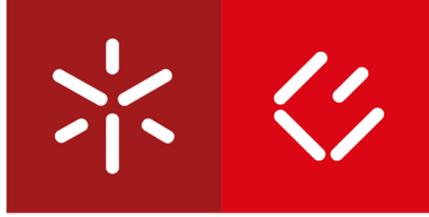


Universidade do Minho
Escola de Economia e Gestão

Diana Catarina Gomes Sousa

**Integração de Soluções Tecnológicas na
Gestão dos Estudos Clínicos em Portugal**

Junho de 2022



Universidade do Minho
Escola de Economia e Gestão

Diana Catarina Gomes Sousa

**Integração de Soluções Tecnológicas na
Gestão dos Estudos Clínicos em Portugal**

Projeto de Mestrado
Mestrado em Gestão de Unidades de Saúde

Trabalho realizado sob a orientação da

Professora Paula Veiga Benesch

e da

Doutora Patrícia Patrício

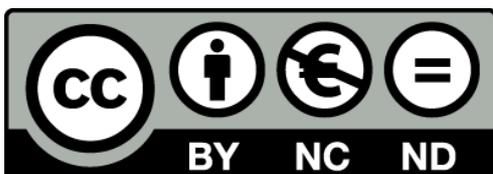
Direitos de autor e condições de utilização do trabalho por terceiros

Este é um trabalho académico que pode ser utilizado por terceiros desde que respeitadas as regras e boas práticas internacionalmente aceites, no que concerne aos direitos de autor e direitos conexos.

Assim, o presente trabalho pode ser utilizado nos termos previstos na licença abaixo indicada.

Caso o utilizador necessite de permissão para poder fazer um uso do trabalho em condições não previstas no licenciamento indicado, deverá contactar o autor, através do RepositóriUM da Universidade do Minho.

Licença concedida aos utilizadores deste trabalho



Atribuição-NãoComercial-SemDerivacões
CC BY-NC-ND

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Agradecimentos

Um agradecimento inicial à Universidade do Minho pela aprendizagem e ao Health Cluster Portugal, em especial ao Engenheiro Joaquim Cunha, por aceitarem este projeto.

Um obrigado muito sentido às minhas orientadoras, à Professora Paula e à Doutora Patrícia.

Obrigada Professora Paula pela boa disposição, pela orientação constante e pelos bons conselhos.

Obrigada Doutora Patrícia por toda a disponibilidade, pela partilha de conhecimento e espírito crítico.

Quero agradecer aos meus pais e à minha irmã por serem um exemplo de força e amor. Obrigada por todo o carinho e apoio, desde sempre, e sobretudo nesta etapa tão importante.

Por último, e não menos importante, obrigada a todos os que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento deste projeto.

Declaração de integridade

Declaro ter atuado com integridade na elaboração do presente trabalho académico e confirmo que não recorri à prática de plágio nem a qualquer forma de utilização indevida ou falsificação de informações ou resultados em nenhuma das etapas conducente à sua elaboração.

Mais declaro que conheço e que respeitei o Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

Resumo

A investigação clínica caracteriza-se por estudos realizados em seres humanos para determinar a segurança e eficácia de intervenções médicas. A evolução deste segmento em Portugal tem sido positiva, com 155 ensaios clínicos autorizados pelo Infarmed, em 2020. Contudo, Portugal tem ainda um enorme potencial de crescimento e a integração de tecnologia na gestão dos estudos clínicos pode ser o catalisador necessário para que isso aconteça. O presente projeto tem como principais objetivos a análise dois casos de estudo, um nacional e um internacional, o projeto CR – Digital e a Labcorp, respetivamente, a elaboração de uma lista de recomendações para a integração de soluções tecnológicas nos EC, em Portugal e a construção de um roadmap para gestão da inovação em EC. A metodologia seguida baseou-se em duas abordagens: realização de entrevistas semiestruturadas e análise estratégica com base na matriz SWOT e PESTAL.

Assim, o presente trabalho discute vantagens e limitações dos ensaios clínicos, o ambiente envolvente das empresas enquadradas no segmento em estudo e oportunidades emergentes que possam contribuir para uma maior adoção de tecnologias nos estudos clínicos, culminando numa gestão mais eficiente das diferentes etapas dos mesmos.

Palavras-chave: gestão de ensaios clínicos, eHealth, tecnologia médica, ensaios clínicos descentralizados/digitais/remotos

Abstract

Clinical research determines the safety and efficacy of medical interventions through studies in humans. The evolution of this segment in Portugal has been positive, with 155 clinical trials being authorized by Infarmed in 2020. However, Portugal still has growth potential, and the integration of technology in the management of clinical studies can be the necessary catalyst for this to happen. This project aims to analyze a national - CR – Digital - and an international - Labcorp - case study and elaborate a roadmap and a list of recommendations. The methodology followed was based on two approaches: conduction of semi-structured interviews and strategic analysis based on the SWOT and PESTAL matrix.

Thus, the present work discusses the advantages and limitations of clinical trials, the surrounding environment of companies in the studied segment, and emerging opportunities that may contribute to a greater adoption of technologies, culminating in a more efficient management of the different stages of clinical studies.

Key words: clinical trial management, eHealth, medical technology, decentralized, digital and remote clinical trials

Direitos de autor e condições de utilização do trabalho por terceiros	ii
Agradecimentos	iii
Declaração de integridade	iv
Resumo	v
Abstract	vi
Lista de abreviaturas.....	ix
Lista de figuras	x
Lista de tabelas	xi
1. Introdução	1
1.1 Investigação clínica e ensaios clínicos.....	1
1.1.1 Ensaios clínicos: da História às origens da envolvente regulamentar	2
1.1.2 Fases de um Ensaio Clínico.....	5
1.1.3 Etapas de implementação de um Ensaio Clínico	7
1.1.4 Vantagens da implementação dos ensaios clínicos	8
1.1.5 Limitações da abordagem tradicional na condução de EC	10
1.2 A implementação de soluções tecnológicas em EC	12
1.2.1 Ensaio clínicos descentralizados.....	12
1.2.2 Vantagens dos ensaios clínicos remotos	14
1.2.3 Desafios e limitações dos ensaios clínicos remotos.....	15
1.3 O ecossistema de <i>eHealth</i> em Portugal e a adoção de tecnologias em EC	17
1.3.1 Soluções de medtech e eHealth em Portugal.....	17
1.3.2 Health Cluster Portugal	19
2. Objetivos do estudo.....	22
3. Metodologia.....	23
3.1 Análise PESTAL.....	23

3.2 Análise SWOT.....	23
3.3 Entrevistas	23
4. Resultados e Discussão	25
4.1 Apresentação caso de estudo CR Digital	25
4.2 Apresentação caso de estudo Labcorp – Serviços de Capacitação de DCT	29
4.3 Análise PESTAL.....	31
4.4 Análise SWOT.....	33
4.5 Recomendações e <i>roadmap</i> para a gestão de EC do futuro.....	34
5. Anexos	40
Anexo 1: Guião de entrevista.....	40
Anexo 2: Transcrição entrevista – Dra. Robin Marcus	46
Anexo 3: Transcrição entrevista – Professor Nuno Sousa	57
6. Referências bibliográficas.....	66

Lista de abreviaturas

AICEP – Agência para o Investimento e Comércio Externo de Portugal

AIM – Aprovação de Introdução no Mercado

APIFARMA – Associação Portuguesa da Indústria farmacêutica

BPC – Boas Práticas Clínicas

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CAE – Código de Atividade Económica

CRO – *Contract Research Organization*

DCT – Ensaio Clínicos Descentralizados

EC – Ensaio Clínicos

FhP – Fraunhofer Portugal

HCP – Health Cluster Portugal: Associação do Pólo de Competitividade da Saúde

IAPMEI – Agência para a Competitividade e Inovação

I&D – Investigação e Desenvolvimento

ICH – Conferência Internacional de Harmonização

MCDTs - Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica

ME – Medicamento Experimental

PMEs – Pequenas e Médias Empresas

RNEC – Registo Nacional de Estudos Clínicos

Lista de figuras

Figura 1 - Ramos da investigação clínica; Adaptado de Infarmed. (2016); Figura elaborada pelo autor.	2
Figura 2- Esquema síntese da contextualização regulamentar dos EC ao longo da história; Figura elaborada pelo autor.....	4
Figura 3 - Dados do valor económico da atividade dos EC em Portugal, Áustria e Turquia; Figura elaborada pelo autor.....	9
Figura 4 - Projeto CR - Digital: resumo das suas forças diferenciadoras; Figura elaborada pelo autor.	28
Figura 5 - Extensão dos serviços da Labcorp; Figura elaborada pelo autor	30
Figura 6 - Roadmap para a integração de soluções tecnológicas em EC. Figura elaborada pelo autor.	38

Lista de tabelas

Tabela 1 – Resumo das vantagens dos Ensaio Clínicos com abordagem convencional, adaptado de PwC & Apifarma (2019).	9
Tabela 2 - Limitações do Ensaio Clínicos com abordagem tradicional. Adaptado de Fogel (2018).	11
Tabela 3 - Análise PESTAL	32
Tabela 4 - Análise SWOT: Uso da tecnologia nos EC	33
Tabela 5 – Sumário das recomendações para aumentar e melhorar a integração de tecnologia na gestão de EC	38
Tabela 6 - Primeira dimensão abordada com os entrevistados – Projeto CR – Digital: Nuno Sousa e Manuel Monteiro – Labcorp: Robin Marcus.	40
Tabela 7 - Segunda dimensão abordada com os entrevistados – Uso da tecnologia na gestão de Ensaio Clínicos	42
Tabela 8 - Terceira dimensão abordada com os entrevistados: Transformações necessárias	45

1. Introdução

1.1 Investigação clínica e ensaios clínicos

A investigação clínica define-se como qualquer e todo o estudo realizado em seres humanos (saudáveis ou doentes) de forma a determinar a segurança e eficácia de intervenções médicas ou processos de prestação de cuidados de saúde (Lei n.º 21/2014 de 16 de Abril - Aprova a Lei Da Investigação Clínica, 2014; Infarmed, 2016). Segue-se, normalmente, a uma fase de investigação básica onde são estudados os mecanismos de ação de determinado agente terapêutico, bem como a uma fase de investigação pré-clínica, onde esses mesmos mecanismos e os primeiros testes de prova de conceito, segurança e eficácia são determinados em modelos não humanos, tais como celulares ou animais (Infarmed, 2016).

Os estudos clínicos podem ser divididos em estudos sem intervenção e estudos com intervenção (Fig. 1). Os estudos com intervenção englobam a descoberta e testagem de dispositivos médicos e de medicamentos experimentais, sendo estes últimos mais comumente designados por Ensaios Clínicos (EC) (Lei n.º 21/2014 de 16 de Abril - Aprova a Lei Da Investigação Clínica, 2014; Infarmed, 2016). O presente estudo foca a atenção nos Ensaios Clínicos.

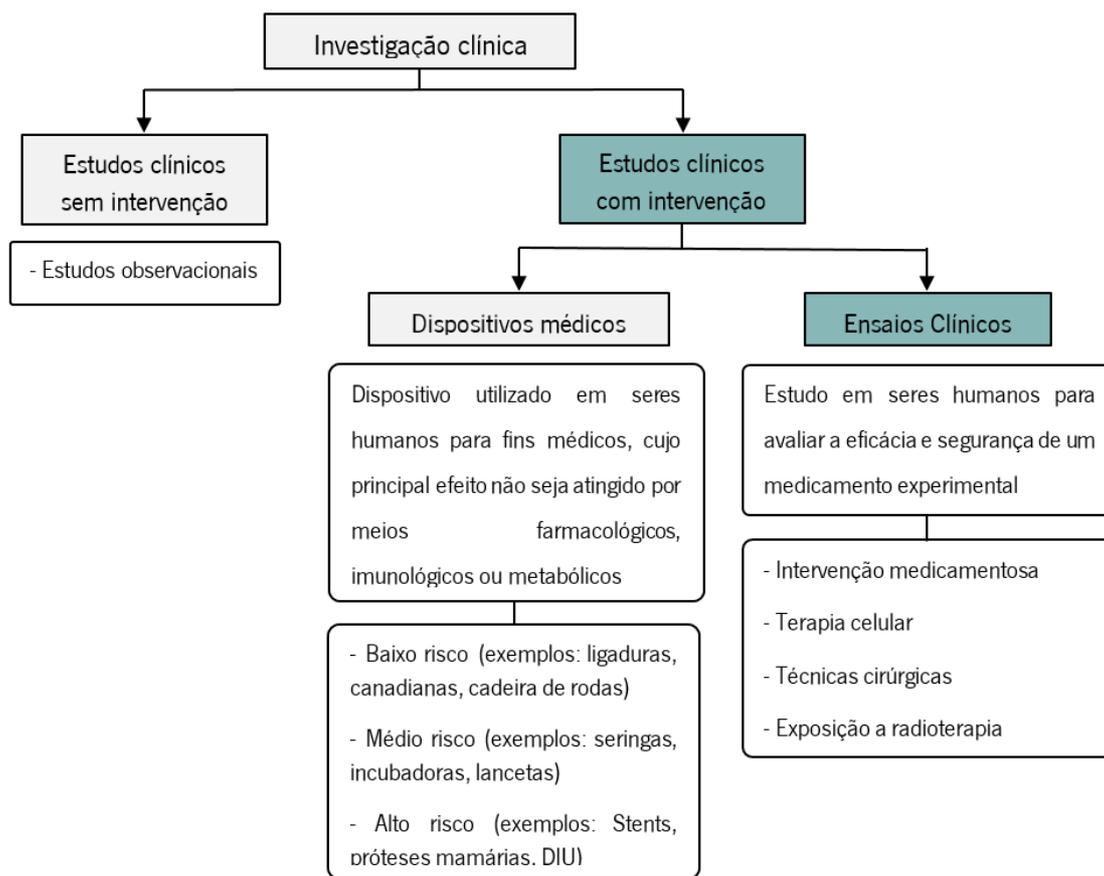


Figura 1 - Ramos da investigação clínica; Adaptado de Infarmed. (2016); Figura elaborada pelo autor.

