

**RUTE INÊS
DOMINGUES GIL**

DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTOS

**RUTE INÊS
DOMINGUES GIL**

DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTOS

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação Clínica, realizada sob a orientação científica da Doutora Maria Teresa Herdeiro, Professora Auxiliar do Departamento de Ciências Médicas da Universidade de Aveiro

o júri

presidente

Professora Doutora Ana Gabriela da Silva Cavaleiro Henriques
Professora Auxiliar, Universidade de Aveiro

vogal – arguente principal

Doutora Isabel Vitória Neves de Figueiredo Santos Pereira
Professora Associada Com Agregação, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

vogal - orientador

Professora Doutora Maria Teresa Ferreira Herdeiro
Professora Auxiliar, Universidade de Aveiro

agradecimentos

Neste momento gostaria de agradecer a todas as pessoas que me acompanharam nesta fase do meu percurso académico.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Professora Maria Teresa Herdeiro e à Professora Nélia Gouveia pela fundação do Mestrado em Gestão de Investigação Clínica e por todas as oportunidades associadas ao mesmo.

Gostaria de agradecer a toda a equipa da Bluepharma que me acompanhou durante o meu estágio curricular, em especial, à minha tutora, Matilde Melo, e à minha colega, Morgana Maia, por todo o apoio, paciência, dedicação e por todos os ensinamentos que me proporcionaram.

Aos meus amigos, por todo o apoio constante ao longo do meu percurso académico e por me motivarem sempre para atingir os meus objetivos.

Por último, agradecer à minha família por acreditarem sempre em mim, especialmente, às mulheres da minha vida, a minha mãe e as minhas irmãs - obrigada por nunca me deixarem desistir dos meus sonhos e serem o meu pilar.

palavras-chave

Investigação clínica, indústria farmacêutica, ensaios clínicos, bioequivalência, promotor.

resumo

O presente relatório foi realizado no âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica, de forma a descrever as atividades realizadas durante o estágio curricular que decorreu ao longo do ano letivo 2020/2021.

O relatório está dividido em dois capítulos principais. O primeiro capítulo detalha as tarefas e procedimentos realizados ao longo do estágio curricular no setor de Assuntos Médicos, da Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A. As atividades dinamizadas neste estágio resumem-se fundamentalmente às responsabilidades e funções de um promotor de ensaios clínicos. O segundo capítulo apresenta uma revisão bibliográfica acerca do desenvolvimento clínico de medicamentos genéricos, sendo o seu principal foco os requisitos de bioequivalência das autoridades do medicamento na Europa e nos Estados Unidos.

A experiência deste estágio curricular foi bastante enriquecedora na medida em que foi possível obter mais conhecimentos ligados à área da investigação clínica, como também, ao funcionamento de uma indústria farmacêutica.

keywords

Clinical research, pharmaceutical industry, clinical trials, bioequivalence, sponsor.

abstract

This report was executed within the scope of the Master in Clinical Research Management, in order to describe the activities carried out during the curricular internship that took place during the academic year of 2020/2021.

The report is divided in two main chapters. The first chapter details the tasks and procedures performed during the curricular internship in the Medical Affairs unit, from Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A. The activities executed during this internship are essentially the responsibilities and functions of a clinical trials sponsor. The second chapter presents a bibliographic review on the clinical development of generic drugs, being its main focus the bioequivalence requirements of the medicine authorities in Europe and United States.

The experience of this curricular internship was quite enriching since it was possible to obtain more knowledge related to the clinical research area, as well as the functioning of a pharmaceutical industry.

Índice	
Lista de Tabelas	4
Lista de Figuras	5
Lista de Abreviaturas	6
1. Introdução	8
2. Investigação Clínica e Estado da Arte	10
2.1. Estudos Clínicos: o que são?	10
2.1.1. Estudos Experimentais	10
2.1.2. Estudos Observacionais	11
2.2. Boas Práticas Clínicas	12
2.3. Principais <i>Stakeholders</i> num Ensaio Clínico	12
2.4. Fases dos Ensaios Clínicos	14
2.5. O papel da Indústria Farmacêutica nos Ensaios Clínicos	16
Capítulo I – Desenvolvimento Clínico de Medicamentos	18
1. Objetivo do Estágio	18
2. Instituição de Acolhimento – Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A.	19
3. Descrição do Estágio	20
3.1. Plano de Atividades	20
3.2. Formação Inicial	21
3.3. Avaliação de Potenciais Projetos	23
3.4. Atividades de Início e Preparação de Ensaios Clínicos	25
3.4.1. Antes da submissão do ensaio clínico.....	26
3.4.2. Após a aprovação das autoridades competentes	29
3.5. Acompanhamento da Fase Clínica	33

3.6. Monitorização de Ensaio Clínicos	36
3.6.1. Antes do início do ensaio clínico.....	37
3.6.2. Antes de cada visita	38
3.6.3. Durante cada visita	39
3.6.3.1. <i>Site Initiation Visit</i>	40
3.6.3.2. <i>Site Monitoring Visit</i>	41
3.6.3.3. <i>Close-Out Visit</i>	42
3.6.4. No fim de cada visita	43
3.7. Supervisão das Atividades de Monitorização	44
3.8. Atividades de Fim de Ensaio Clínic.....	46
3.9. Gestão de Projetos	50
4. Discussão	56
5. Conclusões	58
Capítulo II – Desenvolvimento Clínic de Medicamentos Genéricos	59
1. Introdução	59
2. Requisitos de Bioequivalência: EMA <i>versus</i> FDA	62
2.1. Desenho do Estudo	62
2.2. Sujeitos	64
2.3. Condução do Estudo	65
2.4. Condição dos Alimentos	66
2.5. Colheita de Amostras	67
2.6. Análise Estatística e Inferência de Bioequivalência	68
3. <i>Guidances</i> para Produtos Específicos	69

4. Conclusão	71
Referências Bibliográficas	74

Lista de Tabelas

Tabela 1. Resumo das atividades realizadas para cada projeto.

Lista de Figuras

Figura 1. Principais *stakeholders* envolvidos num ensaio clínico.

Figura 2. Percentagem de ensaios clínicos submetidos ao INFARMED, I.P. por tipo de Promotor.

Figura 3. Gráfico de concentração *versus* tempo de um medicamento genérico (linha vermelha) e um medicamento inovador (linha azul).

Figura 4. Representação do desenho 2x2x2 de um ensaio clínico.

Figura 5. Inferência de bioequivalência entre o produto de referência e os produtos genéricos para um IC a 90% entre os limites de 80-125%.

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ALCOA-C – *Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate, Complete*

AUC – Área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo

BCS - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (*Biopharmaceutical Classification Scheme*)

BPC – Boas Práticas Clínicas

C_{máx} – Concentração plasmática máxima

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

COV – *Close-Out Visit*

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

CRF – *Case Report Form*

CRO – *Contract Research Organization*

DME – Dossier do Medicamento Experimental

eCRF – *Electronic Case Report Form*

EUDRACT - *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*

EMA – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

IC – Intervalo de confiança

I&D – Investigação e Desenvolvimento

ICH – *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

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

ISF – *Investigator Site File*

ME – Medicamento Experimental

MEGIC – Mestrado em Gestão de Investigação Clínica

PAEC – Pedido de Autorização de Ensaio Clínico

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SDR – *Source Data Review*

SDV – *Source Data Verification*

SIV – *Site Initiation Visit*

SMV – *Site Monitoring Visit*

SOP – *Standard Operating Procedure*

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

T_{máx} – Tempo máximo

TMF – *Trial Master File*

UE – União Europeia

1. Introdução

O Mestrado em Gestão de Investigação Clínica (MEGIC) tem como principal objetivo a formação de pessoas na área da Investigação Clínica para que possam vir a desempenhar funções nos diversos campos profissionais associados a esta área. As unidades curriculares refletem a complexidade e a importância que esta atividade possui para o desenvolvimento e a inovação de terapias que, por sua vez, melhoram a qualidade de vida das populações.

No segundo ano curricular é dada a possibilidade de se optar por um estágio numa instituição com atividade profissional ligada à Investigação Clínica. Este estágio representa uma oportunidade para poder colocar em prática todos os conhecimentos e capacidades adquiridas ao longo do tempo, relativos ao mundo dos ensaios clínicos. O estágio curricular decorreu durante todo o ano letivo de 2020/2021, iniciando a 6 de outubro de 2020 e terminando a 30 de junho de 2021, sob a orientação da Professora Doutora Maria Teresa Herdeiro, Diretora do Curso de Mestrado em Gestão da Investigação Clínica da Universidade de Aveiro, sendo a Doutora Matilde Melo, Coordenadora de Assuntos Médicos na Bluepharma, a tutora na instituição de acolhimento.

A instituição escolhida neste âmbito foi a Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A., uma empresa farmacêutica que desenvolve e fabrica medicamentos. Nesta instituição foi possível adquirir competências relativas às atividades que um Promotor de ensaios clínicos desempenha diariamente. Além disso, foi também possível ter uma melhor compreensão de como funciona uma indústria farmacêutica, tal foi exequível graças à integração de equipas multidisciplinares focadas no desenvolvimento e fabrico de medicamentos.

O presente relatório espelha as atividades desempenhadas ao longo do estágio, detalhando as tarefas e procedimentos realizados no setor de Assuntos Médicos da Bluepharma. Assim, este relatório apresenta as atividades dinamizadas relativas ao acompanhamento do desenvolvimento clínico de medicamentos na Bluepharma,

sendo o seu foco principal as tarefas do representante do Promotor de ensaios clínicos.

A escolha do tema de desenvolvimento clínico de medicamentos genéricos para a revisão bibliográfica aqui apresentada, deve-se ao facto de estes terem vindo a aumentar a sua presença no mercado dos medicamentos e, também, pela importância que representam para as populações e para os governos, uma vez que surgem como uma forma de reduzir despesas e gastos em cuidados de saúde. Os medicamentos genéricos possibilitam um acesso mais abrangente às terapias medicamentosas, não tendo qualquer relação de inferioridade quando comparados com os medicamentos inovadores. Os ensaios de bioequivalência são essenciais para o desenvolvimento de medicamentos genéricos e, como tal, é essencial saber quais as exigências das autoridades competentes para que estes sejam implementados e conduzidos de forma a proteger os participantes e a obter dados cientificamente válidos e robustos. Esta revisão foca-se sobretudo nas *guidelines* publicadas pelas autoridades regulamentares europeia e norte-americana.

2. Investigação Clínica e Estado da Arte

A Investigação Clínica representa uma atividade fulcral na nossa sociedade, caracterizando-se pelo seu rigor e exigência. Esta atividade foca-se na investigação e descoberta de novos meios de diagnóstico e novos tratamentos com o objetivo de melhorar os cuidados de saúde providenciados às populações.^[1] A Investigação Clínica é realizada em humanos, saudáveis e doentes, seguindo padrões altamente rigorosos exigidos pelas autoridades competentes de cada região.^[2] Os ensaios clínicos representam maioritariamente a atividade realizada na Investigação Clínica. Na situação atual de emergência de saúde pública, decorrente da pandemia de COVID-19, o sucesso dos ensaios clínicos representa o fator-chave na resposta ao desafio que enfrentamos, uma vez que permitir-nos-á chegar aos tão desejados tratamentos para travar esta pandemia.

2.1. Estudos Clínicos: o que são?

A Lei da Investigação Clínica define estudo clínico como sendo “qualquer estudo sistemático, conduzido no ser humano ou a partir de dados de saúde individuais, destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o 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 serviços de saúde, através de aspetos biológicos, comportamentais, sociais ou organizacionais”.^[3]

Os estudos clínicos podem ser divididos em duas categorias: estudos experimentais e estudos observacionais. Nos estudos experimentais, o investigador atribui aos participantes do estudo um tratamento existindo, portanto, uma intervenção, enquanto nos estudos observacionais não existe qualquer tipo de intervenção por parte de investigador, apenas são observados os efeitos da prática clínica habitual.^[4]

2.1.1. Estudos Experimentais

Os estudos experimentais compreendem a intervenção de medicamentos, dispositivos médicos, entre outros. Quando a intervenção envolve um ou mais

medicamentos experimentais (ME's), estamos perante um ensaio clínico. [3] Os estudos experimentais subdividem-se em dois tipos:

- Ensaio randomizado: A intervenção é alocada a cada participante de uma forma aleatória, o que diminui a possibilidade de enviesamento dos resultados e, como tal, são considerados como o “padrão de ouro” da Investigação Clínica; [4]
- Ensaio não-randomizado: O investigador atribui a cada participante o respetivo tratamento, não o fazendo aleatoriamente. [4]

2.1.2. Estudos Observacionais

Os estudos observacionais subdividem-se em estudos analíticos e estudos descritivos. No caso de existir um grupo controlo, estamos perante um estudo analítico; caso contrário, trata-se então de um estudo descritivo. [4]

Os estudos analíticos pressupõem a identificação da direção temporal. [4] Existem três tipos de estudos analíticos:

- Estudos coorte: Neste tipo de estudos são acompanhados grupos de participantes com e sem a exposição de interesse até à determinação do *outcome*, podendo-se assim inferir se a exposição conduz, ou não, a um maior risco da ocorrência do *outcome*. Tratam-se de estudos prospetivos; [4]
- Estudos caso-controlo: Este tipo de estudos tem início no *outcome* e, analisam, retrospectivamente, se existiu ou não a exposição de interesse, sendo selecionado um grupo com o *outcome* em estudo e outro grupo sem esse mesmo *outcome*. Tratam-se, portanto, de estudos retrospectivos; [4]
- Estudos transversais: O propósito destes estudos é determinar, em simultâneo, tanto a exposição como o *outcome* num determinado ponto do tempo. Por conseguinte, estes estudos avaliam não a incidência, mas sim a prevalência da doença. [4]

2.2. Boas Práticas Clínicas

Qualquer investigação conduzida em humanos deve cumprir com padrões éticos e metodológicos adequados, de forma a assegurar que os ensaios clínicos são implementados e conduzidos protegendo os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes. [2] A Declaração de Helsínquia, amplamente conhecida no meio da Investigação Clínica, trata-se de um conjunto de princípios éticos que regem a investigação em humanos. [5] No mesmo seguimento, foram publicadas as Boas Práticas Clínicas (BPC) pelo *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), que representam um padrão internacional ético e de qualidade científica para o desenho, condução, registo e relato de estudos que impliquem a participação de humanos. [6] A conformidade com as BPC salvaguarda os direitos e a segurança dos participantes, assegurando também que os dados produzidos durante o estudo clínico são fidedignos e robustos. [6] As *guidelines* de BPC definem os papéis e as responsabilidades dos *stakeholders* envolvidos no ensaio clínico - Promotor, investigadores, monitores, entre outros. [2] Atividades tais como a garantia da qualidade e as inspeções funcionam como métodos para assegurar que estes padrões são cumpridos. [2] O principal objetivo das BPC é fornecer aos investigadores e às suas respetivas equipas as ferramentas adequadas para proteger os participantes e, ao mesmo tempo, recolher dados com qualidade. [2]

2.3. Principais *Stakeholders* num Ensaio Clínico

Num ensaio clínico estão envolvidos diversos *stakeholders* (figura 1) e cada um deles representa um papel fundamental no desenvolvimento dos ensaios sendo importante definir quem são e quais as suas principais responsabilidades:



Figura 1. Principais *stakeholders* envolvidos num ensaio clínico. Adaptado da referência [2].

