que deverá ser enviado para revisão do Promotor e quando finalizado, deve ser datado e assinado por ambos, Monitor e Promotor, e enviado para o TMF.

Para além das visitas de monitorização remotas, também podem ser realizados contactos de monitorização para obter um status do centro e fazer seguimento de assuntos pendentes identificados nas visitas de monitorização.

No âmbito de estudos observacionais, realizaram-se diversos contactos de monitorização com os centros, onde se abordavam diferentes tópicos, consoante a fase onde o estudo se encontra e os assuntos pendentes do centro. Alguns deles encontram-se abaixo listados:

- Seguimento do recrutamento do centro;
- Revisão do procedimento de obtenção do Consentimento Informado;
- Revisão de CRF e discussão de *queries* abertas;
- Notificação de AE;
- Revisão do ISF e recolha de documentos em falta;

- Esclarecimento de questões relativas aos procedimentos dos estudos;
- Confirmação do agendamento da próxima visita do doente ao centro;
- Outros tópicos definidos no plano de monitorização.

Após os contactos de monitorização, é necessário registar quem foi o membro da equipa contactado e os tópicos discutidos durante o contacto num formulário Registo de Contacto, que deve depois ser datado e assinado pelo Monitor e arquivado no TMF.

8.4. Atividades de Farmacovigilância

A farmacovigilância tem um papel muito importante na área dos ensaios clínicos pois possibilita a determinação do perfil de segurança de um fármaco. Durante todo o ensaio, o investigador deve notificar acontecimentos adversos graves ao Promotor, bem como notificar certos acontecimentos adversos não graves e/ou resultados laboratoriais anormais de acordo com o definido no protocolo, e providenciar informação de seguimento.(1)

O Promotor deve garantir o registo dos acontecimentos adversos ocorridos ao longo do ensaio e, em caso de ocorrência de um SUSAR, o Promotor deverá notificá-lo ao INFARMED e à CEIC. É também responsabilidade do Promotor notificar anualmente informação segurança ao INFARMED e à CEIC, manter os investigadores informados e avaliar continuamente a relação benefício risco do ensaio clínico e a segurança do ME.(1,52)

Desta forma, no âmbito de um ensaio clínico, foi providenciado suporte às equipas de estudo do ensaio clínico na notificação de AE ao Promotor.

Após a Autorização de Introdução no Mercado (AIM), o medicamento passa a ser utilizado na população geral onde, ao contrário do que acontece nos ensaios clínicos, a população é muito heterogénea, permitindo a deteção de um maior número de Reações Adversas Medicamentosas (RAM) e conseqüentemente o aprimoramento do perfil de segurança dos fármacos. Por essa razão, as atividades de farmacovigilância e, em particular, a notificação espontânea de RAM, são tão importantes.(53) Os estudos observacionais contribuem também para a atualização do perfil de segurança de um fármaco pois, uma vez que não existe qualquer tipo de intervenção e que as condições não são controladas, a informação de segurança recolhida resulta da exposição do doente às condições de prática clínica habitual, não sendo influenciada pelo desenho e pelas condições do estudo.(54)

O protocolo de vários estudos onde foi possível colaborar, determinava a notificação de AE ao Promotor e registo dos mesmos no CRF. Assim, procedeu-se ao treino das equipas de estudo nos processos de farmacovigilância e no preenchimento do formulário de notificação de AE determinado por cada Promotor e procedeu-se também à monitorização de formulários de SAE preenchidos pelos centros no âmbito dos estudos.

8.5. Gestão de Projeto

De maneira geral, um projeto é composto por diversas fases, tais como início, planeamento, implementação, monitorização e controlo, análise e relatório. Tal também se aplica ao ciclo de vida dos projetos de investigação clínica.(55)

A CRO pode desempenhar várias funções durante todo o ciclo de vida do estudo clínico, e durante todas elas deve garantir uma boa gestão do projeto de forma

a garantir o sucesso do mesmo. O gestor do estudo clínico é responsável pelo acompanhamento do projeto, garantindo que todas as atividades planeadas acontecem dentro dos tempos previstos, que os objetivos propostos são cumpridos, que os problemas são identificados, geridos e resolvidos da melhor forma e o mais rapidamente possível.