1.1.1 Ensaio clínicos: da História às origens da envolvente regulamentar

Embora haja registos bíblicos que identificam atividades médicas que poderão ser encaradas como EC, a maioria dos autores marca o início da investigação clínica em 1747, quando James Lind usou grupos de controlo para testar a influência de dietas cítricas em doentes com escorbuto, sendo considerado o primeiro ensaio clínico controlado da história (Bhatt, 2010). Desde então, o avanço da investigação clínica foi sendo impulsionado, tendo sido necessário o desenvolvimento de princípios éticos reguladores da atividade. Na figura 2, sintetiza-se os principais marcos, por ordem cronológica, da contextualização regulamentar.

Destacam-se em particular dois acontecimentos históricos que ditaram a necessidade de leis e princípios que regem, ainda hoje, todos os EC no mundo. O primeiro, em 1932, quando se

iniciou um estudo observacional, ou seja, sem intervenção medicamentosa, sobre a progressão natural da sífilis, comparando indivíduos saudáveis com indivíduos doentes. Neste estudo, durante o qual emergiu a penicilina enquanto tratamento de primeira linha para a sífilis, nenhum dos participantes foi informado, nem houve registo de consentimento prévio. O segundo acontecimento refere-se à Segunda Guerra Mundial, de 1939 a 1945, em que foram desenvolvidas experiências não consentidas em humanos, nos campos de concentração Nazis. Estes exemplos de má conduta e de extrema violação dos direitos humanos, levaram ao desenvolvimento do Código de Nuremberga, em 1945, que estabelece três domínios fundamentais: a investigação, o investigador e o sujeito. Primeiro, a investigação deve ser necessária, correta e deve trazer o menor risco de lesão, invalidez, ou morte; segundo, o investigador deve ter o conhecimento e a qualificação necessária para desempenhar as suas funções e, terceiro, ao sujeito está associado o consentimento voluntário e o direito de conservar permanentemente a sua liberdade e capacidade de decisão (Annas, 2018).

Mais tarde, com a Declaração Universal dos Direitos Humanos (*Declaração Universal Dos Direitos Humanos/ DRE*, n.d.), em 1948, e com a criação de estruturas de vigilância para os efeitos indesejáveis dos medicamentos, em 1962, foi estabelecida a Declaração de Helsínquia, em 1964 (Associação Médica Mundial, 2013). De modo a garantir a integridade e a reputação da investigação científica, a Declaração de Helsínquia agrega a investigação terapêutica e não terapêutica, a necessidade de consentimento e de avaliação independente. A partir desta fase, os estudos clínicos deixam de ser unicamente autorregulados, sendo adicionada regulação pública. Em 1979, surge o Relatório de Belmont que estabelece três princípios fundamentais: o respeito pelas pessoas, a beneficência e a justiça. Respetivamente, estes princípios assentam no direito à decisão e obtenção de consentimento, uma avaliação do risco versus o benefício, minimizando o primeiro e maximizando sempre o segundo, e na igualdade de oportunidades (OHRP, 2016).

Em 2016, mais de 30 anos depois, a Conferência Internacional de Harmonização (ICH) estabeleceu uma das *guidelines* mais importantes em EC: as Boas Práticas Clínicas (BPC). Neste documento estão presentes as normas e princípios que regem os EC, normalizando a sua elaboração, acompanhamento, auditoria, registo e redação de relatórios. Desta forma, está assegurada quer a fiabilidade e precisão dos dados e resultados, quer a integridade e confidencialidade dos participantes (European Medicines Agency [EMA], 2018).

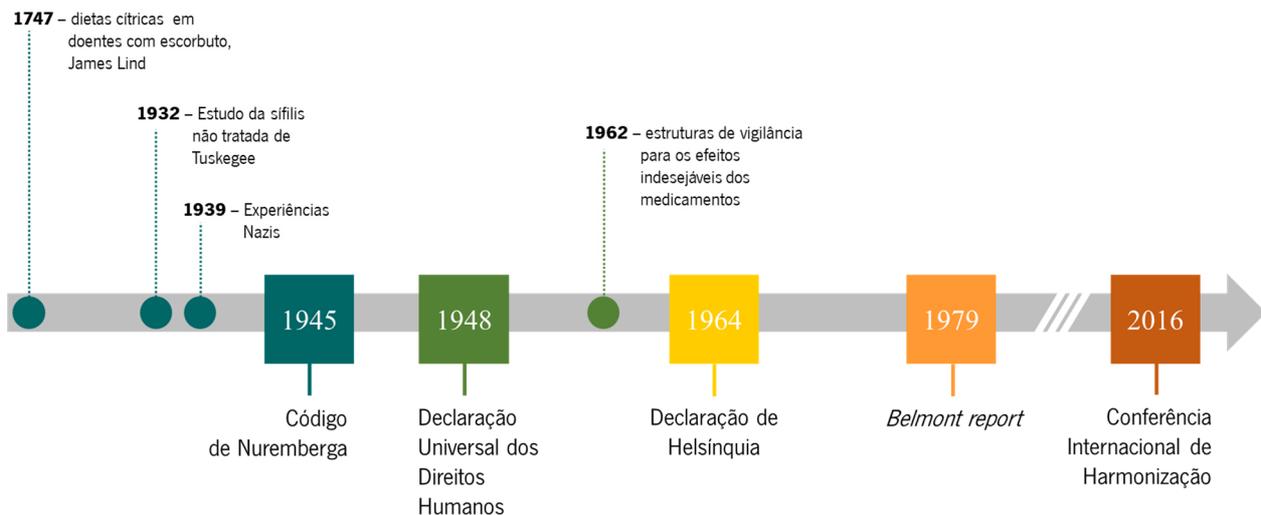


Figura 2- Esquema síntese da contextualização regulamentar dos EC ao longo da história; Figura elaborada pelo autor.

Em síntese, ao longo das últimas décadas têm sido desenvolvidas normas, a nível global, que procuram garantir a uniformidade da condução da investigação clínica, permitindo o reconhecimento, a nível global, da qualidade, segurança e eficácia do medicamento ou dispositivo experimental. Complementarmente, tem sido desenvolvida legislação nacional que aborda disposições legais, administrativas e regulamentares.

Na União Europeia encontra-se em vigor a Diretiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril (Directiva 2001/20/-Ce do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril de 2001, 2009), a qual será substituída pela nova regulação de ensaios clínicos 536 / 2014, após um período de transição de 3 anos (New EU Clinical Trial Regulation 536 / 2014 New Harmonized Process for the Authorization of Trials in EU, 2022).

Em Portugal, é aplicável a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril – Lei da Investigação Clínica (Lei n.º 21/2014 de 16 de Abril - Aprova a Lei da Investigação Clínica, 2014), com as alterações da Lei n.º 73/2015, de 27/07 (Lei n.º 73/2015 / DRE, 2015) e Lei n.º 49/2018, de 14/08 (Lei n.º 49/2018 / DRE, 2018).

1.1.2 Fases de um Ensaio Clínico

Os EC podem dividir-se em quatro fases. A fase I, também designada por “farmacologia humana” ou "*dose-escalation*", é o estágio inicial do estudo, cujo principal objetivo é avaliar e comprovar a segurança e tolerabilidade do fármaco experimental. Nesta primeira fase, os estudos são, em regra, realizados em *open-label* (estudo no qual quer o investigador quer o paciente conhecem qual o tratamento que estão a receber) com uma pequena população de indivíduos saudáveis, à exceção de estudos oncológicos onde os indivíduos selecionados são portadores de doença.

A fase II, designada por “terapêutica exploratória”, pretende explorar a segurança, farmacodinâmica e farmacocinética do medicamento experimental (ME) em indivíduos com patologia. Nesta fase, os estudos podem ainda responder a questões relacionadas com a dose ótima e posologia do fármaco, bem como providenciar as primeiras evidências sobre a eficácia do mesmo.

Na fase III, “terapêutica confirmatória”, é estudado o efeito dos fármacos numa população maior e mais diversa. Nesta fase há comparação entre dois ou mais braços, de acordo com o desenho do protocolo, um associado ao ME e outro ao tratamento padrão, quando existem, fornecendo evidência para estimar a eficácia e benefícios terapêuticos, assim como para identificar eventos adversos.

Finalmente, a fase IV, “uso terapêutico”, realiza-se após a aprovação de introdução no mercado (AIM) do fármaco. São estudos de vigilância pós-comercialização com o objetivo de recolher informação adicional de longo prazo, sobre os efeitos adversos, em particular os menos comuns, e estimativas do rácio custo-efetividade do medicamento na doença (Council et al., 2019; Umscheid et al., 2011).

O quadro 1¹ apresenta os principais intervenientes num processo de implementação e condução de um EC e pretende clarificar o papel e atribuições dos mesmos.

¹ Os quadros representam informação adicional para contextualizar o leitor de termos que podem surgir no decorrer do trabalho, para uma melhor compreensão do mesmo. As referências bibliográficas encontram-se no final do quadro, assinaladas por *.

*Stakeholders de um EC **

O planeamento e monitorização de um EC envolve vários *stakeholders*, destacando-se quatro entidades, a autoridade regulamentar, a comissão de ética, o promotor e o investigador principal. Adicionalmente, pode ainda ser incluído o paciente, a administração hospitalar e a restante equipa de investigação.

A autoridade regulamentar tem como principal responsabilidade garantir a qualidade do ME, nomeadamente durante a produção, distribuição, rotulagem e monitorização da segurança. Deve ainda aprovar e rever protocolos de EC e garantir que estes estão de acordo com a regulamentação nacional e *guidelines* internacionais.

Pode ser considerado como Promotor um indivíduo, uma organização ou uma instituição que financia e gere o EC. É da sua responsabilidade submeter às entidades competentes o protocolo do estudo e toda a documentação essencial exigida. No caso de a investigação ser de iniciativa académica, o promotor será o próprio investigador principal. Contudo, quando a iniciativa parte da indústria farmacêutica, essa determinada empresa será o promotor e, em regra, delega o papel de investigador principal. Neste contexto surge, muitas vezes, uma *Contract Research Organization (CRO)*, uma empresa contratada para a gestão do EC, em representação do promotor, num determinado país. O promotor deve garantir que toda a equipa recebe a informação do estudo e respetivo treino.

O investigador é o responsável pela condução do EC num determinado centro. Deve guiar-se pelas boas práticas clínicas e todas as *guidelines* próprias do estudo. Adicionalmente, a equipa de investigação é constituída, para além do investigador principal, pelos sub-investigadores, por enfermeiros, coordenadores e farmacêuticos.

Por último, temos o paciente, o propósito central de toda a investigação. No contexto de ensaio, dissocia-se da relação doente - médico, alterando-se para participante - investigador, aceitando participar de forma voluntária e com base numa decisão informada e esclarecida.