- **Equipa de Investigação:** O Promotor ou a *Contract Research Organization* (CRO) indicam um local de investigação onde definem o Investigador Principal e a respetiva equipa de investigação que serão responsáveis pela condução propriamente dita do ensaio; [2]
- **Participante do Estudo:** Voluntário que participa no estudo de forma livre e deliberada, estando devidamente informado das condições do ensaio, nomeadamente dos riscos e benefícios e, portanto, leu e assinou o consentimento informado; [2]
- **Autoridade Competente:** No caso de o ensaio clínico envolver um ou mais ME's, os requisitos regulamentares incluem a aprovação por parte de uma autoridade competente. Esta autoridade garante que os medicamentos utilizados no ensaio clínico cumprem com os requisitos aplicáveis em termos de segurança, qualidade e eficácia. [2] Em Portugal, o INFARMED, I.P. representa essa mesma autoridade;
- **Comissão de Ética:** A aprovação prévia por parte de uma comissão de ética é imperativa para a condução do ensaio clínico. A sua principal responsabilidade é garantir que o ensaio cumpre com os requisitos éticos, protege o bem-estar e os direitos dos participantes e garante que os seus dados pessoais são

protegidos. [2] No nosso país, um ensaio clínico requer o parecer favorável da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC);

- Promotor: O Promotor pode ser uma pessoa individual, empresa, instituição ou organização cuja responsabilidade é iniciar, gerir e/ou financiar o ensaio clínico. [6] O Promotor pode contratar uma CRO e a esta delegar algumas ou todas as suas funções relativas à gestão do ensaio clínico. De salientar que, mesmo neste cenário, a responsabilidade última do ensaio reside sempre no Promotor; [2]
- CRO: Uma CRO fornece suporte ao Promotor na realização de uma ou mais tarefas e funções relativas ao ensaio. [6] Para esse efeito, as CRO's são constituídas por equipas multidisciplinares de forma a dar suporte na implementação e condução de ensaios clínicos. [2]

2.4. Fases dos Ensaio Clínicos

O desenvolvimento de medicamentos assenta num processo lógico em que a informação obtida em estudos mais iniciais é utilizada no planeamento e no suporte de ensaios posteriores mais definitivos. [7] Os ensaios clínicos são conduzidos após ou durante as fases de I&D de um medicamento e de, pelo menos, alguns estudos não-clínicos. [7] A sua condução é realizada de forma sequencial, tendo por base o conhecimento obtido em estudos anteriores. Geralmente, os ensaios clínicos dividem-se em quatro fases temporais, sendo que a cada fase está associada uma descrição, e não um conjunto de requisitos. [7] Ao longo do tempo, o número de sujeitos a incluir aumenta e em cada fase são respondidas questões de investigação distintas. [2] Os ensaios clínicos permitem investigar a segurança e a eficácia de um medicamento antes da sua utilização em larga escala, ou seja, antes de obter a Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Abaixo são caracterizadas sucintamente as diferentes fases constituintes de um ensaio clínico:

- Fase I: os estudos de fase I englobam estudos farmacológicos humanos e tratam-se da primeira investigação conduzida em humanos. Geralmente, estes

estudos são conduzidos em voluntários saudáveis, podendo também ser conduzidos em doentes que possuam a condição para a qual o medicamento está a ser desenvolvido. Estes estudos são desenhados para avaliar aspetos como a segurança e a tolerabilidade, a farmacocinética e a farmacodinâmica do medicamento em estudo. Os ensaios de bioequivalência, em que se demonstra que duas formulações distintas possuem biodisponibilidades semelhantes, são classificados como ensaios de fase I; [7]

- Fase II: os estudos de fase II são classificados como estudos exploratórios. A informação obtida nesta fase será útil para estudos subsequentes, uma vez que, permite a determinação da dose eficaz e do regime terapêutico, assim como, a definição da população alvo e fornece um perfil de segurança do medicamento mais robusto; [7]
- Fase III: os estudos de fase III são designados como estudos confirmatórios já que o seu objetivo é confirmar as evidências obtidas em estudos anteriores de que o medicamento é seguro e eficaz na população alvo, sendo, portanto, conduzidos em grandes grupos populacionais. [7] Estes estudos são conduzidos de forma a produzir evidências da segurança e eficácia requeridas para submeter a AIM às autoridades; [2]
- Fase IV: os estudos de fase IV são conduzidos após o medicamento ter já obtido a AIM, encontrando-se agora no mercado. Como o medicamento passa a ser utilizado a larga escala, fora do ambiente controlado de um ensaio clínico, poderão surgir potenciais riscos que impactam a avaliação benefício/risco do medicamento. O seu objetivo é, portanto, recolher informação adicional acerca da segurança, eficácia e uso do medicamento. Nesta fase poderão ser conduzidos em populações especiais, como crianças e idosos, de forma a conhecer quais os efeitos do medicamento nessas mesmas populações. [7]

2.5. O papel da Indústria Farmacêutica nos Ensaio Clínicos

Os ensaios clínicos podem ser da iniciativa do investigador, tendo uma origem fundamentalmente académica, ou então da iniciativa da indústria farmacêutica. Nos ensaios de iniciativa do investigador, a responsabilidade do desenho e condução do estudo reside no próprio investigador ou na instituição académica que o mesmo integra. [8] Nos ensaios clínicos de iniciativa da indústria, o protocolo de estudo é definido por esta e cabe apenas ao investigador cumpri-lo. [8] Segundo dados do INFARMED, I.P., [9] a grande maioria dos ensaios clínicos submetidos têm como Promotor a indústria farmacêutica, como se pode verificar no gráfico abaixo (figura 2).

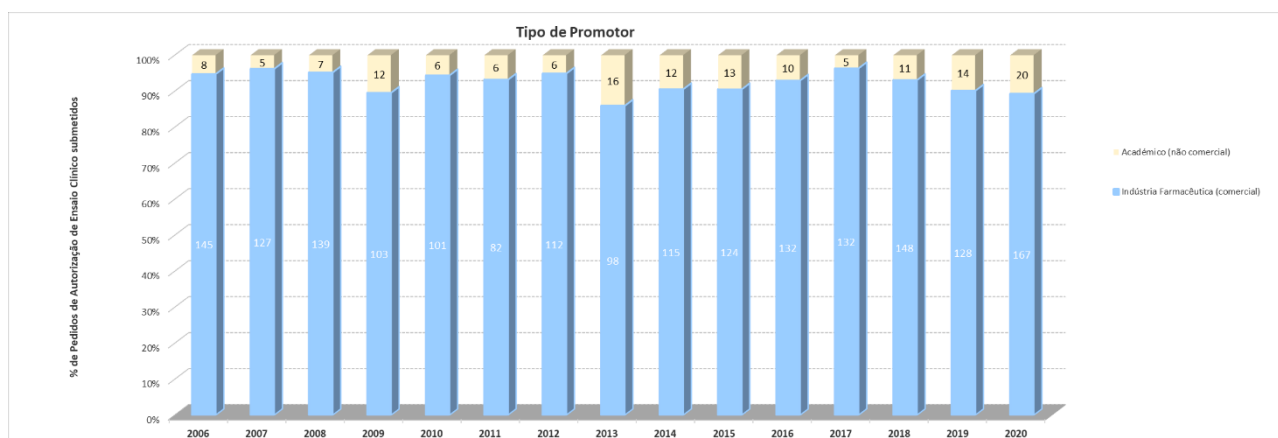


Figura 2. Percentagem de ensaios clínicos submetidos ao INFARMED, I.P. por tipo de Promotor. Retirado da referência [9].

A globalização torna o ambiente de investigação cada vez mais competitivo e complexo. Como tal, são necessárias equipas de investigação devidamente preparadas, tendo ao seu dispor os recursos necessários, de forma a garantir um planeamento e gestão eficientes do ensaio clínico. Equipas de investigação altamente qualificadas e preparadas para os desafios que a Investigação Clínica acarreta tornam-se atrativas para a indústria farmacêutica que, tal como já foi referido, é apontada como sendo o tipo de Promotor e financiador mais frequente de ensaios clínicos. Os ensaios promovidos pela indústria podem ser vistos como uma fonte de financiamento para os

sistemas de saúde o que faz com que exista interesse económico no desenvolvimento e implementação deste tipo de atividade. [8]

A evolução e o progresso da área da saúde estão altamente dependentes de estudos clínicos que, por sua vez, conduzem ao surgimento de novas e melhores terapias para as populações, o que faz diminuir os gastos e as despesas em cuidados de saúde por parte dos governos. A Investigação Clínica em Portugal ainda não possui a devida relevância pelo que é importante aumentar a literacia da nossa população neste sentido, dando a conhecer os benefícios que podem advir desta atividade. Numa altura em que o setor da saúde enfrenta desafios tão complexos, o investimento na Investigação Clínica é crucial para garantirmos que as populações têm à sua disposição os devidos cuidados de saúde.

Capítulo I – Desenvolvimento Clínico de Medicamentos

1. Objetivos do Estágio

No âmbito do MEGIC surge a possibilidade de no 2º ano se realizar um estágio curricular. Este estágio representa uma excelente oportunidade para preparar os estudantes para o ambiente de trabalho, uma vez que, se torna possível colocar em prática os diversos conhecimentos adquiridos através das unidades curriculares pertinentes deste mestrado. Ao longo do estágio foi possível adquirir diversas *soft skills* e desenvolver competências específicas ligadas ao mundo da Investigação Clínica. Este estágio permitiu, assim, aprofundar conhecimentos já obtidos anteriormente e, ao mesmo tempo, ter um contacto direto com o dia-a-dia dos profissionais ligados à Investigação Clínica, tornando-se numa mais-valia quer para a formação académica quer para futuras experiências profissionais.

A instituição escolhida para esse efeito foi a Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A. Nesta instituição foi possível contactar com as atividades de um Promotor de ensaios clínicos, conseguindo assim conhecer quais as exigências e as tarefas a realizar durante o desenvolvimento clínico de medicamentos.

Os objetivos deste estágio prendem-se fundamentalmente com a aprendizagem e a aquisição de competências relativas às responsabilidades e funções de um Promotor de ensaios clínicos, podendo-se destacar os seguintes:

- a) Acompanhamento do desenvolvimento de medicamentos;
- b) Contacto com áreas multidisciplinares;
- c) Acompanhamento das atividades desenvolvidas pela CRO/centro clínico;
- d) Supervisão das atividades de monitorização/Monitorização de ensaios clínicos;
- e) Gestão de projetos.

Além da aquisição de competências relativas às atividades do Promotor foi também possível desenvolver capacidades mais gerais, como por exemplo, o trabalho em equipa, comunicação com colegas e parceiros, organização e planeamento de tarefas e o pensamento crítico.

2. Instituição de Acolhimento – Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A.

A Bluepharma é uma empresa farmacêutica que se encontra atualmente na vanguarda do setor do medicamento. Tem a sua sede em Coimbra e destaca-se pelo seu empreendedorismo e a sua inovação na área farmacêutica. A atividade desta empresa acompanha todo o ciclo de vida do medicamento, desde fases mais iniciais de I&D até à sua posterior comercialização. ^[10]

Em 2001, a Bluepharma iniciou a sua atividade após a aquisição das unidades industriais pertencentes à multinacional Bayer. ^[11] Nestes últimos 20 anos tem estabelecido diversas parcerias e já abriu delegações em países como Angola, Espanha, Moçambique e EUA, sendo tal uma evidência da sua internacionalização. ^[10] A atividade desta empresa farmacêutica desenvolve-se nas seguintes áreas:

- “Produção de medicamentos próprios e para terceiros;
- Investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos;
- Comercialização de medicamentos genéricos.” ^[11]

A Bluepharma engloba diversos setores que se dedicam às diferentes fases do ciclo de vida do medicamento, desde a sua investigação até à sua entrada no mercado. ^[21] O setor de Assuntos Médicos, que se insere no departamento de Qualidade, *Compliance* e Assuntos Regulamentares, tem como principal responsabilidade o acompanhamento do desenvolvimento clínico de medicamentos. A equipa deste setor funciona como representante do Promotor nos ensaios clínicos, assegurando a execução dos ensaios conforme planeado, de acordo com os princípios das BPC e

cumprindo os requisitos regulamentares aplicáveis, e exercendo as funções e responsabilidades que estão ligadas ao Promotor.

3. Descrição do Estágio

3.1. Plano de Atividades

O propósito fundamental deste estágio era acompanhar o desenvolvimento clínico de medicamentos produzidos pela Bluepharma. Nesse sentido, as tarefas executadas eram relacionadas com as responsabilidades e funções de um Promotor num ensaio clínico. Este estágio permitiu ter uma visão mais aprofundada do papel que um Promotor desempenha durante todo o ensaio clínico, como também, das funções que a indústria farmacêutica exerce no âmbito dos ensaios e a sua importância para a implementação dos mesmos.

As tarefas realizadas incluíram a revisão de documentos *major*, como protocolos de estudo e relatórios finais de ensaios clínicos. Foram também revistos contratos financeiros, celebrados com prestadores de serviços (CRO, serviços de monitorização). Alguns destes documentos, nomeadamente o protocolo de estudo e o contrato financeiro com a CRO, fazem parte do pacote de documentos necessários para a submissão do pedido de autorização de ensaio clínico (PAEC) às autoridades competentes (em Portugal, CEIC e INFARMED, I.P.). Relativamente às atividades de monitorização, estas poderiam ser dinamizadas pela equipa do setor de Assuntos Médicos, o que incluía a elaboração do plano de monitorização, procedendo-se depois às visitas de início, visitas de monitorização e às visitas de encerramento, sendo que para cada visita era necessário elaborar o respetivo relatório de visita. Não sendo a equipa de Assuntos Médicos responsável pela monitorização, era contratada uma equipa de monitores e, neste contexto, as tarefas resumiam-se à supervisão das atividades de monitorização, o que incluía a revisão do plano de monitorização e, posteriormente, dos relatórios de monitorização de cada visita. Após a conclusão dos

ensaios clínicos uma das tarefas a destacar trata-se da submissão dos resultados na plataforma *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database* (EUDRACT).

O setor de Assuntos Médicos integra equipas multidisciplinares cujo propósito é a avaliação de novos projetos, neste sentido, cabia a este setor efetuar uma avaliação clínica do projeto em causa. Deste modo, a integração das diferentes contribuições de cada setor permitia uma avaliação coesa e completa do potencial projeto.

Enquanto Promotores de ensaios clínicos, a gestão de projetos representa uma constante nas atividades diárias, o que implica a elaboração e atualização de documentação associada à gestão de projetos e o acompanhamento das atividades relacionadas.

Nos subcapítulos seguintes passarão a ser abordadas as diferentes tarefas executadas de uma forma mais detalhada de forma a demonstrar que foram cumpridas todas as tarefas e objetivos estabelecidos para este estágio.

3.2. Formação Inicial

A indústria farmacêutica é conhecida por ser uma das indústrias mais regulamentadas. Trata-se de uma indústria bastante legislada e que, para o seu funcionamento, necessita de cumprir com diversos requisitos e atender a rigorosos padrões de qualidade. Nesse sentido, todos os colaboradores da Bluepharma passam por uma formação inicial de forma a garantir que todos os profissionais estão devidamente qualificados para as tarefas que lhe são designadas.

Na Bluepharma todos os colaboradores recebem uma formação geral no momento da sua entrada. Essa formação toca em algumas das principais temáticas ligadas à indústria farmacêutica, nomeadamente, BPC, Boas Práticas de Fabrico, Segurança e Saúde no Trabalho, Ambiente, Melhoria Contínua, Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares, entre outras. Além desta formação geral é também

recebida uma formação adaptada ao setor que o colaborador irá integrar com o intuito de o preparar para as funções que irá desempenhar. Algumas das formações são relativas a procedimentos internos realizados na empresa, que se aplicam a todos os colaboradores e permitem assim ter uma visão de como esta se organiza e como funciona no seu todo.

As formações são uma mais valia para qualquer colaborador, uma vez que, permitem consolidar conhecimentos e melhorar as suas capacidades. Nesse sentido, ao longo de todo o percurso profissional, os colaboradores são alvo de formações internas, promovidas pela Bluepharma e dadas por alguém pertencente à empresa, e formações externas, que neste caso são promovidas e lecionadas por pessoas exteriores à empresa. Ou seja, a formação, apesar de mais intensa na fase de entrada do colaborador, é de certa forma contínua o que conduz a uma aprendizagem constante e ao desenvolvimento ou melhoria das aptidões.

No setor de Assuntos Médicos, a formação inicial passa também pela leitura e consulta de *guidelines* e procedimentos/normas (*Standard Operating Procedures* (SOP's)), que têm aplicação nas atividades diárias desempenhadas por este setor. Esta documentação está sobretudo relacionada com a implementação e condução de ensaios clínicos.

Os SOP's definem-se como instruções escritas detalhadamente de forma a atingir a uniformidade do desempenho de uma função em específico. ^[6] Estes permitem que os colaboradores compreendam como cada procedimento é executado e, ao mesmo tempo, asseguram que o mesmo procedimento independentemente de ser realizado por pessoas diferentes continua a ser uniforme. ^[12] Como resultado, os SOP's são amplamente conhecidos na indústria farmacêutica devido à importância que possuem em garantir a harmonia das tarefas e funções desempenhadas. Neste âmbito, os SOP's que integram a formação inicial estão essencialmente ligados às atividades que o setor de Assuntos Médicos executa desde o início do ensaio clínico até à sua conclusão.

As *guidelines* são documentos orientadores que fornecem recomendações num determinado tópico. As *guidelines* relevantes para os Assuntos Médicos são relativas

à determinação de bioequivalência e às BPC e são, portanto, publicadas por entidades como a Agência Europeia do Medicamento (EMA), *Food and Drug Administration* (FDA) e ICH, entidades essas com um papel determinante na indústria farmacêutica. A consulta destas *guidelines* e a aplicação das recomendações que lá se encontram contempladas representam uma forma de garantir que são cumpridos os requisitos regulamentares e legislativos aplicáveis.

A formação inicial tem um papel fundamental na aprendizagem de qualquer colaborador uma vez que permite que este fique familiarizado com a cultura instalada na empresa e, ao mesmo tempo, garante a sua preparação e o desenvolvimento das competências necessárias para a execução das tarefas que lhe serão atribuídas.

3.3. Avaliação de Potenciais Projetos

Um projeto antes de ser implementado e conduzido passa por um processo de avaliação na qual se identificam oportunidades e riscos que poderão estar associados. Neste âmbito, na Bluepharma são realizados programas de reuniões multidisciplinares denominados de *BluEvaluation*. Estas reuniões têm como objetivo principal congregar as diferentes avaliações feitas por setores/áreas relevantes acerca de potenciais medicamentos que possam vir a ser desenvolvidos. Deste modo, é possível identificar os pontos fracos e pontos fortes de cada projeto nas suas diversas vertentes de desenvolvimento. Os *BluEvaluation* são estruturados em vários entregáveis e, em cada entregável são apresentadas as avaliações que o respetivo setor/área efetuou e vão decorrendo durante um período de tempo previamente definido.