Durante o período de estágio, estive envolvida em várias atividades relacionadas com a gestão de projeto de alguns estudos observacionais, tais como:

- Gestão de *timelines* dos projetos: durante o planeamento do estudo são definidos diversos objetivos, atividades e prazos. Para garantir o sucesso do projeto é necessário assegurar que todas as atividades previstas no âmbito de um determinado estudo são realizadas e que os objetivos são cumpridos dentro dos prazos estabelecidos para o estudo.
- Gestão do recrutamento: o recrutamento é parte essencial de um estudo e é muito importante garantir que este ocorre sobre os pressupostos determinados no protocolo e a um ritmo que permita atingir o número expectável de doentes dentro do período determinado. Quando tal não acontece, é necessário fazer um levantamento acerca das potenciais razões para o recrutamento não estar a corresponder às expectativas. Alguns desses motivos podem estar relacionados com o desenho do estudo, com critérios de elegibilidade que não se enquadram na prática clínica dos centros, com a motivação e a carga de trabalho da equipa de estudo, entre outras razões. Após este diagnóstico estar concluído, é necessário definir e aplicar medidas junto dos centros que visem melhorar os números do recrutamento. Durante o período de estágio, no âmbito de um estudo observacional, foi possível participar no processo de avaliação

do panorama geral e de diagnóstico das dificuldades de cada centro no recrutamento. Após essa análise foram definidas e aplicadas medidas quer a nível geral no estudo (diminuição da amostra e aumento do período de recrutamento) e em particular com cada centro, face à avaliação feita anteriormente (reunião com investigadores e contactos mais regulares com a equipa de estudo).

- Gestão financeira dos centros: no seguimento da elaboração dos contratos para a realização de estudos clínicos com os centros participantes nos estudos observacionais, foi também possível participar na criação e atualização de mapas de pagamentos aos centros tendo em conta a periodicidade e os moldes descritos em contrato.

9. Elementos valorativos do estágio

Durante o estágio foi possível obter diversas tanto a nível profissional como a nível pessoal.

A nível profissional, o facto de estagiar numa CRO multidisciplinar com projetos variados permitiu-me ter contacto com as diferentes áreas e realizar diversas tarefas relacionadas com as diferentes fases dos estudos clínicos, pelo que considero que a formação que recebi foi abrangente no que toca à implementação e monitorização de estudos clínicos.

Para além disso foi possível aprimorar e desenvolver diversas capacidades, tais como capacidade de gestão de tempo aliada à gestão de prioridades, capacidade de comunicação com diferentes intervenientes, sentido de responsabilidade, proatividade, espírito crítico, autonomia, entre outros.

10. Desvios ao plano de atividades

Apesar de se encontrar prevista o acompanhamento de visitas de encerramento no âmbito do estágio, tal não ocorreu, uma vez que todos os estudos em que estive envolvida se encontravam em fase de recrutamento e/ou acompanhamento.

11. Discussão

Todas as tarefas desenvolvidas durante o período de estágio permitiram desenvolver uma imagem mais clara do funcionamento da área da Investigação Clínica em Portugal. Ao trabalhar diretamente com os centros foi possível perceber de que formam integram a investigação clínica na prática clínica habitual.

Durante o estágio foram desenvolvidas atividades no âmbito de vários estudos observacionais. Estes estudos, por não influenciarem aquilo que é a prática clínica são de mais fácil implementação nos centros. Por serem considerados estudos mais simples, a integração nos mesmos são um bom ponto de partida para iniciar o contacto com a área.

Os ensaios clínicos são estudos mais exigentes, tanto para os centros, uma vez que alteram a prática clínica habitual exigindo procedimentos adicionais, como o nível de monitorização, pois exigem a monitorização de mais procedimentos e mais documentos por forma a garantir que a segurança e o bem-estar dos doentes e a validade dos dados recolhidos estão protegidos.

Apesar de a maior parte dos estudos em que estive envolvida terem sido estudos observacionais, considero que o trabalho desenvolvido no âmbito do ensaio

clínico foi muito importante para o meu desenvolvimento e permitiu-me ter contacto com os diferentes tipos de monitorização que podem ser realizados no durante a monitorização de ensaios clínicos.

Durantes as submissões estudos observacionais aos centros, as principais dificuldades sentidas foram relacionadas com os tempos de reposta dos centros, tanto por parte das comissões de ética, como dos responsáveis pela revisão do contrato financeiro do estudo e, por vezes, da própria equipa de estudo.

Durante as atividades de monitorização no âmbito de estudos observacionais, nem sempre é fácil obter a resposta por parte dos centros para a realização de atividades de monitorização remota, sendo que o fator que parece mais influenciar a demora ou ausência de resposta é a sobrecarga das equipas de estudo.