Em Portugal:

- Autoridade regulamentar: Infarmed
- Comissão de ética: CEIC (Comissão de Ética para a Investigação Clínica)

* (Karlberg & Speers, 2010; Infarmed, 2016; Comissão de Ética para a Investigação Clínica [CEIC], 2022)

1.1.3 Etapas de implementação de um Ensaio Clínico

A implementação e condução de um EC implica diversas etapas. Em regra, é um processo burocrático demorado, devido ao envolvimento de muitas entidades, com diferentes *timelines*, mas crucial para a gestão de expectativas do ensaio (Carvalho et al., 2021).

Podemos identificar oito etapas, que incluem:

1. Identificação de infraestruturas adequadas, Hospitais ou centros clínicos

- Quem identifica? Promotor ou CRO
- Critérios de identificação: experiência prévia, métricas atingidas para outros estudos, por indicação de outro investigador, *Key Opinion Leader*, recursos adequados e/ou pesquisa bibliográfica

2. Fase de exequibilidade

- Envio de questionário de exequibilidade com o objetivo de determinar a viabilidade do estudo no respetivo centro
- Questões abordadas: expectativas de recrutamento, procedimentos específicos do centro, condições logísticas e formação e experiência dos recursos humanos disponíveis

3. Visita de qualificação

- Discussão do protocolo, nomeadamente dos objetivos, critérios de inclusão/exclusão, procedimentos e equipa de investigação
- Previsão de doentes a incluir
- Esclarecimento de dúvidas

4. Seleção do centro de investigação

5. Submissão do estudo: Em Portugal, Infarmed e CEIC

- Através do portal de Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC)

6. Obtenção de aprovação

- Visita de início: discussão do protocolo; delegação e treino da equipa no estudo

7. Ativação do centro: início do período de recrutamento

- Visita de *screening*, realização de exames e outros procedimentos que certificam a elegibilidade do participante
- Randomização do participante: alocação a um determinado braço do estudo

- Visitas subsequentes: de acordo com o desenho do protocolo, é seguido um número programado de consultas e procedimentos até ao fim do tratamento

8. Encerramento do estudo

1.1.4 Vantagens da implementação dos ensaios clínicos

Os EC apresentam um grande potencial de impacto socioeconómico nos países onde se realizam, trazendo benefícios para o doente, para a comunidade científica e para a economia (PwC & Apifarma, 2019).

Através destes, os doentes têm um acesso mais rápido e precoce a medicamentos e terapias inovadoras, que lhes são inacessíveis na prática clínica. Adicionalmente, como estão inseridos num âmbito de pesquisa científica, os participantes são seguidos mais regularmente o que, para além de providenciar dados para o estudo, também se traduz num acompanhamento constante da doença. Os custos associados à doença são também reduzidos, quer para o doente, quer para o sistema nacional de saúde, uma vez que a partir do momento em que ocorre o consentimento informado, todos os medicamentos e exames, exigidos por protocolo, serão debitados ao promotor.

Para a comunidade científica existem grandes vantagens no avanço da pesquisa de fases pré-clínicas para fases clínicas. Os cientistas adquirem novas competências e formam redes de conhecimentos onde partilham descobertas e recebem o devido reconhecimento. Este avanço proporciona ainda uma motivação extra para permanecer no país e nos estudos onde estão inseridos, traduzindo-se numa retenção de talento e enriquecimento das redes científicas nacionais.

Por último, ao permitir o desenvolvimento da indústria farmacêutica, os EC têm ainda um forte impacto nas Economias. Diversos estudos mostram a contribuição da indústria farmacêutica para o crescimento económico, criação de emprego, em particular o especializado, e a sustentabilidade dos sistemas de saúde. Os estudos de PwC & Apifarma (2019), Walter et al. (2020) e Koçkaya et al. (2015) revelam dados do impacto económico dos EC em Portugal, Áustria e Turquia (figura 3), como o valor da poupança na despesa pública dos governos e dos investimentos das indústrias farmacêuticas. Com uma boa condução dos EC e consequente obtenção de bons resultados, o país torna-se atrativo para futuros investimentos no setor da saúde.

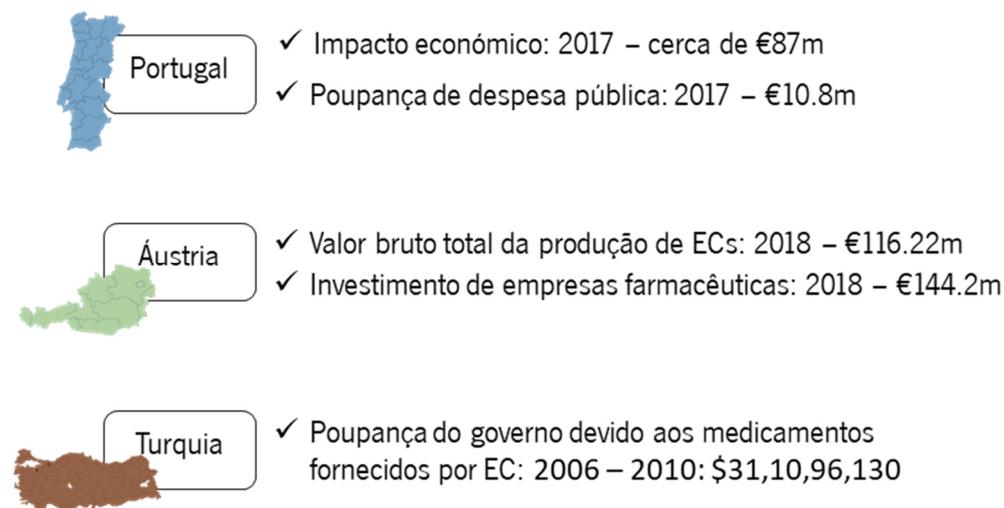


Figura 3 - Dados do valor económico da atividade dos EC em Portugal, Áustria e Turquia; Figura elaborada pelo autor.
Referências: Portugal: (PwC & Apifarma, 2019); Áustria: (Walter et al., 2020); Turquia: (Koçkaya et al., 2015).

A Tabela 1 sumaria as vantagens da realização de EC, com os principais benefícios para os doentes, a ciência e a economia.

Tabela 1 – Resumo das vantagens dos Ensaios Clínicos com abordagem convencional, adaptado de PwC & Apifarma (2019).

Vantagens		
Benefícios para os doentes	Benefícios para a ciência	Benefícios para a economia
Aumento da qualidade e/ ou tempo de vida	Aumento do conhecimento científico	Criação de emprego e de valor
Acesso precoce a medicamentos inovadores	Criação de equipas de investigação com elevado nível de <i>expertise</i>	Sustentabilidade do Sistema Nacional de Saúde (SNS)
Seguimento clínico mais frequente	Construção de redes de investigação, nacionais e internacionais	Investimento no país e no setor da saúde
Redução dos custos com a doença	Retenção de talento	Construção de relações com a indústria farmacêutica

1.1.5 Limitações da abordagem tradicional na condução de EC

A condução de EC, na sua abordagem tradicional, apresenta limitações que encarecem e atrasam a investigação clínica. Em primeiro lugar, a duração dos EC, com uma duração média de dez anos, desde a fase I à fase IV, não tendo em consideração o tempo para a aprovação inicial (dada pela entidade competente e pela comissão de ética) (PwC & Apifarma, 2019). A fase I tem duração média de ano e meio, a fase II dois anos e a fase III cerca de três anos. Um EC que complete estas fases entra então em processo de AIM, com tempo médio entre meio ano a dois anos e, posteriormente, chegando a demorar um ano durante a fase IV. Estas são medidas temporais teóricas associadas a uma elevada variabilidade, quer por atrasos nas revisões de protocolos e aprovações, quer por dificuldades no recrutamento (Fogel, 2018).

As falhas no recrutamento e até a desistência de participantes ao longo do ensaio são as dificuldades mais significativas na gestão da implementação e desenvolvimento dos EC. Quando o objetivo inicial de recrutamento global não é atingido, o tempo de estudo é, em geral, prolongado e são iniciados mais centros, num, ou em vários países, aumentando os custos.

Estas são as limitações mais preponderantes dos EC: longa duração, elevados custos, falhas no recrutamento e retenção dos participantes. Contudo, existem limitações associadas a fracos desenhos de protocolo e ineficiente seleção de centros de investigação (Fogel, 2018). Adicionalmente, em alguns países, nomeadamente Portugal, a estrutura profissionalizada de apoio aos EC integrada nos hospitais ou centros de saúde é reduzida, sobrecarregando os profissionais de saúde (Rute et al., 2016).

Com base no estudo de Fogel (2018), apresenta-se de seguida a Tabela 2 com o sumário das principais limitações dos EC.

Tabela 2 - Limitações do Ensaios Clínicos com abordagem tradicional. Adaptado de Fogel (2018).

Fraco desenho do estudo/ protocolo		Falhas no recrutamento e retenção		Impacto financeiro	Ineficiente seleção de centros de investigação
Falha em demonstrar eficácia ou segurança	Critérios de elegibilidade	Desistências	Fardo financeiro e investimento de tempo		
<p>De 640 EC de fase III, 54% falharam no desenvolvimento clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 57% falharam devido à eficácia inadequada ✓ 17% com falhas na segurança (Hwang et al., 2016) 	<p>Não correspondem, estatisticamente, à população geral</p> <p>Critérios de exclusão para participantes com demasiadas comorbilidades</p>	<p>Preocupações dos participantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Não serem randomizados para o braço com o ME ✓ Potenciais eventos adversos ✓ Exames médicos adicionais ✓ Futuro desconhecido 	<p>Deslocação e transporte associado</p> <p>Faltas ao trabalho</p> <p>Participantes que vivem longe do centro de investigação</p> <p>Visitas longas e com muitos procedimentos</p>	<p>22% dos estudos de fase III falharam devido à falta de financiamento (Hwang et al., 2016)</p> <p>Custos adicionais associados ao recrutamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Díficeis de estimar e altamente variáveis <p>Para EC de fase III:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Custo estimado por paciente, em 2013, foi de US \$42.000 	<p>Más escolhas podem levar a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Fracasso do estudo ✓ Um exercício dispendioso de incluir locais de estudo adicionais <p>Pode resultar em baixo recrutamento e má qualidade dos dados</p> <p>Seleção ineficiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ EC sofrem atrasos ✓ Aumento da duração e dos custos (Hurtado-Chong et al., 2017)

1.2 A implementação de soluções tecnológicas em EC

Os avanços tecnológicos, nas últimas décadas, têm permitido a melhoria da prestação de cuidados de saúde, ao desenvolver técnicas e equipamentos cada vez mais precisos e adaptados ao paciente, desde termômetros e balanças inteligentes até robôs cirúrgicos, entre outros avanços científicos.

No caso dos EC, o desenvolvimento tecnológico recente, ao permitir a integração de tecnologias e componentes remotos, tem vindo a revolucionar a gestão e práticas clínicas nos EC, possibilitando ganhos de eficiência e uma melhor experiência do participante.

1.2.1 Ensaio clínicos descentralizados

Os ensaios clínicos descentralizados (DCT) são estudos que utilizam tecnologia médica, privilegiando abordagens descentralizadas e centradas no participante, tornando-os mais acessíveis. Este conceito engloba estudos híbridos, que envolvem elementos remotos/descentralizados e mais “tradicionais”, com visitas ao centro, e estudos digitais ou virtuais, onde não existem interações físicas entre o participante e o investigador. Vários estudos indicam que o uso da tecnologia permite ultrapassar algumas das limitações dos EC tradicionais (Jette, 2019; ACRO, 2020).

Apesar da integração de componentes remotos nos EC e do desenvolvimento de tecnologias capazes de responder a esta necessidade terem avançado largamente na última década, a pandemia de Covid-19 veio acelerar o processo, ao expor drasticamente as fragilidades da abordagem tradicional. De acordo com o estudo de Xue et al. (2020), cerca de 6 meses depois do início da pandemia, aproximadamente 1000 organizações em todo o mundo reportaram interrupções nos seus estudos e apenas 39% dos centros ativos foram capazes de seguir as atividades protocolares como planeado. Esta situação foi acompanhada por quebras de 80% no recrutamento e do aumento de 13% na duração dos estudos. Em resposta a estes constrangimentos, e de modo a assegurar a segurança dos pacientes e a integridade dos estudos, foram realizadas monitorizações remotas em substituição de avaliações presenciais, para limitar a perda de dados (Xue et al., 2020). A urgência levou a rápida adaptação da cadeia de valor, optando pela telemedicina, consentimento remoto e sistemas eletrónicos como fonte de dados de

forma a manter a viabilidade dos EC, face a uma época que exigia o mínimo contacto humano (Sarah et al., 2021; Gaba & Bhatt, 2020) .