Neste contexto, a contribuição dos Assuntos Médicos nestas reuniões resume-se essencialmente à avaliação clínica do projeto em causa. Assim, é feita primeiramente uma pesquisa na literatura e nos documentos publicados pelas autoridades do medicamento das regiões de interesse, que contemplem informações relevantes para o desenvolvimento clínico, nomeadamente, dados da absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco, dados farmacocinéticos, fatores intrínsecos e extrínsecos importantes, dados de segurança, ensaios clínicos já

conduzidos, entre outras informações. Essa pesquisa tem como finalidade proporcionar uma compreensão do produto sob avaliação e identificar parâmetros de interesse e possíveis fatores críticos. Neste momento, poderá também ser consultada uma CRO para fornecer um orçamento relativo ao programa de desenvolvimento clínico. Após a sua conclusão, toda a informação reunida é então estruturada consoante as propriedades e os parâmetros relevantes para o desenvolvimento clínico, incorporando outras informações conhecidas e que sejam úteis para esta avaliação. Nesta fase é também elaborada uma análise de risco de forma a identificar características críticas que possam impactar negativamente o desenvolvimento do projeto e a posterior obtenção de resultados favoráveis e que, portanto, devem ser tidas em conta e controladas devidamente. Depois de convenientemente estruturada, é preparada a apresentação relativa à avaliação clínica efetuada, tendo em conta a informação reunida, sendo apresentada no fim uma análise SWOT do produto em causa. Esta apresentação será utilizada no respetivo entregável do *BlueEvaluation* de forma a dar conhecer a toda a equipa informações clínicas relevantes para a concretização do projeto.

Além da avaliação clínica, o setor de Assuntos Médicos participa também na avaliação biorrelevante do produto em causa. Esta avaliação integra também colaboradores das áreas de Desenvolvimento de Formulação e Desenvolvimento Analítico. Assim, pretende-se discutir algumas características físico-químicas e farmacocinéticas do produto que possam impactar no desenvolvimento da formulação, sendo apresentadas as linhas de ação a seguir.

Tal como foi referido anteriormente, o *BlueEvaluation* trata-se de um programa de reuniões multidisciplinares e, deste modo, é possível ter uma perspetiva de todo o ciclo de vida do projeto, desde as fases mais iniciais até ao seu culminar. Ao mesmo tempo é também possível identificar fases críticas do projeto e quais as responsabilidades e funções futuras de cada setor/área ao longo do desenvolvimento do mesmo, de forma a assegurar que os potenciais riscos têm o menor impacto possível, não colocando em causa a integridade do projeto.

A avaliação de novos projetos é indispensável para garantir que, aquando da implementação do projeto, já foram previamente identificados os fatores críticos que possam vir a impossibilitar a obtenção dos resultados pretendidos. Neste sentido, cada setor tem uma contribuição vital com as suas respetivas avaliações.

3.4. Atividades de Início e Preparação de Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos promovidos pertencem a diferentes fases e poderão ter objetivos diferentes. De um modo geral, os ensaios acompanhados foram ensaios de bioequivalência, ou seja, pretendia-se demonstrar que o produto teste desenvolvido pela Bluepharma era bioequivalente em relação ao produto referência. Nesse sentido, os ensaios acompanhados tratavam-se de ensaios de fase I. Outra característica importante a salientar trata-se do facto de serem conduzidos ensaios piloto e ensaios pivotais. Antes de ser iniciado um ensaio clínico de larga escala, poderá ser primeiro conduzido um ensaio piloto de forma a verificar se o produto teste apresenta ou não uma biodisponibilidade semelhante ao produto referência, que seja considerada como promissora. ^[13] Segundo a FDA, um estudo piloto é conduzido num pequeno número de sujeitos e pode ser utilizado para validar metodologia analítica, avaliar a variabilidade, otimizar os intervalos de tempo de colheita de amostras, e fornecer outras informações, como por exemplo o tamanho da amostra a utilizar no ensaio pivotal. ^[13] Tendo em conta os resultados do estudo piloto é possível decidir se se deverá ou não avançar para um estudo pivotal para avaliar a bioequivalência entre o produto teste e o produto referência.

Previamente à condução do ensaio clínico, existem uma série de procedimentos a serem executados pelo Promotor. Quando a Bluepharma representa o Promotor, a equipa de Assuntos Médicos atua em sua representação, executando todas as tarefas necessárias para a implementação do ensaio clínico. Durante esta fase é importante destacar o contacto frequente entre o setor de Assuntos Médicos e a CRO contratada para a preparação da condução ensaio clínico. Este subcapítulo detalha as atividades dinamizadas antes e após da aprovação do ensaio pelas autoridades competentes.

3.4.1. Antes da submissão do ensaio clínico

No momento de arranque da fase de desenvolvimento clínico do medicamento é atribuído um gestor de estudo do setor de Assuntos Médicos (gestor do projeto – ensaio clínico) e um responsável pelas atividades de monitorização ou sua supervisão. Os restantes membros do setor acompanham o desenvolvimento das atividades diárias associadas à gestão do ensaio clínico e outras atividades do setor.

O gestor de estudo é a pessoa responsável por assegurar a realização das tarefas de planeamento, acompanhamento, execução e fim do ensaio, e representa o ponto de contacto para informações relativas ao ensaio clínico, quer internamente quer para os diversos *stakeholders* do projeto.

Inicialmente o gestor de Assuntos Médicos participa na definição do programa de desenvolvimento clínico do projeto em causa. Neste momento inicial são também definidas as *timelines* globais com toda a equipa responsável pelo projeto. Para que se dê início ao ensaio clínico é necessário obter a autorização de um membro da Administração, só depois se pode avançar com todas as atividades posteriores.

A Bluepharma, enquanto Promotor de ensaios clínicos, pode delegar algumas ou todas as suas funções a prestadores de serviços já qualificados. Nesse sentido, cabe ao gestor de Assuntos Médicos identificar e selecionar uma CRO qualificada para realizar as funções necessárias relativas ao ensaio clínico. As CRO's são bastante conhecidas no seio da indústria farmacêutica e a sua principal função é fornecer suporte em termos das funções que têm de ser desempenhadas pelo Promotor, tornando a sua contribuição vital para a implementação e condução de ensaios clínicos. No caso dos ensaios promovidos pela Bluepharma, geralmente a CRO contratada trata também da contratação de um laboratório bioanalítico que irá proceder à análise das amostras colhidas durante o ensaio, e de um Responsável pela Farmacovigilância. Se a CRO não incluir a contratação deste tipo de serviços, a Bluepharma é responsável pela contratação dos mesmos.

No contacto inicial com a CRO são definidos alguns objetivos e as *timelines* previstas para a condução do ensaio clínico. Após uma discussão interna e com os *stakeholders* do projeto dá-se a conhecer à CRO a decisão de se avançar com a

submissão do ensaio clínico. Nesta fase de arranque de projeto dá-se também, ao mesmo tempo, a preparação de toda a respetiva documentação de projeto (*Plano de Projeto, Gestão de Risco e Seguimento do Projeto*). Esta documentação acompanha o projeto desde o seu momento de arranque até à sua conclusão e deve ser atualizada regularmente com novas informações que eventualmente surjam.

No âmbito da contratação das atividades da CRO é necessário elaborar e rever os acordos escritos que definem as responsabilidades da CRO e da Bluepharma. Assim, a CRO elabora acordos que são revistos pelo gestor de Assuntos Médicos e aprovados por membros da Administração. Esses documentos tratam-se da *Letter of Authorization* e do Contrato Financeiro do projeto em causa; ambos os elementos são relativos à contração de atividades prestadas pela CRO por parte do Promotor. A *Letter of Authorization* tem como intuito permitir que a CRO atue legalmente como representante da Bluepharma perante as autoridades competentes e as comissões de ética. O Contrato Financeiro é celebrado entre a CRO e a Bluepharma no âmbito da contratação da prestação de serviços pela CRO durante a condução do ensaio clínico em causa. A revisão destes documentos é uma parte crucial da fase preparação do ensaio clínico, quer pelo facto de se tratar de um ato legalmente obrigatório, mas também pelo facto de garantir que o Promotor está de acordo com a definição de responsabilidades estabelecida.

A CRO prepara toda a documentação necessária para a submissão do PAEC ao INFARMED, I.P. e à CEIC, pelo que é fundamental rever primeiramente essa mesma documentação. Assim, a CRO é responsável pela partilha desta documentação com o gestor de Assuntos Médicos. Um dos documentos a ser revisto trata-se do protocolo de estudo. Este documento é elaborado pelos membros da CRO especialistas em *medical writing*. O protocolo de estudo reflete toda a informação relativa à condução do ensaio clínico; segundo o ICH, trata-se de um documento que descreve os objetivos, o desenho, a metodologia, as considerações estatísticas e a organização do ensaio. ^[6] Durante a revisão do protocolo de estudo poderá ser necessário recorrer a outros membros da equipa de projeto para confirmar determinadas informações, como por exemplo, informações relativas aos ME's. O

protocolo de estudo poderá também ser partilhado com parceiros associados ao projeto que poderão sugerir alterações que considerem relevantes.

Durante o acompanhamento do ensaio há um contacto regular com a CRO para discutir novas informações e a possível alteração das *timelines* previamente definidas, ou seja, é importante existir uma comunicação regular para garantir que ambas as partes estão a par das novas atualizações e não existem lacunas de conhecimento relativas ao desenvolvimento do ensaio. Tendo isto em consideração, nesta fase são partilhadas internamente informações relativas ao desenvolvimento e fabrico dos produtos que possam vir a ter impacto no planeamento e na execução do ensaio clínico.

Um marco a destacar durante esta fase de preparação de condução do ensaio clínico trata-se da partilha do Dossier do Medicamento Experimental (DME) com a CRO. O DME contém toda informação relativa ao ME que será utilizado no ensaio clínico, incluindo dados da qualidade e dados clínicos e não clínicos do mesmo. ^[15] Trata-se de um elemento obrigatório aquando da submissão do pedido de PAEC ao INFARMED, I.P. Sendo a CRO responsável pela submissão do ensaio clínico, a partilha deste tipo de documentação é imprescindível. Apesar da partilha do DME com a CRO não ser realizada por um gestor de Assuntos Médicos, mas sim pelo gestor de Assuntos Regulamentares atribuído ao projeto, esta etapa é também acompanhada pela equipa de Assuntos Médicos que, caso necessário, prestará eventuais esclarecimentos.

A CRO tem o dever de informar o gestor de Assuntos Médicos de quando ocorre a submissão do PAEC. Neste momento, esta informação é também partilhada internamente com toda a equipa associada ao projeto e possíveis *stakeholders*. Após a submissão do PAEC poderão existir pedidos de informação adicionais por parte das autoridades (INFARMED, I.P. e CEIC), competindo à equipa de Assuntos Médicos encaminhar tais pedidos ao gestor de Assuntos Regulamentares responsável pelo projeto, assegurando que a resolução destes pedidos acontece o mais rápido possível. Assim que são resolvidos, a equipa de Assuntos Médicos envia a respetiva resposta à CRO. No momento de aprovação do ensaio clínico pelas autoridades competentes,

a CRO informa o gestor de Assuntos Médicos e o mesmo informa internamente toda a equipa do projeto acerca da aprovação do ensaio.

3.4.2. Após a aprovação das autoridades competentes

Após a aprovação do PAEC, a condução do ensaio clínico torna-se iminente. Neste seguimento é necessário preparar e executar uma série de atividades antes da condução propriamente dita do mesmo.

Neste momento dá-se início à preparação das atividades de monitorização. A Bluepharma enquanto Promotor de ensaios clínicos pode delegar as atividades de monitorização a uma terceira parte devidamente qualificada, ou então, a equipa de Assuntos Médicos fica responsável pela execução destas atividades. As atividades de monitorização serão detalhadas posteriormente em subcapítulos seguintes.

Durante esta fase é importante assegurar que quaisquer alterações substanciais ou não substanciais a documentos submetidos no PAEC (por exemplo, ao protocolo de estudo) são comunicadas oportunamente às autoridades relevantes. No caso das alterações substanciais estas devem ser comunicadas às autoridades antes da sua implementação uma vez que são alterações que têm impacto direto na condução do ensaio clínico e, conseqüentemente, na segurança dos participantes.^[15] Quando é submetida uma alteração substancial é necessária uma nova aprovação antes do (re)começo do ensaio clínico.

Para cada ensaio clínico é elaborada uma *Matriz de Risco* pela CRO e pelo Promotor. Neste documento são identificados os principais riscos associados à condução do ensaio por cada uma das partes. É, portanto, feita uma avaliação do risco e são apresentadas as respetivas medidas de mitigação. Relativamente à avaliação do risco, este é identificado e é-lhe atribuída a sua probabilidade de ocorrência, o seu impacto e o nível de risco associado. Já nas medidas de mitigação do risco é apresentada a ação de resposta, o seu responsável e a data alvo. Este documento é posteriormente aprovado pelo Investigador Principal, pela CRO e pelo Promotor.

Antes da condução do ensaio clínico propriamente dita é fundamental que a CRO assegure que tem à sua disposição os recursos necessários em termos de

instalações, equipamentos, tempo, documentos e procedimentos, pessoal qualificado e devidamente treinado (nomeadamente nas BPC, protocolo de estudo e SOP's aplicáveis) e tem capacidade para recrutar o número de participantes necessários. A questão do tempo é crucial uma vez que as *timelines* de um ensaio clínico são bastante rigorosas e, como tal, torna-se importante garantir que a CRO consegue alocar às diferentes etapas o devido tempo exigido para que os objetivos do ensaio sejam cumpridos.

Nesta fase ocorre a preparação do envio dos ME's para o centro clínico. Assim, o gestor de Assuntos Médicos contacta a CRO para confirmar a quantidade necessária de ME para a condução do ensaio clínico. A CRO procede, portanto, à requisição de ME ao Promotor, sendo elaborado um documento pelo Farmacêutico responsável pelo ensaio clínico, onde constam o número total de unidades de ME teste e de ME referência necessárias, de forma a não comprometer a condução do ensaio e onde o Farmacêutico solicita a contribuição do Promotor em relação a algumas questões do ME, como por exemplo, dados adicionais de estabilidade, condições de armazenamento, confirmação do lote e data de validade/re-teste, etc.

Depois da contribuição da equipa de projeto na questão da requisição de ME's ao Promotor, o próximo passo trata-se da preparação do envio dos ME's a serem utilizados no ensaio clínico. O gestor de Assuntos Médicos é responsável por agendar o envio dos ME's com uma transportadora com capacidade para proceder ao transporte dos medicamentos nas condições apropriadas, sem que seja comprometida a qualidade dos mesmos.

Esta fase inclui a preparação de diversa documentação, o que implica o preenchimento de um formulário com informação acerca do envio dos ME's (*Shipping Form*), neste formulário encontra-se a identificação do remetente e do destinatário, informações relativas às condições de envio e armazenamento dos respetivos ME's e um campo para confirmar a receção dos ME's pelo centro clínico. Além disso são também anexados documentos como o Certificado de Análise, relativo ao produto teste, e o Relatório de Análise, relativo ao produto referência, ambos os documentos incluem os resultados dos testes analíticos realizados aos produtos.

Durante esta fase de preparação de envio dos ME's, ocorre a libertação do lote e a emissão do Certificado de Conformidade pela Pessoa Qualificada (pessoa responsável por assegurar que o lote foi fabricado e verificado em conformidade com a legislação em vigor no Estado Membro da UE). [16] Todos os lotes de ME são certificados pela Pessoa Qualificada, antes de serem aprovados para uso em ensaio clínico pelo Promotor. Esta certificação garante que o lote em causa foi fabricado, embalado e analisado de acordo com as exigências legais e regulamentares em vigor, cumprindo, portanto, com as Boas Práticas de Fabrico. [16]

Antes de colocar os ME's na caixa de envio é feita uma verificação em termos das quantidades e dos rótulos da medicação, garantindo que a quantidade enviada está de acordo com a que foi requerida pelo centro e que o rótulo contém a informação correta (nome do produto, número do lote, prazo de validade/re-teste e a indicação de que o medicamento é apenas para uso em ensaio clínico). Na caixa onde se encontram os ME's e a respetiva documentação de envio é colocado um *datalogger*, que se trata de um dispositivo que regista a temperatura até à chegada dos ME's ao centro, permitindo assim verificar se existiram desvios de temperatura durante o seu envio.

Um outro documento a ser preparado trata-se do *Regulatory Release* que é preenchido pelo gestor de Assuntos Médicos, responsável pela fase clínica do projeto. Este documento inclui informações relativas ao ensaio clínico, ao produto teste, ao produto de referência, das condições do transporte dos ME's e inclui a decisão final de o lote ser ou não libertado para uso no ensaio clínico.

No momento da chegada dos ME's ao centro, a CRO confirma a receção dos mesmo à equipa de Assuntos Médicos e partilha as condições em que este chegou ao local, assim como, os registos de temperatura efetuados pelo *datalogger*. Caso tenha existido algum desvio de temperatura é feita uma avaliação do impacto deste desvio pelos membros da equipa de projeto competentes. Se o desvio não for relevante e não comprometer a qualidade dos ME's, o gestor de Assuntos Médicos autoriza a individualização e dispensa dos mesmos no respetivo ensaio clínico. É importante referir que quaisquer ME's devem permanecer sob controlo do Promotor até à certificação do lote pela Pessoa Qualificada e da aprovação do seu uso no respetivo

ensaio clínico pelo Promotor (*Regulatory Release*). Ambos os passos são registados e arquivados no *Trial Master File* (TMF) do Promotor.