Durante as atividades de monitorização de ensaios clínicos, foi possível verificar que nem sempre a documentação fonte se encontra arquivada e completa. Para além disso, existe também alguma dificuldade na recolha das assinaturas e recolha de todos os documentos associados à equipa de estudo.

12. Conclusões

Realizar o estágio numa CRO nacional multidisciplinar, permitiu-me estar em contacto com diversos projetos, tanto observacionais e ensaios clínicos, o que é um bom ambiente para começar e ter uma visão da realidade nacional da área da investigação clínica nos vários tipos de estudos clínicos.

O estágio funcionou como um complemento à formação adquirida durante a componente letiva do mestrado, tendo permitido colocar o conhecimento adquirido em prática. O ambiente empresarial é crucial para cimentar conteúdos e para o desenvolvimento de capacidades de trabalho que não são obtidas em contexto académico.

Considero que os objetivos propostos para este estágio foram cumpridos. Para além disso, foram adquiridas diversas competências pessoais e profissionais das quais destaco, gestão de tempo, a capacidade de comunicação, espírito crítico e autonomia.

13. Bibliografia

1. Assembleia da República. Lei n.º 21/2014 da Investigação Clínica. Diário da República. 2014;pags. 2450-2465.
2. José Cunha-Vaz. A Investigação Clínica em Portugal e na Europa [Internet]. Fórum Saúde Século XXI. [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://forumsaudexxi.pt/a-investigacao-clinica-em-portugal-e-na-europa/>
3. Diário da República Eletrónico. Lei da investigação clínica - Alterações [Internet]. [cited 2021 Jan 10]. Available from: https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada/-/lc/116042195/202101100000/diplomasModificantes?p_p_state=maximized
4. Veloso A. História. Cent Ética para a Investig Clínica [Internet]. 2009; Available from: <http://www.ceic.pt/documents/20727/58009/História/960e81e5-5a88-42ba-acb1-4cd3896f2e20>
5. Nardini C. The ethics of clinical trials. Ecancermedicallscience [Internet]. 2014 Jan 16 [cited 2021 Jan 10];8(1). Available from: </pmc/articles/PMC3894239/?report=abstract>
6. The Nuremberg Code (1947). BMJ [Internet]. 1996 Dec 7 [cited 2020 Dec 6];313(7070):1448. Available from: <https://www.bmj.com/content/313/7070/1448.1>
7. Vijayanathan A, Nawawi O. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials [Internet]. Vol. 4, Biomedical Imaging and Intervention Journal. Department of Biomedical Imaging, University of Malaya; 2008 [cited 2021 Jan 10]. Available from: </pmc/articles/PMC3097692/?report=abstract>
8. Das NK, Sil A. Evolution of ethics in clinical research and ethics committee. In: Indian Journal of Dermatology [Internet]. Medknow Publications; 2017 [cited 2020 Dec 6]. p. 373–9. Available from: </pmc/articles/PMC5527717/?report=abstract>
9. WMA – The World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. [Internet]. Vol. 107, Journal of the Indian Medical Association. 2009 [cited 2020 Dec 6]. p. 403–5. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
10. ICH. ICH Official web site : ICH [Internet]. Ich.Org. 2008 [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://www.ich.org/page/history>
11. Branch SK. Guidelines from the International Conference on Harmonisation (ICH) [Internet]. Vol. 38, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. Elsevier; 2005 [cited 2021 Jan 10]. p. 798–805. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708505001561>
12. CHMP. GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2) by the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Eur Med Agency. 2016;6(December 01):1–70.
13. Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril de 2001. 2001 p. 34–44.
14. European Parliament C of the EU. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC Text with EEA relevance. Off J Eur