Existem já inúmeros estudos que iniciaram com uma base cem por cento remota. Um exemplo foi um EC conduzido em *St Louis, Missouri* para avaliar a eficácia de fluvoxamina na melhoria das sequelas em doentes com COVID-19. Os critérios de elegibilidade foram verificados por *e-mail* ou por telemóvel, o consentimento foi obtido remotamente e houve distribuição de dispositivos aos participantes para auto recolha de dados clínicos (e.g. oxímetros, termómetros, medidor de pressão sanguínea). Esses mesmos dados eram reportados à equipa por telemóvel e numa base diária, através de uma plataforma específica. O estudo foi concluído com sucesso (McDermott & Newman, 2021).

Desta forma, a pandemia COVID-19 tornou-se a primeira prova em grande escala sobre os efeitos da descentralização dos EC ou, pelo menos, de alguns processos.

O quadro 2 apresenta alguns dos termos associados às componentes digitais integradas na condução de EC.

Quadro 2 - Termos utilizados na era digital dos EC

Definições e termos utilizado *:

EHR. *Electronic Health Record*;

ePRO. Resultados/ *outcomes* reportados eletronicamente pelo participante, através de questionários e diários clínicos preenchidos num *tablet* ou telemóvel;

Wearables. dispositivos portáteis desenhados para serem usados pelo participante, de modo a recolher, armazenar e transmitir os seus dados de saúde;

eConsent. consentimento eletrónico; Uso de componentes eletrónicos para proporcionar uma experiência mais interativa e flexível, com recurso a diversos estilos de esclarecimento (áudio e visuais);

eCOA. resultados recolhidos eletronicamente que refletem o estado do paciente;

Telemedicina: prestação de cuidados de saúde à distância, através da tecnologia, desde o diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças;

* (Trials at Home & Innovative Medicines Initiative, 2018)

1.2.2 Vantagens dos ensaios clínicos remotos

A integração de soluções tecnológicas nos EC possibilita ultrapassar algumas das limitações identificadas, da abordagem mais tradicional.

A primeira grande vantagem é o aumento da acessibilidade para os participantes, principalmente para aqueles com dificuldade de locomoção ou que residem em zonas afastadas do centro de investigação, diminuindo ainda os encargos da participação para o doente, uma vez que torna o processo mais flexível. Para os EC, existem vantagens claras que se prendem com o aumento do seu alcance, possibilitando o aumento da população em estudo, sendo mais diversa e com maior representação geográfica. Consequentemente, há uma melhoria no processo de recrutamento e retenção de participantes (Jette, 2019).

Com estas abordagens, e dependendo do protocolo, é possível ter um *data flow* contínuo, através do uso de sensores ou *wearables*, o que, para além de permitir uma rápida deteção de sinais clínicos, permite também uma maior frequência de recolha de dados do participante e que não está dependente das competências do utilizador (Cox et al., 2018). Além disso, os *endpoints* obtidos são mais robustos em comparação com os dos formatos tradicionais. No formato tradicional de um EC, aquando das visitas, o participante reporta o que sentiu no intervalo de tempo em que não esteve com o investigador clínico, e este reporte é dependente da perceção do participante em relação à sua saúde. Por outro lado, a utilização destes sensores, permite uma recolha mais fiável dos dados que traduzem com exatidão os sinais do participante durante um determinado período de tempo (Frith, 2020). A componente remota acrescenta, ainda, valor e eficiência à gestão administrativa dos processos de investigação clínica, nomeadamente na monitorização dos dados, revisão de protocolos e contratos, assinatura de documentos essenciais e gestão financeira entre o promotor, o centro e o participante.

Em todos os EC podem ser integradas tecnologias e opções remotas que facilitam a condução dos mesmos, contudo os ensaios 100% remotos ou descentralizados são mais facilmente implementados quando a intervenção ou o ME já é conhecido, mas ainda não há aprovação para o seu uso numa determinada patologia (Inan et al., 2020). Isto é justificado pelo conhecimento prévio da molécula em estudo e as suas interações com o organismo, diminuindo a necessidade de frequente monitorização do participante, com consultas médicas, exames e avaliações físicas.

1.2.3 Desafios e limitações dos ensaios clínicos remotos

As abordagens remotas e com recurso a tecnologias de monitorização não são isentas de desafios e limitações, sobretudo relacionados com o rigor/precisão das medições dos aparelhos e sensores, proveniência dos dados a que o investigador tem acesso e à regulamentação associada, relacionada com a componente ética e de segurança dos dados (Cox et al., 2018).

No que se refere ao uso da tecnologia propriamente dita, o rigor e a precisão das medições é extremamente importante de modo a garantir a validade dos dados recolhidos. Não obstante, é importante assumir que haverá sempre erro associado aos diferentes aparelhos. Adicionalmente, cada promotor e equipa deverá seleccionar o equipamento que mais se adequa ao seu EC. Associada a esta premissa está a variabilidade entre os dispositivos aprovados, nomeadamente na diferença entre valores de referência ou intervalos confiança das medições. Toda a tecnologia envolvida na obtenção de *endpoints* para o estudo terá de ser validada e aprovada pelas entidades competentes (Inan et al., 2020).

Outra limitação é o potencial viés que decorre da tendência em incluir doentes com maior destreza tecnológica. Este enviesamento pode resultar das preferências do promotor ou autosseleção dos pacientes.

No que diz respeito aos dados, podem elencar-se alguns desafios. Quanto à proveniência dos dados em bruto (i.e. dados diretos da fonte) há um conjunto de transformações e filtragens que ocorrem até estes chegarem ao servidor, podendo serem normalizados, agregados e transformados durante o processo. Desta forma os dados chegam ligeiramente alterados ao destinatário final, podendo enviesar a sua análise. Pode ainda ocorrer a adulteração dos dados, por mudanças manuais, pelo paciente ou pelo investigador, existindo a necessidade de implementar tecnologia que obviesse este problema, como por exemplo encriptação dos dados e ou tecnologia que permita a rastreabilidade dos dados, como por exemplo *blockchain* ou equivalente (Cox et al., 2018; Miseta, 2016). Há ainda o desafio inerente ao uso das tecnologias médicas, que é o risco de quebra de segurança e privacidade da informação recolhida. Para evitar ou mitigar estes riscos devem ser aplicadas medidas de segurança com encriptação quer dos dados armazenados, quer dos dados em trânsito (Food and Drug Administration [FDA], 2017). Outras medidas a adotar são a separação dos dados de identificação pessoal (e.g. nome, idade, morada) dos dados clínicos, definição de uma política de acesso aos dados, autenticação e sistemas de

rastreio (*audit trail*). Por estas razões, a integridade e segurança dos registos eletrónicos são uma prioridade na sua adoção e implementação. Estes aspetos são também uma preocupação no âmbito da regulação, havendo uma incerteza da aceitabilidade e validade dos dados por parte das autoridades e barreiras éticas (e.g. uso do *eConsent*).

Por último, colocam-se desafios no que diz respeito à formação da equipa – em número e em competências – e à implementação da abordagem digital em todos os desenhos investigacionais. Em estudos “*first in human*”, “*proof of concept*” ou “exploratórios” as visitas presenciais ainda são exigidas, o que impossibilita a adoção total do formato remoto (Inan et al., 2020).

1.3 O ecossistema de *eHealth* em Portugal e a adoção de tecnologias em EC

A saúde em Portugal tem sofrido uma grande evolução nas últimas décadas, apresentando uma das mais baixas taxas de mortalidade infantil do mundo (Instituto Nacional de Estatística [INE], 2022) e sendo um dos países com maior esperança de vida (Instituto Nacional de Estatística [INE], 2021). O setor da saúde é dinâmico e está em crescimento, apresentando, atualmente, um valor de exportações de 1.813 milhões de euros, em 2021 (dados fornecidos pela AICEP ao HCP). Estes valores incluem a diversidade dos segmentos e atividades económicas que compõem o setor, nomeadamente as indústrias farmacêutica e de tecnologias médicas. Por outro lado, estes valores não incluem os valores relativos a soluções de *eHealth* e de serviços.

1.3.1 Soluções de medtech e *eHealth* em Portugal

O segmento *Digital/ Smart Health* pode ser caracterizado por combinar diferentes áreas da tecnologia, tais como saúde móvel, tecnologias de informação e comunicação, dispositivos médicos, telemedicina e telessaúde. Devido à inexistência de um código de atividade económica (CAE) específico para as empresas que aqui se enquadram, torna-se complexo fazer o mapeamento deste segmento do setor da Saúde e há uma consequente falta de informação sobre o mesmo. Recentemente, dois estudos realizados, um pelo HCP (Health Cluster Portugal [HCP] & Fraunhofer [FhP], 2021) e outro pela Agência para o Investimento e Comércio Externo de Portugal [AICEP] (2021) permitiram o levantamento de traços importantes deste segmento.

Entre 15 de março e 20 de maio de 2021, a AICEP Portugal divulgou um inquérito *online* junto de empresas do setor de *eHealth*, identificadas pelos seus gestores, com os objetivos de fazer um “levantamento dos principais agentes” e “tipificar os constrangimentos que limitam o seu desenvolvimento no país e a sua capacidade de entrada nos mercados externos”. Foram identificadas 65 empresas, com uma taxa de resposta de cerca de 50%, com maior representatividade das pequenas empresas (Agência para o Investimento e Comércio Externo de Portugal [AICEP], 2021).

No âmbito do projeto *Smart Health Network*, promovido pelo HCP e pela Fraunhofer Portugal (FhP), foi realizado um estudo de “Mapeamento do Segmento da *Digital/ Smart Health* em Portugal”, que consistiu, entre outros, na recolha de informações sobre empresas do segmento de *SmartHealth* em Portugal, através de um questionário *online*, entre os dias 8 de outubro e 12

de novembro de 2021. Os objetivos do mapeamento foram a caracterização das entidades do tecido empresarial nacional neste segmento e a auscultação das mesmas quanto aos seus principais desafios e necessidades. Como já referido anteriormente, uma vez que não há um CAE específico, foram desenvolvidos critérios específicos para a sua identificação. Foram identificadas 168 empresas e registadas 49 respostas. No entanto, apenas 20 dessas respostas foram consideradas válidas e enquadradas no segmento em estudo (Health Cluster Portugal [HCP] & Fraunhofer [FhP], 2021). O estudo está neste momento a ser alargado a mais empresas do setor no sentido de se tornar mais representativo.

Ambos os estudos abordam segmentos do setor muito semelhantes, e recolheram informações de base semelhantes, tais como a área geográfica do país onde a empresa está sediada, a sua dimensão (micro, pequena ou média empresa), as áreas de atuação, questões relacionadas com a internacionalização e os seus principais clientes.

Segundo o mapeamento da AICEP, as respostas relativamente à (1) distribuição geográfica, demonstraram maior concentração das empresas na região norte e centro, (2) dimensão das empresas, 91% eram micro, pequenas e médias empresas, havendo ainda um registo de 9% para grandes empresas, (3) área de atuação em *telehealth & telemedicine* e no *big data & analytics*, (4) nível de exportação, com 39% das empresas a não exportar e 35% exportou menos de 50% da sua faturação e (5) como principais clientes entidades públicas e privadas e farmacêuticas.

De acordo com o estudo realizado pelo HCP, as empresas que responderam ao questionário (1) localizam-se, maioritariamente, na região norte (38% das respostas) ou na área metropolitana de Lisboa (33% das respostas), estando as restantes distribuídas pelo centro do país (24%) e no Alentejo (5%); (2) são micro empresas (60%) e as restantes pequenas (35%) ou médias empresas (5%); (3) desenvolvem a sua atividade nas áreas do *software*, dispositivos médicos, *digital/ smart health* e diagnóstico *in vitro*, (4) a maioria das empresas ou não apresenta atividade exportadora (30%) ou exporta menos de 20% do seu volume de negócios (30%) (5) e têm como principais clientes hospitais privados (60%), clínicas privadas (55%), hospitais públicos (50%) e clínicas e centros de saúde públicos (40%).

Por último, é referir que o mapeamento do HCP explorou ainda dois fatores importantes, o volume de negócios e as principais necessidades das empresas. Cerca de 60% das respostas

apontam para um volume de negócios das empresas inferior a 1 milhão de euros. As principais necessidades apontadas foram a entrada no mercado, o desenvolvimento, o financiamento e a certificação.

1.3.2 Health Cluster Portugal

O Health Cluster Portugal – Associação do Pólo de Competitividade da Saúde (HCP) é uma associação privada sem fins lucrativos, constituída, em 2008, por um grupo de 55 entidades, e que reúne atualmente mais de 220 associados. Os associados incluem universidades, hospitais, organizações da sociedade civil, e empresas da farmacêutica, de biotecnologia, tecnologias médicas e serviços.