Uma das responsabilidades do Promotor a destacar trata-se da realização do *accountability* dos ME's, que poderá ser delegada a outra parte por meio de um acordo escrito, no entanto, essa mesma responsabilidade reside sempre na Bluepharma, enquanto Promotor do ensaio clínico. O fornecimento de ME's para ensaios, assim como a sua devolução e destruição, devem ser registados, reconciliados (confirmação dos lotes/quantidades entregues, usados durante o ensaio e recuperados) e verificados pelo Promotor ou em seu nome (por exemplo, por um monitor do ensaio). Assim é possível verificar se existe alguma discrepância em termos dos medicamentos enviados e posteriormente recebidos. Como tal, durante a fase de preparação e do envio dos ME's procede-se ao início do preenchimento do formulário relativo ao *accountability* dos ME's com as informações acerca do envio (identificação dos produtos, quantidades, entre outras informações). Este formulário é posteriormente preenchido no caso de devolução e/ou no momento da sua destruição.

Nesta fase a CRO procede à preparação e manutenção do TMF. O TMF é utilizado pelos Promotores, CRO's e investigadores para a gestão do ensaio, e pelos monitores, auditores e inspetores para revisão e verificação se o Promotor e a CRO/centro clínico conduziram o ensaio de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis e os princípios e padrões das BPC. São estabelecidos dois TMF's: o *Site TMF/Investigator Site File* (ISF) - inclui os documentos essenciais gerados/mantidos pelo centro clínico - e o *Sponsor TMF* - inclui os documentos essenciais gerados/mantidos pelo Promotor. A Bluepharma delega à CRO contratada a tarefa de compilar e manter o *Sponsor TMF* e, nesta situação, o setor de Assuntos Médicos compila o *Sponsor Oversight File* que contém os documentos gerados/utilizados para supervisionar a preparação e condução do ensaio clínico. Os documentos essenciais gerados pelo centro antes, durante e após o ensaio clínico devem ser controlados, mantidos e arquivados no ISF.

A fase de arranque do ensaio clínico, na perspetiva do Promotor, pode ser bastante complexa. A revisão e a preparação da documentação necessária, desde o

momento de submissão do PAEC até ao envio dos ME's, deve ser feita de forma cuidada e meticulosa, de modo a assegurar que são cumpridos os requisitos regulamentares aplicáveis e que são atingidas as metas estabelecidas para esta fase dentro dos prazos previamente definidos. Além disso, é crucial manter uma comunicação contínua, por parte do gestor de Assuntos Médicos, tanto internamente, com a equipa do projeto, como externamente, com a CRO, de forma a assegurar que todos os envolvidos estão a par das atualizações do projeto.

Durante o estágio foi possível assistir e participar no envio de ME's para três ensaios clínicos (*Blue071*, *Blue056* e *Blue062*), nesse momento foi possível conhecer o procedimento de envio de medicamentos para um centro clínico e todas as tarefas que lhe estão associadas, como por exemplo, a preparação de toda a documentação que é enviada juntamente com os medicamentos.

3.5. Acompanhamento da Fase Clínica

A fase clínica trata-se da ocorrência propriamente dita do ensaio clínico, abrangendo todas as atividades ligadas à condução do mesmo. De novo, é importante estar em conformidade com padrões regulamentares como as BPC e outra legislação aplicável, assegurando a proteção dos direitos e do bem-estar dos participantes e a produção de dados credíveis e robustos. Além da aplicação das BPC e dos requisitos regulamentares aplicáveis, é importante garantir que o protocolo do estudo é cumprido, assim como todos os SOP's que lhe sejam aplicáveis.

Durante a condução do ensaio clínico é essencial manter uma comunicação frequente entre a CRO e o gestor de Assuntos Médicos, comunicação essa feita essencialmente através de *e-mail* ou por contacto telefónico. A CRO fica incumbida pela condução do ensaio e por todas as funções implicadas, devendo manter o Promotor a par de qualquer atualização que possa surgir e da progressão das atividades do ensaio. Assim sendo, a CRO deve dar a conhecer ao Promotor informações como ocorrências clínicas, eventos adversos, desvios ao protocolo e eventuais desistências ou exclusões de sujeitos.

Na fase clínica ocorre a elaboração de documentos, como adendas ao protocolo (descrição escrita de uma alteração ou de uma clarificação formal ao protocolo ^[6]) pela CRO que deverão posteriormente ser revistas e aprovadas pelo Promotor. Ou seja, qualquer documentação produzida durante a fase clínica deve ser revista e aprovada pelo Promotor.

O centro clínico é o responsável pelas atividades de recrutamento de participantes. O recrutamento é das fases mais críticas de um ensaio clínico, uma vez que, é necessário cumprir com critérios de inclusão e exclusão rigorosos e, caso existam constrangimentos durante esta fase, tal pode comprometer os resultados finais do ensaio clínico, impossibilitando o sucesso do projeto. Nesse sentido, o recrutamento deve ser minucioso, no que toca ao cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão, e ao mesmo tempo, prever possíveis desistências ou a exclusão de participantes do estudo. Se o número de participantes recrutados for insuficiente, o poder da amostra fica comprometido e os resultados estatísticos poderão não ser os esperados. Nesta fase de recrutamento é importante referir o consentimento informado, na medida em que é imperativo obter o consentimento informado escrito dos participantes que venham a ser recrutados. De acordo com o ICH, o consentimento informado trata-se de um processo pelo qual um sujeito voluntariamente confirma a sua disposição para participar no ensaio, após ter sido informado de todos os aspetos que sejam relevantes para a sua decisão. ^[6] O consentimento informado é indispensável em qualquer ensaio clínico, não sendo permitida a participação de sujeitos que não tenham sido submetidos este processo.

Nesta fase o centro também procede às atividades de *screening* dos participantes. Neste contexto, existem visitas de *screening* previamente agendadas com os participantes, que consistem na realização de testes laboratoriais clínicos, verificação do histórico médico e execução de exames físicos. Nesta fase de *screening* é possível recolher algumas informações relativas ao estado de saúde de cada participante e a hábitos quotidianos (alimentação, consumo de álcool e/ou tabaco, entre outros), de forma a verificar se o participante cumpre com os critérios de inclusão e de exclusão. Neste âmbito, a CRO vai informando o Promotor sobre o progresso das

atividades de recrutamento e de *screening*, para que esteja a par do número de participantes já recrutados e elegíveis para randomização.

Durante a fase clínica, o centro clínico deve garantir um manuseamento e armazenamento corretos dos ME's, seguindo as instruções fornecidas pelo Promotor. Ou seja, o centro deve garantir que a qualidade dos ME's não é comprometida durante o manuseamento e armazenamento dos mesmos, sendo importante controlar as condições (temperatura e humidade, por exemplo) onde os ME's se encontram. No momento da preparação de dose, o que inclui a individualização e a rotulagem dos ME's, as condições devem também ser controladas. No caso de ocorrência de um episódio que coloque em causa a integridade e qualidade dos ME's, o Promotor deve ser notificado, assim que possível, de forma a avaliar o impacto que essa ocorrência possa ter na qualidade do produto.

Ao longo da condução do ensaio, o centro clínico efetua o preenchimento de todos os documentos-fonte e *Case Report Forms* (CRF). Os documentos-fonte tratam-se de documentos, dados e registos originais (por exemplo, relatórios hospitalares, diagramas clínicos, raios-X, diários dos participantes, registos de dispensa de farmácia, etc). ^[6] O CRF trata-se de um documento impresso ou eletrónico cujo propósito é o registo de todas as informações requeridas pelo protocolo a serem comunicadas ao Promotor, de cada participante. ^[6] Estes documentos são fundamentais no contexto de ensaios clínicos uma vez que permitem comprovar a execução das tarefas pelo centro, a adesão ao protocolo de estudo e podem funcionar como uma forma de rastreamento das atividades executadas ao longo do ensaio.

Para efeitos de monitorização do ensaio clínico, o centro deve disponibilizar aos monitores toda a documentação necessária (documentos-fontes, relatórios, etc.) assim como autorizar o acesso a locais relacionados com o ensaio (por exemplo, farmácia, laboratório), para que os monitores possam desempenhar as suas funções na sua totalidade.

Como já foi referido anteriormente, a CRO deve manter uma comunicação regular com o Promotor fornecendo atualizações relativas ao ensaio e informando sobre ocorrências clínicas/eventos adversos e desvios ao protocolo. No caso de

existirem desvios ao protocolo, violações graves, incidentes ou reclamações, estas devem ser avaliadas e/ou reportadas ao Promotor e, quando aplicável, às autoridades competentes. A notificação de violações graves a aspetos regulamentares do ensaio clínico ou do protocolo de estudo deve ser feita de acordo com as *guidelines* aplicáveis (por exemplo, a *Guideline for the notification of serious breaches of Regulation (EU) No 536/2014 or the clinical trial protocol*, publicada pela EMA ^[17]), seguindo os procedimentos internos aplicáveis descritos em SOP's. A CRO ou o Responsável pela Farmacovigilância devem avaliar os eventos adversos graves e suspeitas de reações adversas graves inesperadas, avaliando o impacto de quaisquer eventos inesperados na relação benefício/risco do ensaio clínico e notificar o Promotor, autoridades regulamentares e a comissão de ética, dentro dos prazos apropriados.

Durante o estágio foram conduzidos 4 ensaios clínicos (*Blue056* – dois ensaios clínicos, *Blue062* e *Blue071*) nos quais foi possível assistir à fase clínica e aos respetivos procedimentos, o que incluiu o acompanhamento de todas as comunicações efetuadas entre a CRO/centro clínico e o Promotor e a supervisão de todas as atividades executadas durante esta fase. Foi assim possível perceber o papel do Promotor durante a condução de ensaios clínicos e quais as suas responsabilidades.

3.6. Monitorização de Ensaio Clínicos

A monitorização de um ensaio clínico consiste na supervisão do mesmo, garantido que o ensaio é conduzido, registado e relatado de acordo com o protocolo, BPC, SOP's e requisitos regulamentares aplicáveis. ^[6] As atividades de monitorização tratam-se de uma forma eficiente de o Promotor supervisionar o ensaio clínico à medida que este vai decorrendo. A monitorização tem como objetivos a proteção e o bem-estar dos participantes, garantir que os dados recolhidos são atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais, precisos e completos (princípios ALCOA-C) e assegurar que a condução do ensaio está de acordo com o protocolo de estudo, BPC, requisitos regulamentares e SOP's aplicáveis. ^[6] Os monitores do ensaio clínico são escolhidos

pelo Promotor, pelo que devem ser treinados apropriadamente e possuir conhecimento científico e/ou clínico para monitorizar o ensaio de forma adequada. [4] Portanto, a monitorização representa uma atividade crítica e fundamental em qualquer ensaio clínico.

Neste subcapítulo serão detalhadas as funções e tarefas dos gestores de Assuntos Médicos enquanto responsáveis pela monitorização. Durante o estágio foi possível participar na monitorização *on-site* de um ensaio clínico (*Blue062*), o que incluiu a formação e treino para o mesmo, previamente à elaboração de documentos e a participação nas diversas visitas de monitorização relativas a esse mesmo ensaio.

3.6.1. Antes do início do ensaio clínico

Os procedimentos ligados à monitorização iniciam-se previamente ao começo do ensaio clínico. Primeiramente é recebida uma formação relativa à monitorização de ensaios clínicos promovidos pela Bluepharma, o que inclui a formação nos respetivos SOP's desenvolvidos internamente. Só após esta formação é que um gestor de Assuntos Médicos se torna apto para participar nas atividades ligadas à monitorização.

A extensão e a natureza da monitorização são apropriadamente definidas pelo Promotor, tendo em conta fatores como o objetivo, a complexidade e os *endpoints* do ensaio clínico, de forma a garantir que o mesmo é monitorizado adequadamente. [2] As atividades de monitorização poderão ser *on-site* (no próprio local onde decorre o ensaio) ou de forma centralizada (avaliação remota de dados acumulados). O Promotor deve decidir e justificar qual a abordagem a utilizar tendo em conta as características do ensaio e as suas exigências. [2]

O primeiro passo para o início das atividades de monitorização trata-se do contacto com o centro clínico para obter informações/documentos relevantes para a preparação do plano de monitorização e para o treino do monitor (documentos específicos do estudo, SOP's do centro clínico, *timelines*).

O plano de monitorização trata-se de um documento que descreve a estratégia, os métodos, as responsabilidades e os requisitos para a monitorização do ensaio, sendo também incluídas informações como as *timelines* previstas e um plano de

comunicação com as partes relevantes (centro clínico, biolaboratório, parceiros).^[6] Ou seja, este documento reflete todas as informações relativas às atividades que irão ser desempenhadas, funcionando como um guia para os monitores. O plano de monitorização assegura a conformidade das atividades do ensaio com as BPC e requisitos regulamentares aplicáveis. Neste plano deve constar uma estratégia baseada no risco que tenha em consideração características do ensaio clínico (tipo, objetivo, desenho, população, complexidade, entre outras) e as especificidades do ME. Neste plano constam também as percentagens de *Source Data Review* (SDR) e *Source Data Verification* (SDV) que os monitores se comprometem a realizar em cada visita. O processo de revisão dos documentos-fonte para verificar a qualidade e a conformidade dos mesmos com o protocolo e com as BPC, SOP's e requisitos regulamentares aplicáveis é designado de SDR. Já o processo de verificação da transcrição correta e precisa dos dados dos documentos-fonte para o *Electronic Case Report Form* (eCRF) denomina-se de SDV. Ao longo das atividades de monitorização, este plano pode ser alterado mediante novas informações que surjam e que implicam a alteração do atual plano. Concluída a elaboração do plano de monitorização, este é aprovado pela equipa responsável pela monitorização e pelo Promotor.

3.6.2. Antes de cada visita

Todas as visitas de monitorização devem ser prévia e devidamente preparadas pela equipa de monitores. Nesse sentido, os mesmos devem realizar o treino necessário para a condução das atividades de monitorização - BPC, exigências regulamentares, protocolo de estudo, formulário do consentimento informado, plano de monitorização, SOP's do centro clínico aplicáveis, SOP's do Promotor (se aplicável), informação de segurança do ME e quaisquer outros documentos considerados relevantes.

A equipa de monitores tem o dever de informar o Investigador Principal e o centro clínico acerca da(s) data(s) da(s) visita(s), duração, propósito, pessoal que deve estar presente, questões do estudo a ser discutidas e documentos a ser revistos. Esta comunicação deve ser feita atempadamente e pode ser feita por *e-mail*. Caso seja

necessário, os monitores devem requisitar o acesso a qualquer ferramenta eletrônica ou software, como por exemplo o eCRF. Portanto os monitores devem preparar-se devidamente antes de cada visita de modo a assegurar que são atingidos os objetivos estabelecidos para essa mesma visita. Cada visita possui propósitos diferentes e, como tal, o monitor deve estar consciencializado dos mesmos.

3.6.3. Durante cada visita

No momento da visita de monitorização existem alguns procedimentos que são transversais a todas as visitas e que devem ser executados pelo monitor, de forma a assegurar que o plano de monitorização é cumprido. Em todas as visitas é fundamental garantir que todas as atividades clínicas estão a ser conduzidas em conformidade com os documentos aplicáveis (protocolo de estudo, BPC, SOP's e requisitos regulamentares), confirmando assim que a segurança e o bem-estar dos participantes não estão comprometidos e que os dados recolhidos são credíveis e robustos.

Durante as visitas de monitorização é necessário que os monitores se certifiquem que todas as *queries* (questões) levantadas e ações pendentes sejam resolvidas o mais cedo possível. Na revisão dos documentos-fonte, o monitor deve assegurar que todos os registos estão em conformidade com o protocolo e com os requisitos aplicáveis, sendo importante verificar o cumprimento dos princípios ALCOA-C (SDR). Aquando da verificação da transcrição dos registos dos documentos-fonte para o eCRF, o monitor deve garantir que esta foi feita de forma clara e correta (SDV). Durante cada visita, os monitores verificam a ocorrência de eventos adversos/eventos adversos graves, se estes estão registados adequadamente e, caso aplicável, se já foram notificados ao Promotor.

Outra questão importante a verificar pelos monitores é que todas as tarefas são apenas executadas por pessoal delegado para o ensaio clínico e que, portanto, recebeu anteriormente o devido treino para as funções que tem de desempenhar. Geralmente o pessoal delegado encontra-se enumerado num formulário designado de *Delegation Log*, onde se encontra a identificação dos indivíduos delegados e as suas respetivas assinaturas.

Cabe também aos monitores informar o Promotor sobre quaisquer questões relevantes que tenham impacto na condução do ensaio, o que inclui questões de não-conformidade persistentes, desvios ao protocolo, violações aos regulamentos aplicáveis, entre outras.

No fim de cada visita a equipa de monitores reúne-se com o Investigador Principal e/ou com o pessoal clínico delegado com intuito de resumir os desvios ao protocolo detetados, *queries* levantadas que necessitam de clarificação e ações corretivas e preventivas exigidas. Durante cada visita é necessário ter sempre em consideração quais os objetivos definidos para a mesma e o que está descrito no plano de monitorização.

3.6.3.1. Site Initiation Visit

A visita de início, tal como o nome indica, trata-se da primeira visita a ser realizada pelos monitores. A *Site Initiation Visit* (SIV) ocorre, preferencialmente, antes do dia da administração dos ME's aos participantes e pode incluir a presença dos monitores no dia de dose.