- Union [Internet]. 2014 [cited 2020 Nov 30];57(1):1–76. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536>
15. European Commission. Clinical trials - Regulation EU No 536/2014 | Public Health [Internet]. 2018 [cited 2020 Dec 6]. Available from: https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation_en
 16. Tenti E, Simonetti G, Bochicchio MT, Martinelli G. Main changes in European Clinical Trials Regulation (No 536/2014). *Contemp Clin Trials Commun*. 2018 Sep 1;11:99–101.
 17. Molloy SF, Henley P. Monitoring clinical trials: a practical guide. *Trop Med Int Heal*. 2016;21(12):1602–11.
 18. Baigent C, Harrell FE, Buyse M, Emberson JR, Altman DG. Ensuring trial validity by data quality assurance and diversification of monitoring methods. *Clin Trials*. 2008;5(1):49–55.
 19. Jung SY, Kang JW, Kim TH. Monitoring in clinical trials of complementary and alternative medicine. Vol. 10, *Integrative Medicine Research*. Korea Institute of Oriental Medicine; 2021. p. 100666.
 20. Meeker-O’Connell A, Glessner C. Clinical trial quality: From supervision to collaboration and beyond. *Clin Trials*. 2018;15(1_suppl):23–6.
 21. Brosteanu O, Schwarz G, Houben P, Paulus U, Strenge-Hesse A, Zettelmeyer U, et al. Risk-adapted monitoring is not inferior to extensive on-site monitoring: Results of the ADAMON cluster-randomised study. *Clin Trials*. 2017;14(6):584–96.
 22. Sheetz N, Wilson B, Benedict J, Huffman E, Lawton A, Travers M, et al. Evaluating Source Data Verification as a Quality Control Measure in Clinical Trials. *Ther Innov Regul Sci*. 2014;48(6):671–80.
 23. Olsen R, Bihlet AR, Kalakou F, Andersen JR. The impact of clinical trial monitoring approaches on data integrity and cost - A review of current literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(4):399–412.
 24. Agrafiotis DK, Lobanov VS, Farnum MA, Yang E, Ciervo J, Walega M, et al. Risk-based Monitoring of Clinical Trials: An Integrative Approach. *Clin Ther*. 2018;40(7):1204–12.
 25. Von Niederhäusern B, Orleth A, Schädelin S, Rawi N, Velkopolszky M, Becherer C, et al. Generating evidence on a risk-based monitoring approach in the academic setting - lessons learned. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17(1):1–15.
 26. Tudur Smith C, Williamson P, Jones A, Smyth A, Hewer SL, Gamble C. Risk-proportionate clinical trial monitoring: An example approach from a non-commercial trials unit. *Trials*. 2014;15(1):1–10.
 27. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. *Compliance Insp* [Internet]. 2013 [cited 2020 Dec 6];44(November):1–15. Available from: www.ema.europa.eu
 28. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, et al. Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring [Internet]. 2013 [cited 2020 Dec 6]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
 29. Andrianov A. Duality of Risk-based Monitoring Definition: EMA vs FDA | Cyntegrity

- [Internet]. 2014 [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://cyntegrity.com/duality-risk-based-monitoring-definition-ema-vs-fda/>
30. TransCelerate. RISK-BASED MONITORING METHODOLOGY Risk Based Monitoring Initiative.
 31. Fneish F. Comparison of Non-Commercial Risk Based Monitoring Tools by Their Application on Clinical Trial Protocols. *Am J Biomed Sci Res* [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 7];8(3):216–20. Available from: www.biomedgrid.com
 32. Higa A, Yagi M, Hayashi K, Kosako M, Akiho H. Risk-Based Monitoring Approach to Ensure the Quality of Clinical Study Data and Enable Effective Monitoring. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2020;54(1):139–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43441-019-00037-x>
 33. De S. Hybrid approaches to clinical trial monitoring: Practical alternatives to 100% source data verification. *Perspect Clin Res*. 2011;2(3):100.
 34. Oba K. Statistical challenges for central monitoring in clinical trials: a review. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(1):28–37.
 35. Byelyayeva T. Utilizing Remote Clinical Site Monitoring During the COVID-19 Pandemic - MassBio [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 20]. Available from: <https://www.massbio.org/news/recent-news/utilizing-remote-clinical-site-monitoring-during-the-covid-19-pandemic/>
 36. Remote Monitoring During Clinical Trials, a Risk Based Approach [Internet]. [cited 2020 Dec 20]. Available from: <https://www.quanticate.com/blog/bid/70489/remote-monitoring-during-clinical-trials-a-risk-based-approach>
 37. European Commission, European Medicines Agency, National Head of Medicines Agencies. Guidance on the Management of Clinical Trials During the Covid-19 (Coronavirus) Pandemic [Internet]. 2020 p. 21. Available from: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-
 38. Site Monitor Visits | CCTS [Internet]. [cited 2020 Dec 13]. Available from: <https://ccts.osu.edu/content/site-monitor-visits>
 39. Stone K. Contract Research Organizations: What Are They? [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://www.thebalancesmb.com/contract-research-organizations-cro-2663066>
 40. Pros & Cons of Working with Contract Research Organizations [Internet]. 2018 [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://weinberggroup.com/blog/pros-cons-working-with-cro/>
 41. Keypoint Solutions in Health [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. Available from: <http://keypoint.pt/site/>
 42. Keypoint - Consultoria Científica L. ORGANIGRAMA (V. 15-01-2019). 2019.
 43. Ensaio Clínicos Documentação e Boas Práticas Regulamentares. 2017 Sep.
 44. CEIC. LISTA DE VERIFICAÇÃO [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://www.ceic.pt/documents/20727/57525/Lista+de+Verificaçã+Novo+Ensaio/ea8a0620-c795-4deb-95be-c8231febcc1f>
 45. Formato da documentação a ser apresentada ao INFARMED, I.P. no âmbito de um