Cluster de Competitividade reconhecido pela Agência para a Competitividade e Inovação (IAPMEI), o HCP assume como missão tornar Portugal um país competitivo com elevado reconhecimento da excelência, do seu nível tecnológico, e das suas competências e capacidades no domínio da inovação, na expectativa de contribuir para uma melhor prestação de cuidados de saúde e para a promoção do desenvolvimento económico e social. Neste sentido, o HCP tem vindo a dinamizar projetos em áreas como a investigação de translação e clínica, o envelhecimento ativo e saudável, turismo de saúde e o *eHealth/ smart health*, tendo em vista a “transformação do conhecimento em novas soluções que contribuam para a melhoria da saúde e bem-estar humanos”.

Desde a sua constituição, o HCP elegeu o tema dos ensaios clínicos como crítico na promoção da competitividade no setor, tendo por objetivo fomentar a atratividade do país enquanto destino para a realização deste “serviço” estratégico, tirando partido das valências e características do país. Mais recentemente, este tema tem vindo a integrar-se de forma natural e inevitável com o ecossistema de *Smart Health* e *MedTech*, em franco desenvolvimento em Portugal.

Em seguida, e a título exemplificativo, apresentam-se algumas iniciativas e projetos do HCP que salientam o seu papel na promoção da investigação clínica em Portugal e a sua relação com as tecnologias.

Pacto Saúde + Valor

Em 2019, o HCP assinou um Pacto com o Ministério da Economia onde foram definidas metas para melhorar a competitividade e a capacidade de resposta do setor da Saúde como, por exemplo, a atração de investimento através da captação de EC e a estimulação da “capacidade concorrencial das empresas do setor da Saúde, reforçando a aposta no investimento qualificado, na modernização e na inovação”. Este Pacto, designado por “Saúde + Valor”, estabelece um compromisso para a competitividade e internacionalização do setor da Saúde onde o HCP lidera a mobilização de todos os *stakeholders* da cadeia de valor da saúde (HCP, 2019). Até à data, o HCP tem desenvolvido diversos projetos ligados às temáticas supracitadas, e que podem ser divididos em projetos âncora horizontais, projetos âncora bandeira, projetos de animação, coordenação e gestão da parceria, e outros projetos nacionais e internacionais (Health Cluster Portugal [HCP], 2021b). A título de exemplo, identificam-se abaixo algumas das iniciativas do HCP no que respeita à promoção dos EC e promoção da adoção de tecnologias neste âmbito.

Tris-HCP

A Tris-HCP (Translational and Clinical Research Infrastructures Specialisation Platform – Health Cluster Portugal) é uma plataforma virtual que reúne instituições portuguesas na área da investigação e desenvolvimento (I&D), hospitais e centros clínicos académicos, tornando-os mais acessíveis a outros investigadores e empresas, quer nacionais, quer internacionais, permitindo aos potenciais utilizadores terem acesso às respetivas instalações, recursos, serviços e conhecimentos numa determinada área científica (Health Cluster Portugal [HCP], 2021a).

O principal objetivo desta rede é a promoção de projetos de investigação translacional e de investigação clínica de qualidade e assegurar a integração dos diversos recursos e serviços nacionais nesta área, contribuindo assim, para a transformação do conhecimento científico em soluções inovadoras no setor da saúde (Health Cluster Portugal [HCP], 2021a). Esta plataforma integra, desde 2014, o Roteiro Nacional de Infraestruturas de Investigação da Fundação para a Ciência e Tecnologia (RNIE-FCT).

HCP Smart Health Network

A Smart Health Network é uma rede estratégica, constituída por associados do HCP, que tem como principal motivação o fortalecimento do segmento das tecnologias médicas e da Saúde digital na cadeia de valor nacional da saúde e o incremento da sua competitividade

internacionalmente. No âmbito desta rede, têm vindo a decorrer, desde 2019, iniciativas de informação e transferência de conhecimento, suporte a projetos, de mapeamento de capacidade instalada e promoção nacional e internacional da oferta nacional nos domínios em foco. Com este apoio às empresas, pretende-se promover o aumento da competitividade, reduzir o tempo de entrada no mercado de produtos novos privilegiando a inovação das soluções em desenvolvimento (Health Cluster Portugal [HCP], 2021b). Ainda no âmbito desta rede, tem vindo a ser desenvolvido um projeto que engloba mais de 15 entidades associadas do HCP, de diversas naturezas, com o objetivo de criar uma plataforma de gestão e telemonitorização para doenças crónicas – a Chronic Disease Management Platform, e que inclui 3 componentes: os sensores para monitorização de parâmetros vitais e fisiológicos, um *hub* de integração dos diversos dados provenientes dos sensores e uma interface de apresentação dos dados para o paciente e/ou cuidador e para o clínico (Health Cluster Portugal [HCP], 2020).

2. Objetivos do estudo

Com a revisão da literatura, ficou claro que a integração de soluções tecnológicas nos ensaios clínicos poderá contribuir para uma gestão mais eficiente. Contudo, apesar da evolução tecnológica, verifica-se ainda uma baixa adoção. A motivação central deste trabalho foi perceber o enquadramento geral deste tema em Portugal, bem como identificar possíveis próximos passos a tomar para inverter esta tendência. Nesse sentido, e considerando o desenvolvimento deste trabalho em paralelo com a realização de um estágio extracurricular no HCP², foram estabelecidos os seguintes objetivos:

- ✓ Análise de dois casos de estudo – CR Digital e Labcorp;
- ✓ Listar recomendações para a integração de soluções tecnológicas nos EC, em Portugal;
- ✓ Elaborar um *roadmap* para gestão da inovação em EC de modo a potenciar o segmento em Portugal.

² Estágio realizado na modalidade *online*, entre o terceiro trimestre de 2021 e o primeiro trimestre de 2022.

3. Metodologia

De modo a responder aos objetivos estabelecidos, privilegiou-se a utilização de duas metodologias principais: realização de entrevistas semiestruturadas e análise estratégica com base nas matrizes SWOT e PESTAL.

3.1 Análise PESTAL

O modelo PESTAL permite uma análise do ambiente externo às organizações, agrupando as suas forças em seis categorias: político (P), económico (E), sociocultural (S), tecnológico (T), ambiental (A) e legal (L). Ao analisar estas forças, as organizações podem mitigar ameaças e aproveitar oportunidades (Frank, 2015). A análise apresentada teve por base as entrevistas e a revisão de literatura.

3.2 Análise SWOT

A Análise SWOT é uma ferramenta de gestão estratégica. A análise pressupõe a divisão do ambiente das organizações em duas partes: interno e externo. Os pontos fortes são atributos positivos, internos e sob o controlo da organização. Pontos Fracos são fatores que estão também sob o controlo da organização, mas prejudicam a sua capacidade de atingir as metas preconizadas. As oportunidades são fatores externos, atrativos para um determinado projeto ou organização existir ou se desenvolver. As ameaças são fatores externos, que a organização não controla, com potencial de pôr em risco a missão, projeto ou a organização (Benzaghta et al., 2021). A análise apresentada teve por base as entrevistas e a revisão de literatura.

3.3 Entrevistas

Para as entrevistas foram selecionados dois casos ligados à temática em estudo, um projeto nacional, o CR – Digital, e a uma empresa norte-americana, a Labcorp. Foram entrevistados dois gestores dos projetos, o Professor Nuno Sousa e o Engenheiro Manuel Monteiro, pelo CR- Digital, e a Doutora Robin Marcus pela Labcorp.

Foram definidas três dimensões-chave a serem abordadas nas entrevistas, a saber: o projeto/empresa que os entrevistados integravam, o uso da tecnologia na gestão de EC e as transformações necessárias que facilitem a digitalização dos processos na ótica dos mesmos. O

guião das entrevistas foi elaborado com base na revisão da literatura e nas experiências existentes (Anexo 1). A entrevista com o engenheiro Manuel Monteiro foi presencial, no dia 4 de Março de 2022, e remotamente com o Professor Nuno Sousa (9 Março 2022) e a Dra. Robin Marcus (14 Março 2022). Estas entrevistas, foram gravadas e transcritas (Anexos 2 e 3). Os entrevistados autorizaram a gravação, partilha do conteúdo e transcrição das entrevistas, à exceção do Engenheiro Manuel que não autorizou a tempo da submissão do projeto, a partilha da transcrição no presente documento.

4. Resultados e Discussão

De seguida apresentam-se os dois casos de estudo explorados nas entrevistas: CR – Digital e Labcorp. Por um lado, o projeto nacional, CR – Digital, mostra o potencial em crescimento de Portugal e dos nossos produtos e talentos aplicados à gestão de EC. Sendo este um projeto muito recente e ainda em desenvolvimento, é colhida daqui a visão atual das vantagens da integração tecnológica no país e as limitações que os entrevistados enfrentam na implementação do seu projeto. Por outro lado, o projeto da Labcorp, uma empresa norte-americana, e em particular os Serviços de Capacitação de DCT, surge como uma perspetiva de futuro, uma referência mundial, com inúmeras ações na implementação de tecnologias médicas nas diferentes fases dos EC. O objetivo é comparar o *feedback* de ambos e elencar recomendações, nomeadamente para Portugal com vista a avançar na adoção e integração de soluções tecnológicas para uma gestão mais eficiente dos EC.

4.1 Apresentação caso de estudo CR Digital

O “CR-Digital: Digitalizar a investigação clínica no Norte de Portugal” é um projeto financiado ao abrigo do programa NORTE-01-0145-FEDER-083448), cofinanciado pelo Programa Operacional Regional do Norte (NORTE2020) e Portugal 2020 (P2020), através do Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) que envolve seis entidades da região norte de Portugal, das quais três são hospitais – Hospital de Braga, centro Hospitalar e Universitário de São João e Centro Hospitalar Universitário do Porto – e três centros clínicos – o Centro Clínico Académico de Braga (2CA – Braga), o ICBAS e a Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Os seus principais objetivos são:

- ✓ Digitalização de procedimentos no domínio da investigação clínica
- ✓ Construção de uma plataforma digital para a gestão dos EC
- ✓ Promoção do uso de ferramentas digitais nos EC
- ✓ Otimizar e aumentar a atratividade do norte de Portugal

O 2CA – Braga assume o papel de líder e responsável pelo projeto, onde o Professor Nuno Sousa e o Engenheiro Manuel Monteiro têm como responsabilidade coordenar o projeto com os gestores das restantes entidades.

O projeto, com um financiamento que ascende a mais de 2,3 milhões €, teve aprovação há cerca de um ano, contudo, é claro para ambos que em futuras etapas a plataforma deverá

sofrer o “escrutínio que lhe é devido”. O Engenheiro Manuel salienta ainda o forte diálogo que terá de ocorrer com o departamento de proteção de dados (DPO) de cada centro.

O desenvolvimento do projeto seguiu as seguintes etapas: Inicialmente, foi realizada uma caracterização dos processos, levantamento dos requisitos específicos para a digitalização dos processos, dentro da investigação clínica, e um enquadramento com a legislação aplicável em Portugal.

De seguida, de modo a identificar as necessidades e as lacunas no processo da gestão de EC, os diferentes elementos da equipa dos centros foram colocados em diálogo com os engenheiros informáticos capazes de criar as soluções tecnológicas adequadas. Assim, as dificuldades foram apresentadas e com base nesse *feedback* foram construídas as soluções adequadas.

O final do projeto e a sua conseqüente implementação está previsto para Setembro de 2022. No entanto, os entrevistados mencionaram que a pandemia de COVID-19 e a demora na disponibilização do financiamento, estão a atrasar o projeto.

Relativamente ao desenvolvimento da plataforma, o Engenheiro Manuel Monteiro caracterizou-o como uma construção tripartida, envolvendo três grandes fases da gestão de EC. A primeira fase é mais administrativa e implica uma grande gestão documental, negociação e assinatura de contratos. A seguinte fase corresponderá à condução do EC, com registo de consultas e recolha de dados. Por último, a fase de encerramento, com o principal fator sendo o armazenamento de toda a documentação do estudo por décadas.