O plano de monitorização contém a lista de atividades a desempenhar durante esta visita e quais os objetivos para a mesma. Numa SIV, de uma forma geral, as atividades de monitorização a realizar são as seguintes:

- confirmar que as aprovações, nomeadamente do INFARMED, I.P. e da CEIC, estão devidamente arquivadas e já foi criado um ISF e um *Sponsor* TMF, e neles se encontram os documentos essenciais exigidos;
- confirmar que as instalações e os equipamentos são adequados para conduzir o ensaio de forma segura e apropriada e, mantém-se adequados durante toda a condução do ensaio;
- confirmar que o pessoal alocado ao ensaio possui as devidas qualificações, treino (protocolo, BPC e outros documentos relevantes) e confirmou a sua delegação ao assinar e datar o *Delegation Log*;
- verificar o procedimento de consentimento informado;

- confirmar que os critérios de elegibilidade dos participantes foram respeitados e que os procedimentos e a documentação das atividades de recrutamento e *screening* foram/são adequados;
- verificar os documentos e registos relativos aos ME's;
- verificar os materiais e registos do laboratório;
- assistir ao dia de dose, caso aplicável, o que implica assistir a procedimentos como, administração do ME, colheitas de sangue, processamento e armazenamento das amostras de sangue, entrega de refeições críticas;
- verificar as instruções para preenchimento do CRF e documentos-fonte, se aplicável;
- verificar os critérios para exclusão do participante do ensaio;
- verificar o registo de ocorrências clínicas e eventos adversos, o seu acompanhamento e notificação.

As atividades a realizar durante uma SIV são diversas por isso é necessário planear convenientemente o número de dias a alocar a esta visita de forma a garantir que os monitores conseguem executar todas as tarefas a que se propõem e, assim, satisfazem o que está definido no plano de monitorização.

3.6.3.2. Site Monitoring Visit

As visitas de monitorização intermédias, genericamente designadas apenas por *Site Monitoring Visit* (SMV), decorrem entre a primeira e a última visita de monitorização. Tal como acontece com as SIV, as SMV têm a sua lista de atividades a realizar descrita no respetivo plano de monitorização, uma vez que, cada ensaio possui características e exigências distintas. No entanto, existem atividades de verificação que, de certa forma, são transversais a todas estas visitas, podendo-se destacar as seguintes:

- relatórios de monitorização de visitas anteriores e outros documentos relevantes de forma a identificar quaisquer *queries*/ações abertas e verificar o seu estado atual (resolvidas ou ainda pendentes). Quando uma *query* é resolvida os monitores devem assegurar que o pessoal do centro clínico

atualizou os respectivos documentos-fonte adequadamente, caso tal seja aplicável;

- alterações em documentos relacionados com estudo, nas instalações ou no pessoal clínico (delegação de novos elementos);
- exames físicos, sinais vitais, histórico médico, ocorrências clínicas, medicação concomitante e datas das visitas para cada participante;
- critérios de inclusão e exclusão;
- desvios ao protocolo que ainda não foram notificados ao Promotor;
- eventos adversos graves que exigem acompanhamento ou que têm de ser reportados à comissão de ética e/ou à autoridade competente;
- *compliance* e dispensa do ME;
- *accountability*/reconciliação dos ME's e preparação do envio dos mesmos de volta para o Promotor (quando aplicável).

3.6.3.3. Close-Out Visit

A visita de encerramento, como o próprio nome indica, trata-se da última visita de monitorização a realizar e o seu principal objetivo é assegurar que todas as atividades relacionadas com o protocolo foram formalmente fechadas no centro clínico. A *Close-Out Visit* (COV) deve preferencialmente ser efetuada após a finalização do relatório de estudo.

À semelhança do que acontece com as restantes visitas, no plano de monitorização consta a lista de atividades a desempenhar durante esta visita, no entanto, existem aspetos que são comuns a todas as COV, são eles os seguintes:

- revisão dos relatórios de monitorização de visitas anteriores e outros documentos relevantes de forma a identificar quaisquer *queries*/ações abertas e verificar o seu estado atual (resolvidas ou ainda pendentes);
- verificação dos ISF e TMF para identificar quaisquer documentos em falta ou inconsistências e, assegurar que tanto o ISF como o TMF possuem os documentos essenciais requeridos pelas BPC e outras exigências

regulamentares, e que os mesmo se encontram atualizados e assinados pelo Investigador Principal ou pessoa responsável;

- determinar quais os materiais relacionados com o estudo que devem ser recolhidos e/ou enviados do centro clínico.

3.6.4. No fim de cada visita

Aquando do fim de cada visita, a equipa de monitores está incumbida da realização de determinadas tarefas, tarefas essas que são comuns em todas as visitas de monitorização (SIV, SMV e COV).

Após cada visita, os monitores devem enviar um e-mail de *follow-up* ao Investigador Principal e ao pessoal clínico delegado, dentro do prazo que está definido no plano de monitorização, fazendo um sumário de todos os desvios ao protocolo detetados, *queries* levantadas e ações corretivas e preventivas exigidas.

Um procedimento a destacar, que é realizado no fim de cada visita, trata-se da elaboração dos relatórios de monitorização. Estes relatórios são escritos e enviados ao Promotor dentro do prazo previamente definido no plano de monitorização. Os relatórios de monitorização incluem informações iniciais como as datas em que as visitas decorreram, identificação do centro, nome dos monitores, nome do Investigador Principal e das pessoas contactadas. Nestes relatórios encontram-se informações relativas às atividades desempenhadas pelos monitores, incluindo factos e descobertas significantes, tais como desvios e inconsistências, ações realizadas ou a serem realizadas e ações recomendadas de forma a assegurar a conformidade. Ou seja, os relatórios de monitorização tratam-se de uma forma de os monitores darem a conhecer ao Promotor aquilo que está a ser realizado durante o ensaio clínico e se estão a ser cumpridos os objetivos estabelecidos e, ao mesmo tempo, se as atividades clínicas estão em conformidade com o protocolo de estudo, BPC e as exigências regulamentares aplicáveis. Para esse efeito, existem formulários aprovados pelo Promotor que serão utilizados para a sua elaboração. Estes formulários encontram-se sob a forma de *template*, o que facilita bastante o seu preenchimento. Após a sua elaboração, os relatórios de monitorização são revistos e aprovados pelo

representante do Promotor. No fim, os relatórios de monitorização já aprovados são arquivados no *Sponsor TMF*. O relatório da SIV é também arquivado no ISF.

Sempre que possível, todas as *queries* abertas devem ser acompanhadas no fim da última visita (COV) até à sua posterior resolução. Ou seja, nem sempre as *queries* ficam resolvidas no fim da COV e, como tal, devem ser acompanhadas até à sua resolução. Esse acompanhamento é feito pelos monitores juntamente com o centro clínico.

As atividades de monitorização são fundamentais em qualquer ensaio clínico. Segundo a FDA, podem ser consideradas como uma ferramenta de controlo de qualidade para determinar se as atividades de estudo estão a decorrer conforme planeado, possibilitando a identificação e correção de deficiências. ^[18] O Promotor deve assegurar que os ensaios clínicos são devidamente monitorizados e seguem uma abordagem baseada no risco, considerando as particularidades do próprio ensaio e as propriedades do medicamento sob investigação. A monitorização pode, assim, ser considerada como a forma de o Promotor supervisionar todas as atividades desempenhadas durante a fase clínica do ensaio.

3.7. Supervisão das Atividades de Monitorização

Neste subcapítulo serão descritas as funções e as responsabilidades da equipa de Assuntos Médicos quando as atividades de monitorização são subcontratadas a uma terceira parte. Os procedimentos de monitorização de ensaios clínicos quando delegados a uma terceira parte são essencialmente os mesmos que os descritos no subcapítulo anterior, a diferença é que neste caso a equipa de Assuntos Médicos não tem uma participação presencial nas atividades de monitorização, apenas controla e acompanha remotamente todas as atividades desempenhadas.

A Bluepharma pode delegar as atividades de monitorização a uma terceira parte desde que esta seja primeiramente qualificada, garantindo assim a aptidão dos monitores para a monitorização do ensaio clínico, cumprindo com as BPC e os

requisitos regulamentares aplicáveis. Mesmo neste caso, a responsabilidade última da execução destas atividades reside na Bluepharma.

Assim, a supervisão das atividades de monitorização é efetuada pelo setor de Assuntos Médicos que delega uma pessoa que fica responsável por todos os procedimentos relacionados com a supervisão deste processo. Para este efeito, a pessoa responsável pela supervisão da monitorização mantém uma comunicação regular com os monitores contratados, garantindo assim que o Promotor está a par de todas as atualizações e acontecimentos que ocorrem durante a monitorização do ensaio.

Primeiramente, antes da aprovação do ensaio pelas autoridades, é solicitada à entidade prestadora das atividades de monitorização uma proposta de orçamento para a monitorização do ensaio em causa. Neste pedido devem ser enviadas informações como as *timelines* planeadas, a versão atual do protocolo de estudo e, se possível, a *Matriz de Risco* do ensaio para que a proposta tenha em consideração estas informações. O orçamento proposto antes de ser aprovado é primeiro revisto internamente, de forma a garantir que vai ao encontro dos objetivos do ensaio e do orçamento global que está proposto. Esta proposta pode também ser partilhada com parceiros que estejam associados ao projeto, caso isso se aplique. Sendo aceite o orçamento proposto, é então solicitado o respetivo Contrato Financeiro assim como o plano de monitorização. Ambos os documentos devem ser revistos internamente, antes de serem aprovados, de forma a garantir que estão escritos de forma clara, não possuem quaisquer inconsistências e refletem os propósitos do Promotor relativos à monitorização.

Durante a condução do ensaio é quando ocorrem as visitas de monitorização e é nesta altura que a comunicação entre o responsável pela supervisão da monitorização e os monitores se torna mais frequente. Os monitores devem fazer atualizações acerca de todas as visitas e *timelines* associadas à monitorização do ensaio. O responsável pela supervisão da monitorização deve estar a par de quando vai ocorrer cada visita de monitorização, uma vez que poderão existir alterações em relação ao que foi definido no plano de monitorização. No fim de cada visita, os

monitores contratados deverão enviar o *e-mail* de *follow-up* para o centro clínico, com o Promotor em cópia, bem como os relatórios de monitorização e toda a documentação que lhes está associada para o Promotor. Nesse momento, o responsável pela supervisão trata da revisão desses mesmos documentos para que esteja a par das atividades que foram executadas pelos monitores, das possíveis inconsistências encontradas pelos monitores e todas as *queries* que foram levantadas e eventualmente resolvidas. Durante a revisão dos relatórios é importante garantir que estes estão escritos de uma forma clara e precisa, que as atividades desempenhadas estão de acordo com o que está estabelecido no plano de monitorização e, que toda a informação que lá consta está em conformidade com o protocolo de estudo, BPC e requisitos regulamentares aplicáveis.

Tal como já foi referido anteriormente, nem sempre todas as *queries* ficam resolvidas no fim da COV pelo que é necessário fazer um acompanhamento regular até que todos os incidentes sejam devidamente resolvidos. Apesar de serem os monitores que fazem o devido acompanhamento com centro clínico, cabe ao responsável pela supervisão estar a par deste processo.

Ao longo do estágio foi possível participar na supervisão das atividades de monitorização de 3 ensaios clínicos (*Blue056* – dois ensaios, *Blue071*). Foi assim possível compreender quais as funções e tarefas do setor de Assuntos Médicos quando a monitorização é delegada a uma terceira parte e o que implica, portanto, a supervisão das atividades de monitorização.

3.8. Atividades de Fim de Ensaio Clínico

O fim da fase clínica de um ensaio implica a execução de diversos procedimentos por parte do Promotor, neste caso pela equipa de Assuntos Médicos. Os procedimentos incluem tarefas como a preparação do envio do ME do centro clínico de volta para o Promotor, a avaliação dos resultados farmacocinéticos preliminares, a revisão do relatório de estudo e a submissão dos resultados na plataforma EUDRACT.

Aquando da conclusão da fase clínica de um ensaio a CRO/centro clínico prepara o envio das amostras para o biolaboratório, envio esse que é acompanhado pelo Promotor. Portanto, a CRO/centro clínico comunica ao gestor de Assuntos Médicos a data em que as amostras são enviadas e, posteriormente, se as amostras foram recebidas de forma segura e se existiram eventuais desvios que possam comprometer a qualidade das mesmas. Relativamente às amostras colhidas, existe uma alíquota A e uma alíquota B, apenas uma delas é enviada para o biolaboratório e a outra mantém-se armazenada no centro até ao momento da sua destruição, caso não seja necessária a sua análise. A existência de uma alíquota B salvaguarda a análise dessa mesma amostra caso exista algum incidente durante o transporte, manuseamento, análise e/ou armazenamento da alíquota A, não colocando em causa a obtenção de resultados finais. Ou seja, primeiramente é apenas enviada a alíquota A e, no caso de algum incidente ou por necessidade, é então enviada a alíquota B. O biolaboratório procede à análise das amostras biológicas colhidas dos voluntários que participaram no ensaio clínico de uma forma ética e de acordo com as Boas Práticas Laboratoriais, protocolo de estudo, SOP's e requisitos legais aplicáveis, assegurando também o armazenamento adequado das amostras. Cabe também ao biolaboratório elaborar toda a documentação associada a este processo (plano bioanalítico, relatório bioanalítico, etc.). Posteriormente, se o Promotor avaliar que não existe a necessidade de uma análise adicional às amostras, o gestor de Assuntos Médicos informa a CRO que autoriza a destruição das amostras biológicas, o que inclui as amostras enviadas para o biolaboratório e as amostras que possam ter ficado armazenadas no centro clínico.

No fim propriamente dito do ensaio clínico o centro clínico procede ao *accountability* e reconciliação dos ME's e prepara o seu envio para o Promotor, idealmente na presença de um representante do mesmo (por exemplo, um monitor). Neste sentido, o gestor de Assuntos Médicos é responsável pela marcação da recolha dos ME's, o que implica contactar uma transportadora que efetua o transporte dos ME's desde o centro clínico até à Bluepharma, sendo que neste caso não será

necessário monitorizar as condições de envio (temperatura e humidade), pois as amostras serão posteriormente destruídas (exceto as amostras de retenção da individualização da dose, de acordo com o Anexo 13 do Volume 4 do EudraLex ^[19]).

O Promotor é responsável pela destruição dos ME's devolvidos e/ou não utilizados. Assim, a Bluepharma contrata uma terceira parte para executar esta atividade. A destruição só ocorre após a autorização por escrito do Promotor que, por sua vez, só acontece depois de realizada a reconciliação, sem quaisquer discrepâncias dos ME's devolvidos/não utilizados. No fim da destruição dos ME's, deve ser emitido e entregue ao Promotor um certificado de destruição pelo prestador de serviços contratado. Este documento deve identificar claramente e permitir a rastreabilidade dos lotes e quantidades destruídas. Neste momento é também preenchido o formulário de *accountability* com os registos dos ME's destruídos.

A CRO é responsável pela realização da análise farmacocinética de todos os sujeitos elegíveis para esta análise e comunicar os resultados do estudo ao Promotor. Deste modo, a CRO envia ao gestor de Assuntos Médicos os resultados farmacocinéticos preliminares, que são posteriormente partilhados com a equipa de projeto. Estes resultados preliminares permitem avaliar se a bioequivalência entre o produto teste e o produto referência foi ou não estabelecida, uma vez que são apresentados os valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos relevantes - concentração máxima ($C_{máx}$) e área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (AUC). Dependendo se os resultados forem ou não favoráveis, podem ser tomadas decisões em relação ao futuro do projeto e posteriores ensaios clínicos, caso aplicável.

A preparação dos relatórios de estudo e outras secções relevantes do dossier final a ser submetido às autoridades regulamentares, assim como, a submissão do relatório de estudo final a essas mesmas autoridades é da responsabilidade da CRO. O relatório de estudo é elaborado após a conclusão do ensaio clínico e trata-se de um documento que detalha os objetivos, os *endpoints*, a metodologia, as análises realizadas, os resultados obtidos e as conclusões relativas ao ensaio. Trata-se de um

documento bastante extenso uma vez que apresenta todos os dados relevantes recolhidos durante o ensaio e a sua respetiva avaliação. Antes de qualquer relatório de estudo ser submetido para as autoridades, esta documentação é primeiramente revista e aprovada pelo Promotor. Neste sentido, a CRO envia para o gestor de Assuntos Médicos os relatórios de estudo para proceder à revisão e aprovação. É importante verificar que os documentos estão bem estruturados e escritos de forma clara e cuidada, não existindo quaisquer inconsistências, o que implica, por exemplo, a comparação da informação descrita no relatório com a informação partilhada ao longo da condução do ensaio clínico. Após a aprovação do Promotor dos respetivos relatórios de estudo, estes são incluídos no dossier final a ser submetido às autoridades regulamentares.

Após a conclusão do ensaio clínico procede-se ao arquivo do *Sponsor* TMF. Este arquivo só ocorre após a COV, tal como já foi mencionado anteriormente na descrição das atividades de monitorização. Os gestores de Assuntos Médicos são responsáveis por esta atividade, o que implica as seguintes tarefas:

- planear a transferência do *Sponsor* TMF da CRO/centro clínico para a Bluepharma;
- arquivar no TMF quaisquer documentos que estejam no *Sponsor Oversight File*;
- utilizar uma *checklist* para verificar o conteúdo do *Sponsor* TMF, garantindo que lá se encontram os documentos essenciais exigidos;
- registar este arquivo num documento eletrónico que contém a localização dos documentos;
- assegurar que o *Sponsor* TMF está retido num local apropriado e seguro.