pedido de Autorização de Ensaio Clínico, e de Alteração Substancial, de uma notificação de Conclusão de Ensaio Clínico, de uma notificação de Suspeita de Reação Adversa Grave Ines. 2019.

46. Comissão de Ética para a Investigação Clínica. NORMAS A OBSERVAR PELOS REQUERENTES SOBRE O FORMATO E CONTEÚDO DO PEDIDO DE PARECER À CEIC PARA A REALIZAÇÃO DE ENSAIO CLÍNICO COM MEDICAMENTOS DE USO HUMANO , FIM DE ENSAIO Junho de 2005. 2005;1–29.
47. INFARMED. Submissão ao INFARMED [Internet]. 2014 [cited 2020 Nov 30]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/submissao_infarmed
48. SNS. Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC). 2016.
49. Ribeiro MA. Manhãs Informativas - Lançamento do RNEC 5/12/2016. A perspetiva da CEIC [Internet]. 2016 [cited 2020 Nov 30]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1129820/Apresentação_MAlexandraRibeiro_RNEC_051216/02c26cc0-3ea0-4cd4-8ae8-f3c1b410494a
50. Agency EM. Guideline on the content , management and archiving of the clinical trial master file (paper and /or electronic). EMA/INS/GCP/856758/2018. 2018 [cited 2020 Nov 30];44(December). Available from: www.ema.europa.eu/contact
51. Assembleia da República. Decreto-Lei 102/2007, 2007-04-02 - DRE [Internet]. Diário da República nº65/2007, Série I de 2007-04-02. 2007 [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/520207/details/maximized>
52. Comissão Europeia. Diretrizes pormenorizadas relativas à recolha, verificação e apresentação de relatórios sobre os acontecimentos/efeitos adversos decorrentes de ensaios clínicos com medicamentos para uso humano («CT-3» [Internet]. Jornal Oficial da Comissão Europeia. 2011 [cited 2020 Dec 1]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/>
53. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Junqueira Polónia J, Costa-Pereira A. O sistema Português de farmacovigilância. Acta Med Port. 2012;25(4):241–9.
54. Cabrita J, Martins AP. A Farmacoepidemiologia Observacional na Avaliação da Segurança e Efetividade do Medicamento Observational Pharmacoepidemiology in the Drug Safety and Effectiveness Evaluation. Rev Port Farm. 2017;96–106.
55. Farrell B, Kenyon S, Shakur H. Managing clinical trials [Internet]. Vol. 11, Trials. 2010 [cited 2020 Dec 1]. p. 78. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-11-78>

14. Anexos

- A. Declaração de duração e carga horária por parte do serviço competente da Instituição acolhedora
- B. Pareceres dos Orientadores

Anexo A

Estágio de Mestrado em Gestão da Investigação Clínica

Aluna: Ana Francisca Carneiro Bragança

Local de Estágio: Keypoint

Data	Horário	Atividade
01/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Formação em procedimentos de submissão RNEC
02/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Formação ICH-GCP
03/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Preparação de submissão CES
04/10/2019	9h - 13h;	Preparação de submissão CES
07/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Contactos de monitorização
08/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Análise de documentos de estudo
09/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Preparação de submissão CES
10/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Negociação de contratos
14/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Análise de CRF
15/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Contactos de monitorização
16/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Análise de CRF
17/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Treino farmacovigilância
18/10/2019	9h - 13h;	Documentos do estudo: ICF e diário do doente
21/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Visita de início
22/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Reunião promotor
23/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Contactos centros
24/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Submissão alteração substancial
28/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Análise de CRF
29/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Preparação de visita de monitorização
30/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Visita de monitorização
31/10/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Relatório visita de monitorização
04/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Organização de TMF
05/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de centros
06/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Monitorização do CRF
07/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de submissões
11/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Preparação submissão substancial
12/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Reunião de recrutamento
13/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de centros
14/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de centros
15/11/2019	9h - 13h;	Negociação de contratos
18/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Contactos de monitorização
19/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Formação estudo observacional
20/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Plano de monitorização estudo observacional
21/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Plano de monitorização estudo observacional
25/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de projeto
26/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Reunião de equipa de estudo
27/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Documentos do estudo: Data Management Plan
28/11/2019	9h - 13h; 14h - 16h	Status ensaio clinico
29/11/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Documentos do estudo: Apresentação SIV e pocket guide
02/12/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Documentos do estudo: Questionários
03/12/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Negociação de contratos
04/12/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Formação estudo observacional
05/12/2019	9h - 13h;	Submissão inicial CES
06/12/2019	9h - 13h;	Preparação de ISFs