Neste âmbito, foram abordadas questões técnicas da plataforma que prometem facilitar e automatizar o processo, trazendo maior conforto quer para os participantes, quer para toda a equipa envolvida. Algumas dessas especificidades são:

- ✓ Registos de consultas na plataforma
- ✓ Espaço de inscrição para voluntários
- ✓ Diferentes *logins* (clientes, farmacêuticas, participantes e investigadores)
- ✓ Dois *back offices* (plataforma propriamente dita e página de entrada – site)
- ✓ Gestão financeira automatizada

Na construção técnica da plataforma estão a ser utilizadas as metodologias agile e tecnologia de *low code* (utilização de “pouco código” durante a criação do *software*). A metodologia

Agile implica um grande envolvimento de toda a equipa desde fases muito iniciais. Como foi explicado pelo Engenheiro Manuel Monteiro, *“cada operação tem a participação de todos os envolvidos e geralmente envolve o que chamamos de sprints, podem ser uma semana ou quinze dias. A equipa que desenvolve, os técnicos que programam, fazem o desenvolvimento durante quinze dias e no final mostram o resultado do trabalho”*. Desta forma há um *feedback* constante, e a conseqüente correção de erros, entre o utilizador e o desenvolvedor da plataforma. A tecnologia *low code* *“permite muito rapidamente desenvolver uma solução e esse desenvolvimento é sempre feito com os utilizadores finais a participar no processo”*.

Em termos de aplicabilidade, a plataforma pretende abranger todos os tipos de estudos clínicos, nomeadamente estudos observacionais, dispositivos médicos e ensaios clínicos, assim como desenvolver desde as fases iniciais de submissão, até ao encerramento. É também objetivo integrar a informação e dados recolhidos de qualquer tipo de dispositivo usado durante a investigação. De acordo com o Professor Nuno Sousa, esta tecnologia *“permite incorporar, desenvolver tecnologia digital que melhora o recrutamento, melhora o registo, melhora a estruturação e integração dos dados de todas as pessoas que estão a participar”*.

Após a sua implementação, ambos os entrevistados manifestaram claramente que este projeto poderá expandir para outras zonas de Portugal e até tornar-se uma solução tecnológica nacional para aumentar a atratividade e competitividade do país.

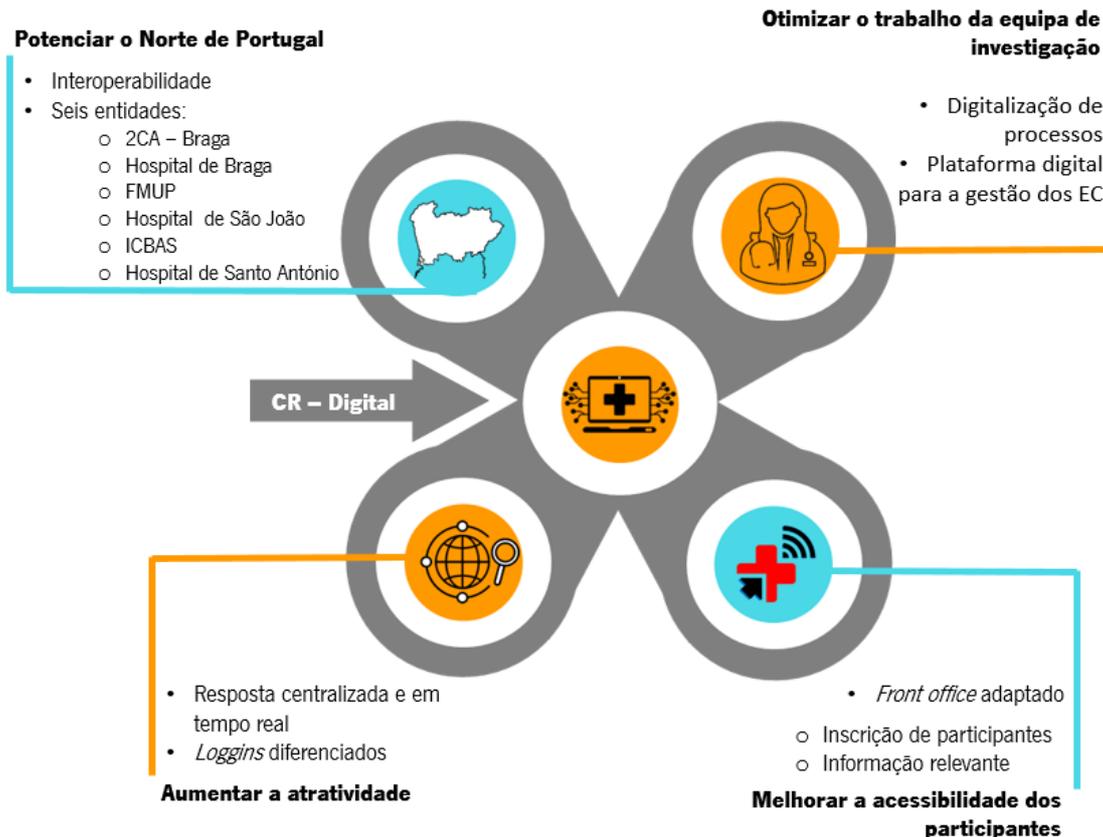


Figura 4 - Projeto CR - Digital: resumo das suas forças diferenciadoras; Figura elaborada pelo autor.

Relativamente às outras dimensões exploradas durante a entrevista, ambos referiram desafios que podem ser ultrapassados através do uso da tecnologia e as suas vantagens efetivas.

Abordando primeiro os pontos discutidos com o Professor Nuno Sousa, este referiu a necessidade de garantir uma massa crítica para o país, no que se refere à qualidade dos centros de investigação. Por outras palavras, atualmente nem todos os centros de investigação em Portugal possuem a mesma produtividade e qualidade de processos, o que, quando avaliado durante a exequibilidade por um promotor externo, pode pôr em risco a seleção do país para o EC. O promotor raramente toma a decisão de iniciar um país com apenas um centro ativo. Ao garantir uniformidade de processos e troca de conhecimento, há potencialização dos centros.

Outro fator é a celeridade oferecida pelo digital, ao acelerar administrativos e burocráticos. Além disso, também garantem uma melhor qualidade dos dados.

Referiu ainda o “leque de oportunidades” que pode surgir com a diminuição de procedimentos presenciais, seja para conforto do paciente, as suas associações e instituições. Sobre este tópico, surgiu a necessidade de regular estes procedimentos, não como barreira, mas como facilitador e garantia que ocorrem segundo todos os critérios éticos e de qualidade.

Relativamente aos custos, o entrevistado referiu que pode ocorrer uma diminuição dos mesmos a diferentes níveis. O exemplo mais óbvio será a diminuição do número de consultas, seja por uma margem mínima de uma ou duas consultas são custos reduzidos pelo centro e pelo hospital, a um nível mais direto.

Finalmente, é de salientar ainda a grande força de Portugal, e das suas organizações, mencionada pelo Professor Nuno Sousa, o facto de ser reconhecido como *early adopter* tecnológico com “uma literacia digital bastante elevada no seu todo e portanto é um bom campo laboratorial para esta área”. No verso da moeda, “na investigação clínica, não se pode dizer o mesmo, não somos uns *early adopters*, não estamos na linha da frente”. No entanto, este tema está “na agenda das pessoas, na agenda política, na agenda dos prestadores de cuidados de saúde” o que facilitará certas mudanças.

O Engenheiro Manuel Monteiro explorou tópicos mais técnicos, por força da sua profissão e papel no projeto CR – Digital, o que, a nível macro, poderá ajudar na adaptação a novas tecnologias e à formação das equipas, como a metodologia *Agile* ou *Low Code*, já referidas. Estas ferramentas digitais podem mitigar certas fraquezas das organizações como baixa taxa de recrutamento, ineficiência de resposta e o ainda o recurso, em massa, ao papel.

As duas principais dificuldades da integração da tecnologia e, no caso específico do projeto CR – Digital, serão a gestão de grandes equipas e a promoção/ atração de potenciais clientes.

4.2 Apresentação caso de estudo Labcorp – Serviços de Capacitação de DCT

Fundada em 1978, a Labcorp é uma empresa Norte Americana que fornece material de laboratório clínico, oferece serviços de diagnóstico e de desenvolvimento de medicamentos. Assume como missão melhorar a saúde e qualidade de vida, com diagnósticos de elevada *expertise*, acelerando a disponibilidade de medicamentos inovadores para os pacientes e usando a tecnologia para mudar a forma como os cuidados são prestados.

A Dra. Robin Marcus, enfermeira na área de oncologia e transplante de medula óssea de formação, é agora líder dos serviços de capacitação de DCT, na Labcorp.

De acordo com a entrevistada a abordagem da Labcorp é holística, onde assumem a perspectiva do participante e tentam facilitar a sua participação num EC. Seguindo este raciocínio, o próximo passo será pensar em serviços que se adequem, como por exemplo, tecnologias de *eConsent*, ePRO, eCOA e televisitais, ou serviços que permitam a recolha de amostras laboratoriais em casa, no trabalho ou até na escola. Em grande parte, este trabalho estratégico é realizado com consumidores-chave e por áreas geográficas. Com a *“enorme profundidade de informações e talentos, na Labcorp é possível explorar a voz do paciente, a voz do centro de investigação e entender as suas necessidades numa população de pacientes muito específica para que possamos fazer um trabalho muito melhor no desenho de estudos de modo a atendam às suas necessidades”*.

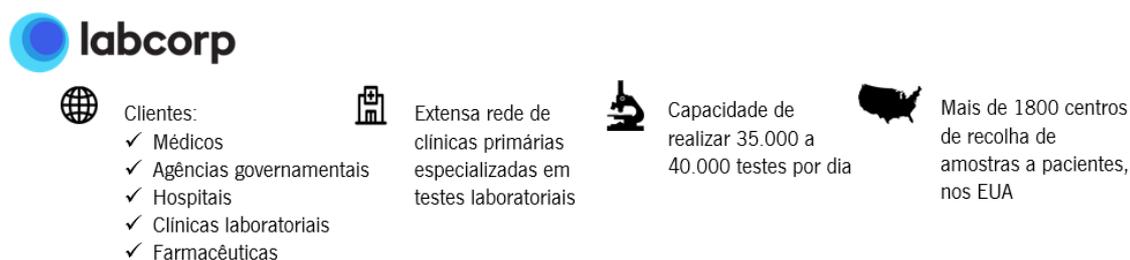


Figura 5 - Extensão dos serviços da Labcorp; Figura elaborada pelo autor

Durante a entrevista, a Dra. Robin Marcus abordou dois tópicos urgentes para um aumento da adoção e integração tecnológica. A mudança do paradigma/ diálogo e a necessidade de tornar obrigatórios certos procedimentos remotos/ digitais. Muitas vezes assume-se que o participante “nunca concordará em fazer algo eletronicamente”, no entanto, da sua experiência e contacto com os participantes, eles favorecem a tecnologia. Segundo a entrevistada, atualmente os participantes são percecionados como fonte de dados, quando na verdade deviam ser considerados consumidores.

Apesar de considerar não ter muita experiência na área para comentar questões regulamentares, a Dra. Robin considera que muito depende do indivíduo e não da generalidade da instituição. O exemplo dado foi relativo às revisões dos protocolos que muitas vezes são acompanhadas por sugestões de alterações. Este *feedback* varia de acordo com o revisor atribuído e da sua experiência/revisão mais recente. “Há um fardo que está a ser colocado e é interessante, porque o fardo não é colocado quando o procedimento é realizado no centro de investigação”. Apesar desta adversidade, a entrevistada salienta o papel importante do regulador como facilitador e uma fonte onde os investigadores e promotores podem procurar soluções para os problemas emergentes.

4.3 Análise PESTAL

Na tabela 4 encontra-se a análise PESTAL para organizações do segmento eHealth e de EC, de acordo com 6 componentes do ambiente externo.

A nível político (P) há um forte incentivo e financiamento na investigação e desenvolvimento tecnológico, contudo, este caso não é predominante na investigação clínica. A nível económico (E) e tecnológico (T) é salientado os valores do impacto positivo dos EC e o panorama atual do tecido empresarial do segmento, respetivamente, como mencionado ao longo do trabalho. Do ponto de vista sociocultural (S) é de notar uma desinformação geral sobre os EC, especialmente em populações envelhecidas, mas também pouca divulgação da matéria pela mídia, por exemplo, pela televisão, que para alguns setores populacionais em Portugal é o meio de comunicação mais influente. Acompanhando outra tendência mundial, a nível ambiental (A) a digitalização pode contribuir para uma maior eficiência energética, diretamente relacionada com a diminuição de papel e do número de visitas hospitalares. Por último, é apresentado para a componente legal (L) as leis nacionais, que regem a investigação clínica, e diretrizes europeias.