Os TMF's devem ser arquivados de forma a garantir que estão prontamente disponíveis e acessíveis para as autoridades competentes. Durante o decorrer do estágio foi possível participar na recolha e verificação de conteúdo de vários TMF's, assistindo assim a todas as tarefas que este procedimento acarreta.

Outra tarefa relativa às atividades de fim de ensaio clínico trata-se da submissão dos resultados do ensaio clínico na plataforma EUDRACT. Esta plataforma é uma base de dados de todos os ensaios clínicos interventivos com medicamentos que ocorrem em pelo menos um estado-membro da UE. [20] A informação que se encontra nesta plataforma está apenas disponível para as autoridades competentes de cada estado-membro, para a EMA e para a Comissão Europeia. [20] De salientar que a CRO é a entidade responsável pelo registo do ensaio clínico no EUDRACT, sendo depois atribuído um número EUDRACT que é juntamente submetido com a restante documentação a enviar para a CEIC e INFARMED, I.P. Para proceder à publicação dos resultados no EUDRACT é necessário fazer um requerimento que permita a publicação dos mesmos. Entretanto é recebido um *e-mail* por parte da plataforma que concede a permissão para proceder à submissão dos resultados. Um documento bastante útil durante a realização deste procedimento trata-se do relatório de estudo, pois nele encontra-se toda a informação necessária para preencher todos os campos apresentados que se aplicam ao ensaio clínico em causa. Este procedimento pode levar algum tempo, dependendo da complexidade do ensaio, e deve ser feito de forma cuidadosa para garantir que toda a informação submetida está correta. No caso de existir algum tipo de erro ou inconsistência na introdução de dados, o próprio sistema da plataforma dá essa indicação sendo possível corrigir ou justificar os dados que estiverem errados. Os resultados são submetidos no EUDRACT no prazo de um ano após a conclusão da condução do ensaio clínico.

Mesmo após o fim da condução de um ensaio clínico, o Promotor é responsável por executar diversas tarefas que devem manter o mesmo rigor e exigência das fases iniciais e de condução do ensaio.

3.9. Gestão de projetos

A gestão de projeto trata-se de uma componente fulcral e transversal a todas as grandes indústrias, pelo que a indústria farmacêutica não é exceção. A gestão de

projetos compreende o acompanhamento e o controlo de um projeto desde a sua definição até à sua conclusão, sendo o seu propósito alcançar as metas estabelecidas.

Na Bluepharma existem vários tipos de projetos, estando os ensaios clínicos ligados aos Projetos de Desenvolvimento, uma vez que o objetivo é desenvolver um medicamento e assim criar valor para a organização. Qualquer projeto, antes do seu arranque, é primeiro aprovado pela Administração.

A cada projeto é atribuído um código (*Blue0XX*, por exemplo *Blue012*), o que facilita a identificação do projeto em causa nas comunicações efetuadas internamente e mesmo em termos de reuniões internas e externas.

Um projeto é composto por diferentes fases que compreendem diferentes atividades, sendo os Assuntos Médicos responsáveis pela fase III (desenvolvimento clínico) dos projetos implementados na Bluepharma. Nesse sentido, é designado um membro deste setor para gestor do projeto da fase III. Este gestor de projeto fica incumbido pelo acompanhamento da fase clínica do projeto e por partilhar com a restante equipa de projeto todas as atualizações e informações relevantes desse mesmo âmbito. Uma outra responsabilidade trata-se da preparação e atualização de toda a documentação associada ao projeto, já que todas as etapas, objetivos e atividades realizadas são documentadas de forma a reunir todas as informações relativas ao desenvolvimento do projeto.

O planeamento de um projeto é crucial para garantir que os objetivos estabelecidos são alcançados, uma vez que, durante esta etapa reúne-se toda a informação disponível acerca do projeto, em termos de custos, duração, atividades a desenvolver, possíveis riscos e metas a alcançar. Nesse sentido é elaborado um documento designado de *Plano de Projeto* que identifica e define o âmbito do projeto, indica a equipa do projeto e *stakeholders* assim como a matriz de comunicação do respetivo projeto. Nesse mesmo documento deverão também estar apresentados os recursos necessários e os critérios para monitorização e controlo do projeto. O *Plano de Projeto* encontra-se sob a forma de *template* facilitando o seu preenchimento.

A calendarização do projeto trata-se de outra componente importante de qualquer projeto. De forma a facilitar o cumprimento dos objetivos definidos, os projetos são divididos por etapas o que também simplifica o seu acompanhamento. No momento da calendarização são estipuladas as atividades a ser executadas de modo a que sejam obtidos os resultados esperados. Durante esta fase, as atividades são ordenadas e são identificadas outras atividades dependentes das mesmas; a cada atividade é atribuída a respetiva duração prevista, tendo em consideração os riscos adjacentes e experiências anteriores. Neste âmbito, é elaborado um calendário com base na estrutura de fases e atividades definidas, e nos marcos estabelecidos, indicando o início e o fim de cada fase. A calendarização é documentada através do preenchimento do *template* relativo ao *Seguimento do Projeto*, no qual se encontra representado o planeamento de tarefas necessárias do projeto sob a forma de diagrama de *Gantt*. Este diagrama reflete o progresso de cada atividade associada ao projeto. No início é definida uma *baseline* do projeto, o que inclui as *timelines* previstas nesta fase inicial. Este registo é mantido até à conclusão do projeto para que se possam avaliar possíveis desvios em relação à previsão inicial. Na fase de calendarização do projeto é essencial ter conhecimento das *timelines* estabelecidas pela CRO para a submissão e aprovação do ensaio clínico pelas autoridades, condução da fase clínica e elaboração dos relatórios de fim de estudo, assim como, das *timelines* relativas às atividades de monitorização.

Todos os projetos têm riscos associados e, como tal, estes devem ser tidos em conta durante o planeamento do projeto. Assim, inicialmente devem ser identificados os riscos associados ao projeto e efetuar uma avaliação do impacto que os riscos possam vir a ter na execução e nos resultados do projeto. A identificação antecipada dos riscos é uma forma de garantir que estes têm o menor impacto possível nas atividades desenvolvidas, sendo assim possível obter os resultados esperados. Neste sentido, elabora-se um documento relativo à *Gestão de Risco*. Este documento apresenta a análise de risco do projeto. Nesta análise identifica-se cada risco, as falhas potenciais associadas, o seu impacto, a sua probabilidade de ocorrência, o controlo

para deteção, o nível de risco que lhe é imputado, as medidas a adotar e os responsáveis pelas mesmas. Durante a execução do projeto, a análise do risco poderá sofrer alterações decorrentes de alterações significativas em etapas críticas para o alcance das metas estabelecidas, pois a análise feita inicialmente pode já não ser considerada como adequada e/ou pode ser necessária a adição de outros riscos que eventualmente tenham sido identificados.

A fase de execução do projeto é a fase mais longa e nesta fase ocorre a realização das tarefas previstas no plano de projeto, de forma a atingir as metas definidas. Durante esta fase é importante manter uma comunicação regular com a equipa alocada ao projeto, comunicando todas as atualizações acerca do mesmo. Na fase de execução do projeto é fundamental assegurar a sua monitorização e o seu acompanhamento, de modo a avaliar o progresso do projeto e assegurar o cumprimento dos objetivos definidos no plano. A monitorização de um projeto pode ser considerada como uma estratégia de gestão e mitigação dos riscos, uma vez que estes são identificados em tempo oportuno, permitindo a implementação de ações corretivas, sendo o impacto nos resultados esperados muito menor. O desempenho do projeto é acompanhado regularmente para identificar desvios ao plano e à calendarização do projeto. Qualquer desvio/problema que coloque em causa os objetivos definidos, deve ser comunicado à equipa de projeto e aos *stakeholders*, bem como, as eventuais alterações decorrentes desse mesmo desvio/problema.

No âmbito do acompanhamento do projeto é preenchido um documento designado de *Seguimento do Projeto*, que foi já referido anteriormente. A cada acompanhamento são geradas novas versões deste documento e, geralmente, os acompanhamentos são efetuados mensal ou bimensalmente. Neste documento encontram-se as tarefas e os marcos definidos para o projeto e a respetiva *baseline* atual. Durante o acompanhamento são apresentadas as datas efetivas em que as atividades decorreram, sendo possível fazer uma comparação com as datas que estavam estabelecidas no início e avaliar o desvio em termos de cumprimento dos prazos. É também apresentada a percentagem de execução de cada tarefa/marco que

é, ao mesmo tempo, refletido no diagrama de *Gantt* permitindo visualizar o progresso do projeto. O acompanhamento do projeto trata-se de uma atividade fulcral para garantir que toda a documentação inclui todas as atualizações relativas ao projeto e todos os desvios são detetados, o que conduz à implementação de ações corretivas de forma a assegurar que os objetivos definidos inicialmente são alcançados.

No fim de cada projeto é elaborado o *Relatório Final* que espelha as conclusões e os resultados relativos ao projeto. A avaliação da execução e dos resultados é feita tendo em conta o que estava inicialmente definido no *Plano de Projeto*, verificando assim se foram cumpridos os objetivos do projeto. O *Relatório Final* encontra-se também na forma de *template*. De salientar que este documento não é apenas elaborado quando o projeto atinge os objetivos definidos, é também elaborado em situações em que o projeto termina prematuramente, ou seja, em caso de suspensão ou cancelamento do projeto.

Em suma, a gestão de projetos é uma atividade essencial na implementação e condução de ensaios clínicos, na perspetiva de Promotor. Como tal, todas as atividades ligadas a este campo são uma constante do setor de Assuntos Médicos, uma vez que é designada uma pessoa deste setor como gestor de projeto da fase clínica. Nesse sentido é importante elaborar toda a documentação de projeto necessária de forma a reunir toda a informação relativa ao mesmo. É oportuno destacar quatro documentos que estão associados à documentação de projeto, são eles: o *Plano de Projeto*, a *Gestão de Risco*, o *Seguimento de Projeto* e, por último, o *Relatório Final*. Todos estes documentos devem ser mantidos e devidamente atualizados durante toda a execução do projeto. O gestor de projeto de Assuntos Médicos é responsável por elaborar toda esta documentação e colaborar com toda a equipa de projeto, de forma a garantir que estão todos alinhados, sendo assim possível alcançar os objetivos estabelecidos inicialmente.

Ao longo do estágio foi possível participar nas atividades de gestão de projetos em fases mais iniciais ou em últimas fases do respetivo projeto. Na tabela abaixo apresentada (Tabela 1) são sumariadas as atividades realizadas para cada projeto.

Tabela 1. Resumo das atividades realizadas para cada projeto.

Projeto	Atividades realizadas
Blue056	<ul style="list-style-type: none"> -Acompanhamento do arranque, condução e relato dos ensaios clínicos; -Preparação da documentação e do envio dos ME's para o centro clínico; -Supervisão das atividades de monitorização; -Elaboração da documentação de projeto; -Revisão do relatório de estudo final.
Blue062	<ul style="list-style-type: none"> -Acompanhamento do arranque e condução do ensaio clínico; -Preparação da documentação e do envio dos ME's para o centro clínico; -Monitorização do ensaio clínico; -Elaboração da documentação de projeto.
Blue071	<ul style="list-style-type: none"> -Acompanhamento da preparação da documentação e do envio dos ME's para o centro clínico; -Acompanhamento da condução do ensaio clínico; -Supervisão das atividades de monitorização; -Elaboração da documentação de projeto; -Revisão do relatório de estudo final.
Blue083	<ul style="list-style-type: none"> -Acompanhamento do arranque do ensaio clínico; -Elaboração da documentação de projeto.
Blue4Covid	<ul style="list-style-type: none"> -Acompanhamento do arranque do ensaio clínico; -Elaboração da documentação de projeto.
Blue067	-Submissão dos resultados do ensaio clínico na plataforma EUDRACT.
Blue027	-Submissão dos resultados do ensaio clínico na plataforma EUDRACT.

4. Discussão

A Investigação Clínica trata-se de uma atividade bastante complexa e regulamentada, com o objetivo principal de fornecer às populações novas e/ou melhores terapias. A maioria dos ensaios clínicos são promovidos pela Indústria Farmacêutica, sendo nestas situações a entidade responsável pela gestão e financiamento dos ensaios. A Bluepharma pode ser o Promotor dos ensaios clínicos conduzidos para demonstrar a bioequivalência entre o seu produto teste e o produto referência. Assim sendo, a integração do setor de Assuntos Médicos neste estágio curricular permitiu o acompanhamento e a execução das tarefas de um Promotor em ensaios clínicos, o que se tornou numa experiência bastante enriquecedora, uma vez que foi possível uma aprendizagem aprofundada sobre o papel de um Promotor de um ensaio.

Este estágio curricular, centrado sobretudo nas tarefas de um Promotor nos ensaios clínicos, revelou-se numa experiência bastante dinâmica e exigente. Foi possível acompanhar todos os procedimentos executados desde o início do ensaio clínico até à sua conclusão, o que incluiu, por exemplo, a submissão e aprovação dos ensaios clínicos pelas autoridades, o acompanhamento da fase clínica, as atividades de monitorização e as atividades de fim de ensaio clínico. Outra componente a destacar trata-se da gestão de projetos que tem como propósito acompanhar e controlar todo o ciclo de vida do projeto e, portanto, trata-se de uma atividade complexa, mas essencial no contexto da indústria farmacêutica. Foi também possível participar em reuniões multidisciplinares cujo objetivo era avaliar novos projetos e o seu potencial, identificando pontos fortes e pontos fracos nas diferentes fases de desenvolvimento, o que permitiu ter uma visão mais abrangente sobre o desenvolvimento e fabrico de medicamentos.

O estágio curricular decorreu durante o contexto pandémico da COVID-19 levando a que fosse na sua maioria realizado em regime de teletrabalho, o que apresentou inicialmente alguns constrangimentos em termos de integração e de adaptação a este tipo de regime. No entanto, toda a equipa envolvida, em especial a

equipa de Assuntos Médicos, teve toda a paciência e dedicação para que todos os constrangimentos fossem diminuídos, e toda a experiência fosse, mesmo assim, vivida na sua plenitude. Além do mais, foram proporcionados todos os recursos e condições para que fosse possível trabalhar de forma contínua e regular durante todo o período de estágio. Por isso, apesar de todas as questões e dificuldades associadas ao teletrabalho, foram oferecidas todas as condições e o apoio necessários para conseguir desempenhar as diversas tarefas sem quaisquer constrangimentos.

Além das competências específicas ligadas ao trabalho em Investigação Clínica, este estágio permitiu a aquisição de competências mais gerais e algumas *soft skills*, nomeadamente, o trabalho em equipa, comunicação eficaz, pensamento crítico, desenvolvimento do sentido de responsabilidade, entre outras. A aquisição deste tipo de competências torna-se bastante benéfica e útil para a entrada no mercado de trabalho.

O balanço de toda esta experiência é positivo uma vez que foi possível adquirir uma visão mais aprofundada daquilo que é um ensaio clínico e de tudo o que exige, quer em termos de recursos quer em termos de legislação aplicável, também foi possível ter mais conhecimento de como funciona a indústria farmacêutica no seu todo e interagir com diferentes setores/áreas ligados ao desenvolvimento e fabrico de medicamentos. Assim, todas as oportunidades proporcionadas ao longo do estágio possibilitam um fortalecimento das aptidões necessárias para a entrada no mercado de trabalho.

5. Conclusões

Este estágio curricular foi uma mais valia para a minha formação académica e profissional. Ao longo de todos estes meses foi possível colocar em prática todos os conhecimentos obtidos durante a Licenciatura e o Mestrado, o que foi de facto muito desafiante uma vez que se tratou da minha primeira experiência profissional no mundo da Investigação Clínica.

Durante este estágio acompanhei e participei nas diversas atividades dinamizadas por um Promotor de ensaios clínicos, sendo possível aperceber-me da complexidade e da elevada responsabilidade de todas as funções desempenhadas. A indústria farmacêutica e, em particular os ensaios clínicos, são atividades bastante legisladas e regulamentadas, o que torna fulcral o cumprimento de rigorosos padrões e requisitos regulamentares de modo a garantir a proteção dos participantes envolvidos nos ensaios clínicos e assegurar que todos os dados e resultados produzidos são robustos e fidedignos.

A Investigação Clínica é fundamental na nossa sociedade e numa altura tão desafiante como a que vivemos devida à pandemia de COVID-19 são oportunidades como este estágio e como o MEGIC que permitem preparar profissionais devidamente qualificados que detêm todos os conhecimentos necessários para contribuir para o progresso da Investigação Clínica em Portugal.

A escolha do estágio curricular para terminar o Mestrado tornou-se numa experiência bastante enriquecedora da qual tiro muitos conhecimentos que irei certamente aplicar em toda a minha vida profissional.

Capítulo II - Desenvolvimento Clínico de Medicamentos Genéricos

1. Introdução

No paradigma atual da saúde debatemo-nos com diversas e complexas questões como, por exemplo, o envelhecimento das populações, o aumento da prevalência das doenças crónicas e, por conseguinte, um aumento dos recursos às terapias medicamentosas por parte das populações. É assim, neste contexto, que os medicamentos genéricos surgem como uma alternativa para diminuir gastos e despesas em saúde, tanto para os cidadãos como para os governos dos diversos países.