09/12/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Negociação de contratos
10/12/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Negociação de contratos
11/12/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Status estudo observacional
12/12/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Reunião de recrutamento
13/12/2019	9h - 13h;	Gestão de projeto
16/12/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de projeto
17/12/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Preparação visita de início
18/12/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Visita de início estudo observacional
19/12/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Monitorização CRF
20/12/2019	9h - 13h; 14h - 18h	Reunião de recrutamento
06/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Visita de início estudo observacional
07/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Contactos de monitorização
08/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Revisão CRF
09/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Visita de início estudo observacional
10/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Submissão inicial CES
13/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Relatório visita de início
14/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Contactos de monitorização
15/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de projeto
16/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Elaboração de newsletter
17/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Preparação visita de monitorização
20/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Notificação CEIC e INFARMED
21/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Visita de monitorização
22/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Preparação de ISFs
23/01/2020	9h - 13h;	Elaboração de newsletter
24/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de projeto
27/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Preparação de visita de início
28/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Status estudo observacional
29/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Visita de início estudo observacional
30/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Visita de início estudo observacional
31/01/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Reunião de equipa interna
10/02/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Visita de início estudo observacional
11/02/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Negociação de contratos
12/02/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de projeto
13/02/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de pagamentos centros
14/02/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de envio de amostras
17/02/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Preparação alteração substancial
18/02/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Organização TMF
19/02/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de projeto
20/02/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de centros ensaio clinico
21/02/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Monitorização CRF
24/02/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de centros
26/02/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Preparação de visita de monitorização
27/02/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Visita de início estudo observacional
28/02/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Visita de monitorização remota
02/03/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Gestão de centros ensaio clinico
03/03/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Treino em ensaio clinico
04/03/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Treino em ensaio clinico
05/03/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Revisão de queries
06/03/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Visita de monitorização remota farmácia
09/03/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Preparação de submissão inicial ensaio clinico

10/03/2020	9h - 13h; 14h - 18h	Formação de equipa de estudo
Assinatura do responsável:		
Assinatura do aluno:	Ana Francisca Carneiro Bregença	

Anexo B



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade
de aveiro

PARECER

No âmbito curso do 2.º Ciclo de Estudos conducente ao grau de Mestre em Gestão de Investigação Clínica, Mestrado que resulta da colaboração entre a Universidade NOVA de Lisboa (Nova Medical School | Faculdade de Ciências Médicas (NMS | FCM), NOVA Information Management School, Escola Nacional de Saúde Pública) e a Universidade de Aveiro, e na categoria de Orientadora, venho por este meio declarar que o Relatório de Estágio, intitulado “Relatório de Estágio em Monitorização de Estudos Clínicos” realizado pela aluna Ana Francisca Carneiro Bragança, se encontra finalizado, reunindo as condições para ser apreciado e defendido.

A Orientadora

Data



Assinado por: Maria Teresa
Ferreira Herdeiro
Identificação: B108169797
Data: 2021-01-27 às 20:27:53



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade
de aveiro

PARECER

No âmbito curso do 2.º Ciclo de Estudos conducente ao grau de Mestre em Gestão de Investigação Clínica, Mestrado que resulta da colaboração entre a Universidade NOVA de Lisboa (Nova Medical School | Faculdade de Ciências Médicas (NMS | FCM), NOVA Information Management School, Escola Nacional de Saúde Pública) e a Universidade de Aveiro, e na categoria de Co-orientadora, venho por este meio declarar que o Relatório de Estágio, intitulado “Relatório de Estágio em Monitorização de Estudos Clínicos” realizado pela aluna Ana Francisca Carneiro Bragança, se encontra finalizado, reunindo as condições para ser apreciado e defendido.

A Co-orientadora



Assinado por: Ana Margarida
André Febra Moita de Macedo
Identificação: BI09881010
Data: 2021-01-29 às 11:31:25