Tabela 3 - Análise PESTAL; P – componente política; E – componente económica; S – componente sociocultural; T – componente tecnológica; A – componente ambiental; L – componente legal

P	<ul style="list-style-type: none"> • Poucos incentivos aos ensaios clínicos por parte do Estado • Incentivos no âmbito do desenvolvimento tecnológico (I&D)
E	<ul style="list-style-type: none"> • Impacto económico total da atividade dos EC: 2017 – cerca de €87m; 2012 – cerca de €71.7 m • Poupança de despesa pública, correspondente ao valor suportado pelos promotores com medicamentos e MCDTs: 2017 – €10.8m; 2012 – €3.5m • Saldo da balança comercial, diferença entre exportações e importações de bens e serviços, relacionados com a atividade de ensaios clínicos: 2017 – €33.2 m; 2012 – €33.3 m • Número de empregos criados pela atividade de EC: 2017 – 1212 empregos; 2012 – 1086 postos de trabalho (PwC & Apifarma, 2019)
S	<ul style="list-style-type: none"> • População com baixo conhecimento na área • Pouca divulgação da matéria pelos <i>mídia</i>
T	<ul style="list-style-type: none"> • Principais áreas de atuação: Tecnologias de Informação e Comunicação; Biotecnologia e Farmacologia • Área geográfica com maior representação no setor eHealth: região Norte e Centro • Maioria do volume de negócios por empresa nesta área inferior a 1 milhão de euros • 30% das empresas não apresenta qualquer atividade exportadora (Health Cluster Portugal (HCP) & Fraunhofer (FhP), 2021) • 82% das empresas não pertencem a qualquer grupo empresarial • 91% das empresas do setor de eHealth é composto por PME (Agência para o Investimento e Comércio Externo de Portugal (AICEP), 2021)
A	<ul style="list-style-type: none"> • Eficiência energética e diminuição dos impactos ambientais das soluções tradicionais de saúde – redução de papel e visitas hospitalares
L	<ul style="list-style-type: none"> • Lei da investigação clínica em Portugal – Lei n.º 21/2014, de 16/04, alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27/07 e pela Lei n.º 49/2018, de 14/08 • Diretivas Europeias – Diretiva n.º 2001/20/CE e legislação em transposição – Reg. (UE) 536/2014

4.4 Análise SWOT

De seguida é apresentado uma análise SWOT (*Strengths* – forças, *Weaknesses* – fraquezas, *Opportunities* – oportunidades, *Threats* – ameaças) para a utilização da tecnologia integrada nos EC, pelas organizações em Portugal.

Tabela 4 - Análise SWOT: Uso da tecnologia nos EC

Forças	Fraquezas
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Boa articulação entre os Stakeholders ✓ <i>Early adopter</i> tecnológicos ✓ Grande capacidade de engenharia e excelentes técnicos ✓ Produtos diferenciadores ✓ Possibilidade de criação de mecanismos de financiamento específicos ✓ Experiência em EC 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Falta de notoriedade do segmento ✓ Dificuldade na gestão de grandes equipas e integração de opiniões ✓ Atual ineficiência de resposta ✓ Excesso de processos manuais – recurso ao papel ✓ Promoção ineficiente de projetos digitais e baixa internacionalização ✓ Divulgação e captação insuficiente de potenciais clientes ✓ Resistência à mudança
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pandemia COVID-19 ✓ Maior literacia digital e em saúde nas gerações mais novas ✓ Aumento do financiamento no segmento eHealth ✓ Papel dos reguladores enquanto facilitadores ✓ Iniciativas europeias (e. g. Espaço Europeu de Dados de Saúde; <i>Regulatory Sandboxes</i>) ✓ Investigação clínica na agenda política e na agenda dos prestadores de cuidados de saúde ✓ Organizações capazes de apoiar a internacionalização de PMEs 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Maior fardo colocado sobre a adoção da tecnologia ✓ Regulamentos pouco padronizados para a adoção tecnológica ✓ Baixa literacia tecnológica nas populações mais idosas ✓ Medo da mudança/adoção por parte das equipas de investigação ✓ Processos digitais implementados durante a pandemia COVID-19 tornados opcionais – recuo

4.5 Recomendações e *roadmap* para a gestão de EC do futuro

A integração das soluções tecnológicas na gestão dos EC é muito ampla, o que proporciona uma grande área de intervenção. Segundo a literatura e a análise estratégica efetuada, as etapas com maior potencial são:

- ✓ Desenho do protocolo
- ✓ Processo de exequibilidade
- ✓ Gestão de documentos
- ✓ Internacionalização das empresas portuguesas

A seguir, apresenta-se o detalhe desta análise por etapa identificada.

Desenho do protocolo

Neste ponto insere-se o desenho de EC descentralizados e a adoção de tecnologias como eConsent, wearables e ePROS que, como já referido ao longo do trabalho, trazem maior conforto ao participante e conseqüentemente a todos os envolvidos, seja por garantir dados mais robustos ou por diminuir o número de consultas e exames presenciais.

O uso destas soluções põe o participante no centro do estudo e promove o desenho dos procedimentos tendo isso em mente. Estas tecnologias já têm vindo a ser utilizadas em muitos estudos e a evidência sugere que, apesar das limitações associadas, e previamente aqui exploradas, podem fazer a diferença e tornar os EC mais eficientes. A decisão dos fornecedores é tomada pelo promotor do EC em questão. Portugal pode ter desempenhar um papel importante na adoção tecnológica se for capaz de colocar no mercado internacional produtos atrativos e diferenciadores, desenvolvidos por empresas competitivas.

Processo de exequibilidade

Portugal deverá implementar uma resposta única e centralizada aos pedidos de EC. Desta forma, e fazendo uso da tecnologia, quando as exequibilidades são recebidas, a resposta pode ser entregue de forma automatizada com número de centros em Portugal com população para o EC, número de doentes ao ano, recursos humanos, infraestruturas e experiência. O projeto CR – Digital promete dar resposta a esta necessidade, para já, no Norte de Portugal. Como mencionado pelos entrevistados, o objetivo atual é perceber se a plataforma é funcional e se, quando aplicada na prática, consegue responder às exigências do mercado. Se responder com sucesso, pode ser

escalável a nível nacional. Exigirá um esforço adicional, com maior capacidade de gestão de equipas e interoperabilidade, mas depois de implementado, o país conseguirá destacar-se pela eficiência de processos. Outras vertentes deste projeto, como gestão financeira automática, divulgação de informação e inscrição de participantes poderão vir potenciar a digitalização de muitos processos de gestão de EC.

Gestão de documentos

Outro ponto muito relevante, e que pode beneficiar da introdução de tecnologia é a digitalização da gestão documental. Esta ocupa uma grande fatia de trabalho de todos os EC e pode ser dividida em três temas essenciais: recolha, revisão de contrato e armazenamento.

✓ Recolha de documentos essenciais

Após a seleção de um centro de investigação até à sua ativação, ou seja, até estarem autorizados pelo promotor para iniciar o recrutamento, há uma série de documentos que precisam de ser recolhidos, e assinados por cada elemento da equipa. A recolha destes documentos pode ser muito desafiante, especialmente em equipas grandes, uma vez que é um processo manual.

Atualmente, com a generalização das assinaturas digitais, é imperativo mudar e facilitar este processo, implementando também aqui o uso deste recurso. Isto permitiria reduzir o número de horas de trabalho a investigadores e coordenadores, possibilitando uma resposta mais rápida do centro e, conseqüentemente, a submissão mais eficiente do estudo. Há aqui a oportunidade de construção de plataformas e regulamentos que permitam a assinatura digital destes documentos e certifiquem a sua validade para as submissões exigidas.

✓ Contrato financeiro

Quanto mais padronizado estiver o contrato financeiro e a sua negociação, mais rápida é a resposta, o que é, na sua essência, a maior ambição dos promotores. Nas palavras da Dra. Robin Marcus, “tempo é dinheiro”. É recomendável, por isso, criar-se um modelo nacional de contratos de EC, precavendo certas variabilidades decorrentes de diferentes exigências e procedimentos dos centros de investigação, mas na sua essência, ter uma base comum. Deve também garantir-se que a revisão do contrato tem como base diretrizes comuns que garantam os mesmos critérios e correções. O desenvolvimento de plataformas com *software* que detete erros mais comuns, como por exemplo, uso de uma versão mais antiga do modelo, erro nas moradas, erros na distribuição da verba, campos de assinaturas e diferenças entre versões linguísticas (se

for aplicável), pouparia tempo aos revisores de contrato e facilitaria o seu trabalho. Os líderes nesta inovação podem conseguir uma vantagem competitiva no mercado.

✓ **Armazenamento de documentação**

A documentação dos estudos é ainda armazenada em papel, em dossiês próprios, durante anos. Nas palavras do Engenheiro Manuel Monteiro, esta documentação pode traduzir-se em “contentores de papelada”. Poder armazenar este volume digitalmente, corresponde à solução de um problema sério e transversal a todos os intervenientes, o espaço físico e os custos implicados. Adicionalmente, este armazenamento digital facilitará, por um lado, os estudos de fase IV, onde é importante acompanhar a longo prazo o participante e, por outro, a criação de, por exemplo, o Espaço Europeu de Dados, com os objetivos apoiar a prestação de cuidados de saúde, a investigação e medidas políticas em saúde.

Internacionalização das empresas portuguesas

Com a análise dos documentos sobre o mapeamento do segmento eHealth, pelo HCP e AICEP, consegue perceber-se o panorama dos atuais *stakeholders* em Portugal capazes de fornecer tecnologia necessária para a digitalização dos EC. Os dados mais importantes a reter são o facto de que as empresas são na maioria micro ou médias empresas e do seu principal consumidor final serem essencialmente hospitais e clínicas, privados ou públicos. O ponto essencial aqui seria garantir um maior foco nas indústrias farmacêuticas como consumidor final e apostar na internacionalização, embora este *shift* seja, previsivelmente, fácil entre estas tipologias de entidades. De notar que, apesar da importância destes dados, há ainda uma grande dificuldade na identificação dos principais *stakeholders* devido à inexistência de um CAE específico. Da mesma forma que internamente se sente esta dificuldade, também para as farmacêuticas, que desejam adquirir produtos nacionais, torna-se difícil encontrar o fornecedor certo. A longo prazo, poderá até resultar numa perda de oportunidades de mercado.

Quer com a revisão da literatura, quer durante as entrevistas, são bastante óbvias as vantagens da integração de soluções tecnológicas, nomeadamente da digitalização. A prova dada da sua aplicabilidade em grande escala aconteceu durante as fases mais exacerbadas da pandemia de COVID-19, tendo os recursos digitais permitido ampliar a sua aplicação. Contudo, continua a verificar-se alguma resistência à adoção destas tecnologias.

A seguir, abordar-se-ão alguns pontos que podem ajudar a perceber este fenómeno. A primeira proposta prende-se com o fator da adoção, por parte dos profissionais, por parte dos participantes.

A Dra. Robin Marcus mostrou uma posição bastante interessante acerca deste tópico e que se traduz em dois pontos essenciais:

- ✓ Mudança de diálogo
- ✓ Tornar o opcional obrigatório

Segundo a entrevistada, já não devíamos estar a discutir se devemos ou não integrar as tecnologias ou se devemos implementar eConsent ou outra ferramenta. O foco deve ser em *como* as implementar, como dar o salto. Um exemplo claro aqui é por exemplo, a atitude perante uma adversidade, como por exemplo *data breach*; Nestes casos, não devemos recuar e seguir a linha de pensamento que não resulta, mas sim avançar com sistemas mais seguros, para evitar que volte a acontecer.

Outro importante desafio é o da regulação. O diálogo com os reguladores deve ser incentivado para procurar respostas de como enquadrar e regulamentar os vários aspetos da digitalização de EC. Se é recebido um *feedback* negativo relativo a alguma particularidade do protocolo, deve procurar-se, em conjunto com o regulador, ultrapassar essa barreira, para melhorar a forma de implementação.

Como exemplo disto: com a pandemia COVID-19, muitos processos foram adaptados, contudo, com o retorno à normalidade, essa adaptação passou a ser opcional. A proposta é que o desenvolvimento proporcionado pelos desafios do COVID19 não seja abandonado, devendo, até, ser reforçado, mesmo que com soluções híbridas. A identificação das áreas de maior sucesso permite identificar certas práticas que devem ser incentivadas e privilegiadas nos protocolos. Um exemplo prático são consultas de rotina, apenas para revisão de medicação e eventos adversos. Se puder ocorrer por telefone ou por recurso a alguma plataforma especializada de telemedicina,

o protocolo deve privilegiar esta modalidade. A adaptação, a formação e a evolução da integração tecnológica dos EC, torna-se um processo contínuo e não pontos específicos num fluxograma.