A definição de medicamento genérico varia ligeiramente de país para país, segundo a Lei do Estatuto do Medicamento^[21] é definido como um “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” ^[21]; ou seja, os medicamentos genéricos poderão de certa forma ser considerados como “cópias” de medicamentos inovadores, sendo de salientar que, os genéricos apresentam os mesmos perfis de eficácia e segurança comparativamente aos medicamentos inovadores pelo que não representam qualquer impacto prejudicial na saúde e bem-estar das pessoas. ^[22]

Em Portugal tem-se assistido a um aumento da presença do mercado de genéricos, fruto da implementação de medidas pertinentes aos objetivos da política nacional do medicamento, que visam o fomento deste mercado. ^[23] A comercialização deste tipo de medicamentos permite um acesso mais abrangente por parte das populações a cuidados de saúde relacionados com o uso de medicamentos, uma vez que, são comercializados a um custo inferior; ^[23] ou seja, os medicamentos genéricos incrementam os ganhos em saúde das populações. Assim, os genéricos tratam-se de uma alternativa viável e bastante atrativa quer para os cidadãos, quer para o Estado.

O desenvolvimento dos medicamentos genéricos, em contrapartida ao desenvolvimento dos medicamentos inovadores, trata-se de um processo não tão dispendioso visto que grande parte da pesquisa e investigação já foi anteriormente realizada para a obtenção da AIM para o medicamento inovador e, como tal, aos fabricantes de genéricos não lhes é exigida a repetição dos estudos não-clínicos e clínicos já executados. [24] Não sendo o seu processo de desenvolvimento tão dispendioso, torna-se assim possível que os produtos genéricos cheguem ao mercado a um preço mais baixo.

A bioequivalência é o principal princípio regulamentar para a aprovação de medicamentos genéricos, tanto nos EUA como na UE. [24] Dois medicamentos são considerados bioequivalentes se forem equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas e as suas biodisponibilidades, após administração na mesma dose molar, estiverem dentro de limites pré-definidos e aceitáveis. [25] Equivalentes farmacêuticos tratam-se de medicamentos que contêm a mesma substância ativa, na mesma dose e na mesma forma farmacêutica. [26] A biodisponibilidade trata-se da taxa e extensão em que a substância ativa é absorvida de um medicamento e torna-se disponível no local de ação. [27] Os parâmetros farmacocinéticos utilizados para avaliar a biodisponibilidade são a AUC, que reflete a extensão da absorção, e a $C_{máx}$, que reflete a taxa da absorção. [25] Assim, se dois medicamentos forem considerados bioequivalentes, tal significa que, sob condições experimentais semelhantes, não existem diferenças significativas nas suas biodisponibilidades. [27] Os ensaios clínicos de bioequivalência são, portanto, uma opção quando se pretende demonstrar que um medicamento genérico é equivalente em termos de qualidade biofarmacêutica a um medicamento inovador. [25]

Como se pode verificar pelo gráfico abaixo (figura 3), o medicamento inovador (linha azul) e o medicamento genérico (linha vermelha) possuem biodisponibilidades semelhantes, uma vez que a $C_{máx}$ e a AUC de ambos são bastante idênticas. No entanto é importante salientar que nem todos os medicamentos que possuem biodisponibilidades similares são considerados bioequivalentes.

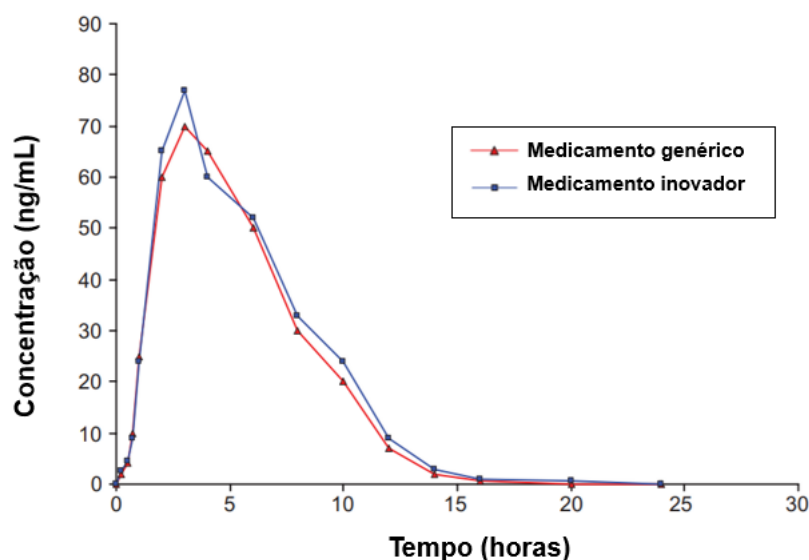


Figura 3. Gráfico de concentração *versus* tempo de um medicamento genérico (linha vermelha) e um medicamento inovador (linha azul). Adaptado da referência [27].

Os princípios que orientam o planejamento e implementação de ensaios de bioequivalência diferem nos diversos países, isto é, as autoridades do medicamento de cada região têm diferentes exigências, ou seja, aquilo que é exigido à indústria farmacêutica pela FDA - autoridade norte-americana - não é exatamente o mesmo que é exigido pela EMA - autoridade europeia, por exemplo. Numa altura em que a globalização está cada vez mais presente na ciência e na saúde torna-se fulcral que a indústria farmacêutica esteja a par dos requisitos de cada região. [28]

Os mercados europeu e norte-americano são dos que mais se destacam em termos de desenvolvimento de produtos genéricos, como tal, ir-me-ei debruçar sobre quais os requisitos regulamentares para implementação de ensaios clínicos de bioequivalência de cada autoridade destas regiões (EMA e FDA). Cada uma destas autoridades possui *guidelines* com recomendações acerca do desenho e implementação deste tipo de ensaios, para que os Promotores dos ensaios consigam estar em conformidade com as exigências regulamentares. Estas *guidelines* refletem o que está disposto na regulamentação da UE e no *Code of Federal Regulations* dos EUA. Daí que, seguir as recomendações dispostas nas *guidelines* possibilita o

cumprimento da legislação em vigor. De salientar que estas *guidelines* têm apenas um carácter orientador e não vinculativo, ou seja, outros desenhos de estudo poderão ser implementados desde que devidamente justificados. [14] [25]

2. Requisitos de Bioequivalência: EMA versus FDA

Os requisitos para o desenvolvimento clínico de medicamentos genéricos não são totalmente semelhantes para a Europa e Estados Unidos. As autoridades de ambas as regiões, tal como já foi referido, possuem *guidelines* publicadas onde estão descritas as recomendações para estabelecer bioequivalência entre duas formulações. É através dessas *guidelines* que podemos verificar quais as diferenças e quais as semelhanças na condução de ensaios de bioequivalência para a autoridade europeia e a para a norte-americana.

2.1. Desenho do Estudo

O desenho do estudo deve ser concebido de forma a conseguir distinguir o efeito da formulação de outros efeitos que possam vir a interferir. [25] Quando se pretende distinguir duas formulações, a EMA e a FDA recomendam o seguinte desenho: um ensaio randomizado, dois períodos, duas sequências, dose única, *crossover* (cruzado) - este é considerado como sendo o desenho padrão (2x2x2) [28] (figura 4).

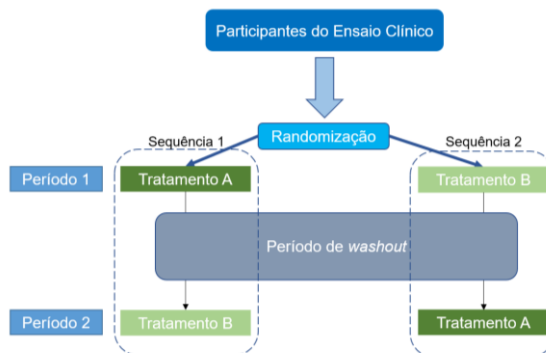


Figura 4. Representação do desenho 2x2x2 de um ensaio clínico. Adaptado da referência [29].

Neste tipo de ensaio, os sujeitos são randomizados para no período 1 tomar ou o produto teste (genérico) ou o produto referência (inovador), para que no período 2 tomem o produto oposto ao que tomaram no período anterior. Assim, todos os sujeitos recebem ambos os produtos. O período de tempo que separa o período 1 do período 2 denomina-se de *washout* e deve ser suficientemente longo para assegurar que as concentrações do medicamento, por exemplo no sangue, estão abaixo do limite inferior de quantificação bioanalítica em todos os sujeitos no início do segundo período, ou seja, já não está presente no organismo o produto inicialmente tomado.^[23] Os períodos de estudo devem ser separados por um período de *washout* adequado. Ambas as autoridades consideram necessárias pelo menos cinco semi-vidas do medicamento em estudo a separar cada período.^{[14] [25]}

Existem outros desenhos de estudos que também poderão ser aplicados em ensaios de bioequivalência. Os ensaios paralelos geralmente são implementados quando as substâncias possuem tempos de semi-vida muito longos.^{[14] [25]} Então neste caso, cada voluntário tem alocado a si apenas um único tratamento durante todo o ensaio, existindo grupos distintos de voluntários que tomam apenas o produto teste ou o produto referência.

Os ensaios replicados aplicam-se a substâncias com alta variabilidade das características farmacocinéticas.^{[14] [25]} Nestes ensaios existem duas sequências, dois tratamentos e quatro períodos (2x2x4), ou seja, a cada participante ambos os produtos (referência e teste) são administrados duas vezes, existindo um período de *washout* a separar cada administração.

Tanto a EMA como a FDA vulgarmente recomendam a implementação de estudos de dose única para avaliar a biodisponibilidade e a bioequivalência, uma vez que são mais sensíveis para avaliar a taxa e a extensão da libertação da substância ativa do medicamento para a circulação sistémica.^{[14] [25]} Os estudos de dose múltipla são conduzidos quando existem questões de segurança que impedem a condução de estudos de dose única em voluntários saudáveis e, portanto, têm de ser conduzidos em doentes que já estão a receber a medicação.^{[25] [30]} A condução destes estudos

deve ser devidamente justificada a ambas as autoridades devido à sua maior complexidade.

2.2. Sujeitos

O número de sujeitos a incluir no estudo deve ser baseado no cálculo adequado do tamanho da amostra, de modo a proporcionar o poder adequado para demonstração de bioequivalência. [25] A FDA não especifica um número mínimo de sujeitos a incluir, apenas refere que o número total de sujeitos deve ser suficiente para fornecer o poder estatístico adequado para demonstração de bioequivalência. [14] Já a EMA refere que o número de sujeitos não deverá ser inferior a 12, sendo que o número de sujeitos deve ser baseado num cálculo de tamanho de amostra apropriado. [25]

Geralmente são recrutados voluntários saudáveis para os ensaios de bioequivalência, desde que não existam quaisquer questões de segurança que coloquem em causa os princípios éticos. [28] Considera-se que nesta população é possível identificar com mais facilidade as diferenças nos produtos teste e referência, procedendo-se depois à extrapolação dos resultados para as populações-alvo para as quais o medicamento referência está aprovado. [25] Na fase de *screening* deverão ser executados procedimentos médicos (por exemplo, análises clínicas laboratoriais, exames físicos, avaliação do histórico médico) para confirmar se os sujeitos se encontram efetivamente saudáveis. [28] Tanto a EMA como a FDA sugerem que os sujeitos a incluir devem ter, pelo menos, 18 anos. [28] A EMA acrescenta também que o IMC deve ser entre os 18.5 e os 30 kg/m². [25] Relativamente ao género, ambas as autoridades aceitam o recrutamento de voluntários masculinos e femininos, sendo que a FDA acrescenta que se o medicamento se destina aos dois géneros, devem ser incluídos voluntários do sexo masculino e feminino em proporções similares. [14] [25]

2.3. Condução do Estudo

As condições em que o estudo irá ser conduzido deverão ser padronizadas o máximo possível para que se diminuam, tanto quanto possível, as variabilidades intra- e inter-sujeito e sejam apenas identificadas as diferenças entre os produtos teste e referência. A variabilidade intra-sujeito diz respeito a fatores intrínsecos e condiciona a escolha da amostra a incluir no estudo, daí os sujeitos saudáveis serem geralmente os selecionados. Em oposição, a variabilidade inter-sujeito é relativa a fatores extrínsecos (dieta, ingestão de fluídos, prática de exercício físico) e pode ser controlada ao padronizar o ambiente em que o ensaio decorre. [28]

Em termos das condições de estudo, a EMA apresenta mais especificações relativamente à ingestão de comidas, bebidas e medicação, do que a FDA. Segundo a EMA os participantes devem abster-se de ingerir comidas ou bebidas que possam interagir com os sistemas circulatório, hepático, renal ou gastrointestinal (por exemplo, bebidas alcoólicas e certos sumos de fruta), durante um período de tempo adequado tanto antes como durante o estudo. [25] Além disso, os participantes não devem tomar quaisquer outras medicações concomitantes (incluindo medicamentos à base de plantas) durante um intervalo de tempo apropriado antes e durante o estudo. [25] De salientar que a toma de contraceptivos é permitida. [25]

No caso de o estudo de bioequivalência ser conduzido em jejum, a EMA recomenda que os sujeitos façam um período de jejum de, pelo menos, 8 horas antes da administração dos produtos e não é permitido o consumo de comida durante pelo menos 4 horas após a administração dos mesmos. [25] A toma do medicamento deve ser feita com a ingestão de pelo menos 150 mL de água. [25] A FDA recomenda 10 horas de jejum antes e 4 horas após a administração do medicamento. [14] O produto teste ou referência devem ser administrado juntamente com a ingestão de 240 mL de água. [14] Ambas as autoridades apresentam uma restrição no consumo de água, na medida em que, antes e durante a fase clínica propriamente dita, os sujeitos podem beber água mediante a sua vontade exceto uma hora antes e após a administração do

medicamento. ^[14] ^[25] Além disso, as refeições de todos os voluntários deverão ser padronizadas em termos de composição e de tempo a que são concedidas. ^[14] ^[25]

Quando o estudo de bioequivalência é conduzido após a ingestão de alimentos as recomendações pelas autoridades são semelhantes. Nesta situação a EMA refere que o *timing* da administração do medicamento em relação ao consumo de comida deve ser de acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do produto de referência. ^[25] Caso não exista qualquer recomendação no RCM, a EMA recomenda que os voluntários devem iniciar a refeição 30 minutos antes da administração do medicamento e consumir essa refeição no prazo de 30 minutos. ^[25] A FDA também recomenda que o início da refeição seja 30 minutos antes da administração do medicamento, tendo os voluntários 30 minutos para terminar, e após um jejum noturno de pelo menos 10 horas (no caso da EMA será de pelo menos 8 horas). ^[14]

2.4. Condição dos Alimentos

As propriedades farmacocinéticas de certos medicamentos são impactadas pela presença de alimentos no trato gastrointestinal, o que resulta em efeitos fisiológicos clinicamente significativos. ^[28] Por conseguinte, é importante avaliar as condições em que o estudo terá de ser conduzido, tendo em conta as suas características, em termos da ingestão ou não de alimentos.

De acordo com a EMA, um ensaio de bioequivalência deve preferencialmente ser conduzido em jejum, uma vez que é considerada como a condição mais sensível para detetar possíveis diferenças entre as formulações. ^[25] No entanto, se o RCM do medicamento referência recomendar que a sua toma seja feita apenas após a ingestão de alimentos, o estudo de bioequivalência deve ser conduzido nessa mesma condição. ^[25] Já para produtos com características específicas de formulação, os estudos de bioequivalência devem ser realizados tanto em jejum como após a ingestão de alimentos, a menos que seja recomendado que o produto seja tomado em apenas uma

das condições. [25] Por outro lado, a FDA exige estudos em jejum e após a ingestão de alimentos, havendo exceções para não realizar nesta última condição, como por exemplo o folheto informativo do produto referência indicar que este deve ser apenas tomado apenas em jejum. [14] Para produtos de libertação imediata administrados oralmente cujo folheto informativo indique que devem ser tomados com alimentos, são recomendados estudos em jejum e após a ingestão de alimentos, exceto quando a administração em jejum possa favorecer a ocorrência de eventos adversos graves. [14] A FDA evidencia uma outra particularidade que é no caso de o folheto informativo do produto especificar que o mesmo deve ser administrado misturado numa ou mais bebidas específicas - nesta situação, os produtos devem ser administrados misturados com uma das bebidas mencionadas. [14]

2.5. Colheita de Amostras

O número de amostras (de sangue, geralmente) a colher deve ser o suficiente para assegurar uma caracterização fidedigna das fases de absorção, distribuição e eliminação do medicamento em estudo. [28] A EMA refere que o cronograma de amostragem deve abranger a curva de concentração plasmática *versus* tempo suficientemente para conseguir fornecer uma estimativa real da extensão da exposição que é atingida se a AUC_{0-t} cobrir pelo menos 80% da $AUC_{0-\infty}$. [25] A EMA também especifica que a amostragem deve ser frequente em torno do tempo máximo ($T_{máx}$) previsto de forma a fornecer uma estimativa fidedigna do pico da exposição. [25] A FDA refere que a amostragem deve continuar durante pelo menos 3 ou mais semi-vidas do medicamento. [14]

Nenhuma das autoridades apresenta as horas exatas para a colheita de amostras. A EMA indica que o tempo real para a amostragem deve ser usado na estimativa dos parâmetros farmacocinéticos. [25] Já a FDA refere que o *timing* exato para a colheita de amostras depende da natureza do medicamento e recomenda o

registro da hora efetiva a que as amostras são colhidas assim como do tempo decorrido relativo à administração do medicamento. [14]

A EMA não define um valor mínimo de amostras a colher, já a FDA recomenda que sejam colhidas 12 a 18 amostras, incluindo uma amostra pré-dose, por sujeito, por dose. [14] [25]

2.6. Análise Estatística e Inferência de Bioequivalência

O período de amostragem deve ser definido de forma a estimar os parâmetros farmacocinéticos que, posteriormente, serão utilizados na análise estatística. [25] A FDA exige a apresentação dos seguintes parâmetros: AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ e $C_{máx}$. [14] A EMA, por sua vez, sugere que se determine AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, área residual, $C_{máx}$, $T_{máx}$, sendo que, a avaliação estatística deste último não é requerida. [25]

Os critérios para inferência de bioequivalência são estabelecidos com base em intervalos de confiança (IC) de 90% entre os 80 e os 125% para os parâmetros farmacocinéticos de interesse - $C_{máx}$ e AUC. Caso os valores para esses mesmos parâmetros estejam entre 80-125% para um IC a 90% é possível estabelecer bioequivalência entre o produto teste e o produto referência. [27] O gráfico abaixo (figura 5) ilustra como é possível estabelecer bioequivalência entre o produto referência e o genérico com base nos intervalos de confiança.

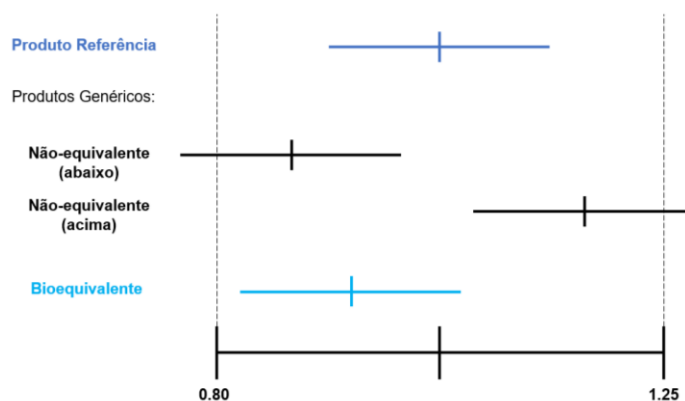


Figura 5. Inferência de bioequivalência entre o produto de referência e os produtos genéricos para um IC a 90% entre os limites de 80-125%. Adaptado da referência [31].

Qualquer produto teste cujos valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC estejam fora dos limites do intervalo de 80 a 125% não poderá ser considerado como bioequivalente em relação ao medicamento inovador.

3. *Guidances* para Produtos Específicos

A informação apresentada nas *guidelines* para demonstração de bioequivalência da EMA e FDA pode ser considerada como geral e redutora, não conseguindo responder a questões específicas relacionadas com a natureza de cada produto. Tendo em conta certas particularidades de cada produto, em termos físico-químicos e farmacocinéticos, nem sempre a informação disponível permite compreender qual o desenho de estudo adequado e quais são as condições em que deve decorrer. Neste sentido, ambas as autoridades têm publicadas *guidances* para produtos em específico onde descrevem como desenhar estudos de bioequivalência para esses mesmos produtos para os quais se pretende desenvolver medicamentos genéricos.

Desde 2013 que a EMA iniciou a publicação das *Product-Specific Bioequivalence Guidances*, onde apresenta informações para a condução de um ensaio de bioequivalência para um determinado produto. O seu intuito é permitir uma avaliação transparente, previsível e cientificamente robusta para futuros pedidos de AIM. Assim, a indústria farmacêutica passa a ter acesso a *guidances* que facilitam no planeamento do desenho e condução dos ensaios, indo ao encontro dos requisitos regulamentares da UE. As *guidances* têm como base os princípios gerais dispostos na *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* e sumariam, num formato padrão, os princípios de desenho do estudo relevantes para demonstração de bioequivalência.^[32] São, portanto, abordados os seguintes itens:

- classificação de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (*Biopharmaceutical Classification Scheme* (BCS));

- elementos do desenho de um estudo de bioequivalência - características do desenho (exemplo: dose única/múltipla, *crossover*), população a incluir no estudo, condições para administração (jejum ou com alimentos), dosagem a ser investigada e o número de estudos a conduzir;
- analito para demonstração de bioequivalência – *parent drug*/metabolito; compartimento (plasma/sangue/urina) e a necessidade de um método enantiosseletivo;
- critérios para avaliação da bioequivalência - principais parâmetros farmacocinéticos e limites dos intervalos de confiança. ^[32]

A FDA iniciou a publicação das *Product-Specific Guidances for Generic Drug Development* com o intuito de facilitar o processo de implementação de estudos de bioequivalência. ^[33] Antes da existência deste tipo de documentos, a FDA fornecia as recomendações relativas à condução do ensaio em causa através do contacto direto com a mesma, no entanto, tornou-se num procedimento demasiado extenso devido ao aumento de submissões de pedidos de introdução de genéricos no mercado. ^[33] Estas *guidances* agilizam o contacto entre a indústria e a agência no que diz respeito às recomendações de bioequivalência. De uma forma geral, a informação apresentada nestas *guidances* é a seguinte:

- substância ativa;
- forma farmacêutica/via de administração;
- estudo(s) recomendado(s) - tipo de estudo, desenho, dosagem a investigar, população a incluir;
- analito a quantificar;
- analito no qual a bioequivalência é baseada (IC a 90%);
- requisito para *waiver* de testes *in vivo*;
- método de teste de dissolução e tempos de amostragem. ^[34]

Ambas as autoridades incluem recomendações semelhantes no tipo de estudos a ser conduzidos - desenho do estudo, dosagem a investigar, população a ser incluída, condições de consumo de alimentos e analitos a serem quantificados. A FDA

acrescenta também o requisito de *waiver* de teste *in vivo* e o método de teste de dissolução e tempos de amostragem requeridos. É importante salientar que poderão existir diferenças nas informações apresentadas pela EMA e FDA nestas *guidances* específicas para cada produto. Por exemplo, para um determinado produto o tipo de estudo a ser conduzido poderá ser diferente para cada uma das autoridades. [35]

À data de março de 2021 a FDA conta com 1885 *Product-Specific Guidances* publicadas, enquanto a EMA possui apenas 63 *guidances* publicadas. [36] [37] Esta diferença de números deve-se essencialmente a três fatores:

- A FDA possui *guidances* separadas para formas farmacêuticas específicas, enquanto a EMA agrega diferentes formas farmacêuticas para substâncias ativas similares na mesma *guidance*;
- A FDA iniciou a publicação destas *guidances* em 2007, já a EMA só iniciou em 2013;
- A FDA é obrigada a desenvolver estas *guidances* em circunstâncias específicas e em resposta a pedidos de fontes, que incluem a indústria farmacêutica. [35]

As *guidances* específicas de cada produto são uma peça fundamental no desenvolvimento de medicamentos genéricos dado que apresentam recomendações para a demonstração de bioequivalência, aumentando a possibilidade de os estudos serem cientificamente válidos e robustos e, ao mesmo tempo, padronizando os desenhos implementados, o que facilita o processo de avaliação das submissões de AIM. Estas *guidances* podem, de certa forma, ser consideradas como uma maneira de incrementar a disponibilização de medicamentos genéricos no mercado. [35]

4. Conclusão

Os medicamentos genéricos ao longo do tempo têm afirmado a sua presença, tanto no mercado nacional como no mercado internacional. O desenvolvimento destes medicamentos está intrinsecamente ligado à condução de ensaios de bioequivalência, uma vez que, a inferência de bioequivalência representa o principal requisito

regulamentar para a entrada de um produto genérico no mercado. À demonstração de bioequivalência está associado o conceito de biodisponibilidade dado que medicamentos bioequivalentes têm biodisponibilidades semelhantes. A avaliação da biodisponibilidade é efetuada através de parâmetros farmacocinéticos relevantes - AUC e $C_{máx}$ - que descrevem a extensão e a taxa em que a substância ativa é absorvida de um medicamento e torna-se disponível no local de ação. Pelo que, quando falamos em medicamentos genéricos, bioequivalência e biodisponibilidade são conceitos que andam de mãos dadas.

As autoridades europeia e norte-americana apresentam *guidelines* relativas a este tópico com o intuito de fornecer à indústria recomendações relativas ao desenho e implementação de ensaios de bioequivalência. É importante assegurar que os ensaios conduzidos produzem dados robustos e fidedignos, mas acima de tudo, protegem o bem-estar e a segurança dos participantes, tal como as BPC o exigem. As *guidelines* apesar de não terem um carácter vinculativo proporcionam uma perspetiva bastante útil para os Promotores sobre como planear estudos de bioequivalência, cumprindo os requisitos regulamentares. Nesse sentido, para o desenvolvimento de produtos genéricos torna-se importante a consulta destas *guidelines* de forma a garantir que são cumpridos os requisitos regulamentares exigidos por cada autoridade.

A publicação das *guidances* para produtos específicos representa uma mais valia para a indústria farmacêutica, principalmente no que toca ao desenvolvimento de produtos genéricos. As *guidelines* para demonstração de bioequivalência são muito gerais e nem sempre têm em consideração as especificações de cada produto. Assim, as recomendações destas *guidances* facilitam bastante a compreensão do estudo de bioequivalência a conduzir para um determinado produto.

O desenvolvimento clínico de genéricos trata-se de um procedimento essencial para garantir que os medicamentos que chegam até às populações são seguros e oferecem a mesma eficácia que os medicamentos referência, a um menor custo.

Referências Bibliográficas

- [1] European Reference Network. (n.d.). *What is clinical research?* Retrieved May 16, 2021, from <https://www.ern-eye.eu/clinical-research/what-is-clinical-research>
- [2] Shamley, D., & Wright, B. (Eds) (2017). *A Comprehensive and Practical Guide to Clinical Trials*, Academic Press. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-804729-3.00001-8>
- [3] Assembleia da República. (2014) *Lei n.º 21/2014 de 16 de abril que aprova a Lei da Investigação Clínica*. Diário da República n.º 75/2014, Série I de 2014-04-16; 2450-2465. Retrieved June 6, 2021, from <https://data.dre.pt/eli/lei/21/2014/p/cons/20180814/pt/html>
- [4] Grimes, D. A., & Schulz, K. F. (2002). *An overview of clinical research: The lay of the land*. *Lancet*, 359(9300), 57–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07283-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07283-5)
- [5] Wikipedia. (n.d.). *Declaração de Helsinque*. Retrieved May 16, 2021, from https://pt.wikipedia.org/wiki/Declaração_de_Helsinque
- [6] ICH. (2016). *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice*. Retrieved May 16, 2021, from https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
- [7] ICH. (1997). *General Considerations for Clinical Trials E8*. Retrieved June 6, 2021, from https://database.ich.org/sites/default/files/E8_Guideline.pdf
- [8] Apifarma & PwC. (2019). *Ensaaios clínicos em Portugal*. Retrieved May 16, 2021, from https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2019/02/PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaaios_Clinicos_Fev2019.pdf
- [9] INFARMED I.P. (n.d.). *Estatísticas de avaliação de ensaios clínicos pelo Infarmed*. Retrieved June 6, 2021, from <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaaios-clinicos/estatisticas>
- [10] Bluepharma. (n.d.). *Grupo Bluepharma*. Retrieved May 16, 2021, from <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
- [11] Bluepharma. (n.d.). *Quem somos*. Retrieved May 16, 2021, from <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>

- [12] Wikipedia. (n.d.). *Standard operating procedure*. Retrieved May 16, 2021, from https://en.wikipedia.org/wiki/Standard_operating_procedure
- [13] Mathew, T., & Wu, Y. (2008). *Pilot-pivotal trials for average bioequivalence*. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 138(7), 2106–2116. <https://doi.org/10.1016/j.jspi.2007.09.009>
- [14] FDA. (2013). *Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA*. CDER, 24. Retrieved May 16, 2021, from <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioequivalence-Studies-With-Pharmacokinetic-Endpoints-for-Drugs-Submitted-Under-an-Abbreviated-New-Drug-Application.pdf>
- [15] INFARMED I.P. (2017). *Ensaio Clínicos - Documentação e Boas Práticas Regulamentares*. Retrieved May 16, 2021, from <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1539458/Ensaio+Clinicos++Documentação+e+Boas+Práticas+Regulamentares+++Junho+2017/9879454c-9aa9-4046-8098-cd7f85d5d151>
- [16] European Commission. (2017). *Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014*. 63(536), 1–16. http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/guideline_adopted_1_en_act_part1_v3.pdf
- [17] EMA. (2017). *Guideline for the notification of serious breaches of Regulation (EU) No 536 / 2014 or the clinical trial protocol (Draft)*. Retrieved May 16, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-notification-serious-breaches-regulation-eu-no-536/2014-clinical-trial-protocol_en.pdf
- [18] FDA. (2018). *Oversight of clinical investigations — A risk-based approach to monitoring*. 1–22. Retrieved May 16, 2021, from <https://www.fda.gov/media/116754/download>
- [19] European Commission. (2010). *Annex 13 - Investigational Medicinal Products*. Eudralex Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, 4(July). https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf
- [20] INFARMED I.P. (n.d.). *Base de dados europeia (EudraCT)*. Retrieved May 16, 2021, from <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaio-clinicos/eudract>

[21] Assembleia da República. (2006). *Decreto-Lei n.º 176 de 30 de Agosto de 2006*. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30; 6297-6383. Retrieved May 16, 2021, from <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/176/2006/08/30/p/dre/pt/html>

[22] INFARMED I.P. (n.d.). *Medicamentos genéricos*. Retrieved May 16, 2021, from https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/genericos

[23] Correia, A. (2018). *Realidade dos medicamentos genéricos em Portugal*. IFARMED IP, 20–21. Retrieved May 16, 2021, from <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/A+realidade+dos+Medicamentos+Gen%C3%A9ricos+em+Portugal/2409f6d5-152e-492d-aa72-55f7ad19a690>

[24] Håkonsen, H., & Toverud, E. L. (2019). *Generic drug policies*. Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy, 130–138. <https://doi.org/10.1016/B978-0-128-12735-3.00048-0>

[25] CHMP. (2010). *Guideline on the Investigation of Bioequivalence*. EMA. Retrieved May 16, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf

[26] INFARMED I.P. (n.d.). *Avaliação Biodisponibilidade/Bioequivalência*. Retrieved May 16, 2021, from https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=/asset_publisher/view_content&_101_returnToFullPageURL=/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao&_101_assetEntryId=27949&_101_type=content&_101_urlTitle=avaliacao-disponibilidade-equivalencia&inheritRedirect=false&redirect=http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao?p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_3_redirect=%252Fweb%252Finfarmed%252Finstitucional%252Fdocumentacao_e_informacao&_3_cur=1&_3_paginationPhase=true&_3_keywords=conta%2Bde%2Bexplora%25C3%25A7%25C3%25A3o%2B2016&_3_advancedSearch=false&_3_groupId=15786&_3_delta=50&_3_assetTagNames=biodisponibilidade&_3_resetCur=false&_3_andOperator=true&_3_struts_action=%252Fsearch%252Fsearch

[27] Mastan, S., Thirunagari, B. L., & Sathe. (2011). *The basic regulatory considerations and prospects for conducting bioavailability/bioequivalence (BA/BE) studies - an overview*. Comparative Effectiveness Research, 1, 1-25. <https://doi.org/10.2147/ce.r.s15861>

- [28] Wood, D. N., & Gregory, C. W. (2009). *Regulating the Generic Drug Process*. Applied Clinical Trials, 0(0). Retrieved May 16, 2021, from <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/regulating-generic-drug-process>
- [29] Zeng, L., Qureshi, R., Viswanathan, S., Drye, L., & Li, T. (2020). *Registration of phase 3 crossover trials on ClinicalTrials.gov*. Trials, 21(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04545-2>
- [30] FDA. (2002). *Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence*. CDER, 1–24. Retrieved May 16, 2021, from <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Guidance-for-Industry-Bioavailability-and-Bioequivalence-Studies-for-Orally-Administered-Drug-Products---General-Considerations.PDF>
- [31] Basicmedical Key. (s/d). *Generic medicines and biosimilars*. Retrieved June 6, 2021, from <https://basicmedicalkey.com/generic-medicines-and-biosimilars/#c16-fig2>
- [32] European Medicines Agency. (2017). *Concept paper on the development of product-specific guidance on demonstration of bioequivalence*. Retrieved May 16, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-development-product-specific-guidance-demonstration-bioequivalence_en.pdf
- [33] FDA (2010). *Guidance for Industry Bioequivalence Recommendations for Specific Products*. OGD, 1-7. Retrieved May 16, 2021, from <https://www.fda.gov/media/71401/download>
- [34] FDA (2010). *Draft Guidance on Ibuprofen*. Retrieved May 16, 2021, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/ibuprofen_tabs_75682_RC3-10.pdf
- [35] Sullivan, J. O., Blake, K., Berntgen, M., Salmonson, T., & Welink, J. (2018). *Overview of the European Medicines Agency's Development of Product-Specific Bioequivalence Guidelines*. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 104(3), 539–545. <https://doi.org/10.1002/cpt.957>
- [36] FDA. (n.d.). *Product-Specific Guidances for Generic Drug Development*. Retrieved March 20, 2021, from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm>
- [37] EMA. (n.d.). *Product-specific bioequivalence guidance*. Retrieved March 20, 2021, from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/product-specific-bioequivalence-guidance>