Tabela 5 – Sumário das recomendações para aumentar e melhorar a integração de tecnologia na gestão de EC

Recomendações
Escalar o projeto CR Digital a nível nacional
Mudança no diálogo
Padronizar os requisitos exigidos de tecnologias inseridas em contexto de EC
Criação de um CAE para empresas do segmento eHealth
Aumentar a atratividade para a indústria farmacêutica
Incentivar projetos com vertente digital
Tornar obrigatório alguns procedimentos da gestão de EC

Em jeito de organização cronológica destas recomendações, na figura 5, apresenta-se uma proposta de roadmap para aumentar e melhorar a integração da tecnologia em EC. Este foi elaborado segundo as recomendações supracitadas, com a adição do fator tempo. Foi estabelecido o tempo de implementação das medidas em curto/médio prazo e longo prazo. Apesar de serem medidas temporais com variabilidade, aponta-se o corte para dois anos.

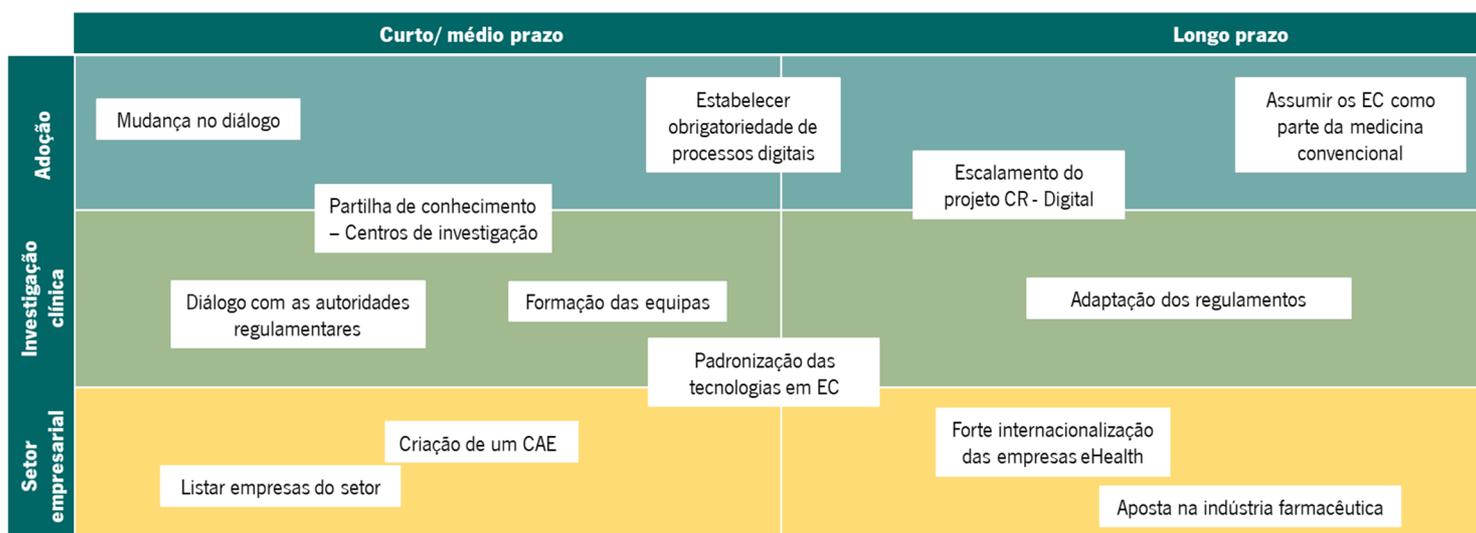


Figura 6 - Roadmap para a integração de soluções tecnológicas em EC. Figura elaborada pelo autor.

Em síntese, a investigação clínica é uma atividade importante para o país, a diferentes níveis, tais como económico, científico e para os doentes. Em Portugal, o número de ensaios clínicos tem vindo a aumentar, impulsionando consigo a investigação e a melhoria dos cuidados de saúde. No entanto, a sua realização está associada a diversos desafios e custos. O desenvolvimento da tecnologia tem procurado dar resposta a desafios como falhas de recrutamento, desistência de participantes e ineficiência de procedimentos. A pandemia COVID-19 acelerou uma mudança de paradigma e possibilitou a digitalização de processos, desde teleconsultas à recolha remota de dados clínicos. O saber acumulado desta experiência permite olhar para esta transformação como uma oportunidade de potenciar a integração tecnológica na gestão dos estudos clínicos e, assim, distinguir-se no mercado.

5. Anexos

Anexo 1: Guião de entrevista

Tabela 6 - Primeira dimensão abordada com os entrevistados – Projeto CR – Digital: Nuno Sousa e Manuel Monteiro – Labcorp: Robin Marcus.

Projeto CR – Digital	
Labcorp - Serviços de Capacitação de DCT	
Objetivos	Questões associadas
Âmbito do projeto/ departamento	“So to start our conversation, I would like to ask you more about your role in Labcorp and the scope of your Department, if you can talk to me about that.”
	“Assim queria iniciar a conversa por lhe perguntar o que é o projeto CR Digital e como surgiu.”
	“Sei que é uma plataforma digital que vai envolver 3 centros aqui do norte e gostaria que me explicasse um bocadinho mais o que é o projeto.”
	“Até ao momento qual foi o desenvolvimento feito, nomeadamente a nível da plataforma, por exemplo, a nível mais técnico o que está a ser desenvolvido?”
Objetivos e ambições	“Qual foi a maior necessidade ou falha que detetou e que acha que o projeto poderá colmatar?”

Projeto CR – Digital Labcorp - Serviços de Capacitação de DCT	
Objetivos	Questões associadas
Objetivos e ambições	“A longo prazo, se o projeto realmente der frutos, seria uma ideia trazer isso a nível nacional?”
Stakeholders	“Neste projeto em específico os stakeholders serão majoritariamente nacionais ou pensa adquirir alguma fonte, entre aspas, internacional?”
	“Os stakeholders são puramente nacionais ou procuraram internacionais?”

Tabela 7 - Segunda dimensão abordada com os entrevistados – Uso da tecnologia na gestão de Ensaio Clínicos

Uso da tecnologia na gestão de EC	
Objetivos	Questões associadas
Vantagens dos EC com componentes remotas/digitais	Do you feel that this facilitates and improves some processes for the sponsor or the center?
Desafios associados ao uso da tecnologia	“If you could compare the beginning of this implementation and where it is now, what do you think the evolution was? What are the challenges still to overcome?”
	“Do you think there are still barriers and challenges to overcome when an ethical committee sees an e-consent, for example?”
	“Do you think that this remote approach and this digitalization can improve and inform them more or will be just more confusing and hard to them?”
	“Até ao momento, qual ou quais foram as maiores dificuldades, maiores desafios?”
	“Acha que será um desafio a formação da equipa, ainda por cima envolvendo tantos centros e entidades diferentes?”
	“Acha que isso (falta de informação) poderá ser um entrave ao participante auto inscrever-se e procurar esse tipo de informação?”

Uso da tecnologia na gestão de EC	
Objetivos	Questões associadas
Desafios associados ao uso da tecnologia	“Se pudesse nomear assim duas ou três dificuldades, as principais que teve até agora (no desenvolvimento do projeto CR – Digital), quais seriam?”
Custos da tecnologia vs custos da abordagem mais tradicional	“Do you think that this approach and of course, they come with a lot of costs associated as well. But do you think that this can reduce the overall costs?”
	“A nível de custos há bocadinho estava a falar, acredita que estas abordagens digitais e remotas podem diminuir os custos que os ensaios e os estudos estão associados?”
Futuro para os EC em Portugal, nesta área	“What was your biggest challenge over, let me say, the past three years and that You overcome; what is the present challenge and that you hope to overcome in the next three years?”
	“Em termos de digitalização, assim em termos mais macro, qual pensa ser o posicionamento de Portugal em termos de competitividade com o resto da Europa e o resto do mundo?”
	“Em termos de, por exemplo, falava há bocadinho de que Portugal tem muito potencial para abarcar com todo este projeto, o que é que acha que é a posição

Uso da tecnologia na gestão de EC	
Objetivos	Questões associadas
Futuro para os EC em Portugal, nesta área	de Portugal a nível de competitividade com o exterior, o que vem de fora e projetos semelhantes nesta área?”
	“Qual é o futuro de Portugal em todo este tema do digital e dos ensaios clínicos remotos?”
Feedback das entidades reguladoras	“Do you feel like they're stuck to the more traditional approach and not as adaptable as they should be?”
	“Já iniciaram o processo da submissão às autoridades, nomeadamente CEIC, Infarmed, proteção de dados e caso tenham tido algumas conversas para obter feedback, recebem algum sinal positivo?”

Tabela 8 - Terceira dimensão abordada com os entrevistados: Transformações necessárias

Transformações necessárias	
Objetivos	Questões associadas
Na regulação	“Considera que neste momento, em Portugal, a legislação e todos os regulamentos estão adaptados a esta versão mais descentralizada e remota dos ensaios clínicos?”
	“Com este projeto, por exemplo, considera que esta redução dos custos é realmente possível?”
	“Acha que a regulamentação está adaptada a este tipo de ensaios e a este tipo de abordagens?”
Nas organizações envolvidas na gestão de EC	“Quais acha que terão de ser as transformações principais, quer a nível de regulação, quer nas organizações e hospitais?”

Anexo 2: Transcrição entrevista – Dra. Robin Marcus

Diana (aluna): So first of all, I want to thank you again for taking time to talk to me. As Patricia mentioned, I'm taking my master's degree in health unit management, and the scope of my thesis is the integration of technological solutions in clinical trials. What I did was: first I reviewed some literature on more traditional approaches, and then the more digital and remote one. Now what I'm doing is interviewing two different case studies. One is a national project, it's a very recent one, and then we chose to talk to you and more specifically Labcorp and your Department. My goal is to... when I cross over these interviews, I could retain some knowledge and hopefully some next steps, essentially for Portugal, because we are a little late on this technological movement. So to start our conversation, I would like to ask you more about your role in Labcorp and the scope of your Department, if you can talk to me about that.

Dra. Robin Marcus (Labcorp): Sure. So my role at LabCorp is interesting because I came to Labcorp drug Development through an acquisition that they made, and I had been the chief strategy officer at a company called Global Care, and we saw patients at home for clinical trials on a global basis. And when we were acquired by LabCorp in 2020, when that acquisition was completed at the end of 2020, I transitioned to a new role within Labcorp drug Development and in supporting Connected Health, including decentralized clinical trial services within studies and with our sponsors. So we take a very holistic approach. We really look from a patient perspective at a study and what will make sense to make it easier for patients to participate in clinical trials. And then we think about the services what they will need or what will make it easier for them. So some of those are technologies like eConsent and ePRO, ECOA, televisits and some of them are not technologies, but very high touch services like having their labs drawn, let's say, at home, or having certain procedures done while they're at work or at school. So we really try to combine, we have a huge depth of information and talent within Labcorp that allows us to tap into the voice of the patient, the voice of the site, and really understand their needs on a very even specific patient population so that we can do a much better job at designing studies that really meet their needs. So besides having scientific rigor, right, with the study, you really need to make it so that the participant can easily enroll and stay enrolled and be retained in a study. And too often we don't think about them. They're the last people we think about when we're designing a study, and really, those should be the first people we're thinking about.

Diana (aluna): Yes, without a doubt...

Dra. Robin Marcus (Labcorp): Yes, so that Connected Health really helps to support all the various groups within Labcorp to do just that, to remind them about the patient and then decide what services should be leveraged in order to make it a very connected and holistic approach to a clinical trial.

Diana (aluna): Okay. So you're always really within Labcorp and in studies that Labcorp is development. What I mean is, for example, if I'm developing some study and I would like your advice, can I come from outside and ask for your input?

Dra. Robin Marcus (Labcorp): That's a great question. So my role is actually very specific within our connected health team. I lead the strategy area and in that is the majority of my job and I've got another colleague who reports to me. We actually work with our key sponsors in an overall connected health strategy, not at a study level, but how they want to utilize and see connected health across their drug development portfolio. So while I do things like meeting with you and public speaking, the majority of what I do is very strategic with key accounts and also with geographic areas. So we're focused in defining strategies unique to that geography as it relates to connected health and also in our full service, our FSP business as well and understanding what clients they're changing needs in an FSP model related to connected health.

Diana (aluna): Yes.

Dra. Robin Marcus (Labcorp): Does that answer your question? I want to make sure I answer.

Diana (aluna): Yes, yes.

Dra. Robin Marcus (Labcorp): Okay, good.

Diana (aluna): This approach, this patient centered approach obviously comes with a lot of advantage and with a lot of comfort for the patients, but do you feel that this facilitates improves some processes for the sponsor or the center?

Dra. Robin Marcus (Labcorp): Yes, actually, we've shown that it does. So one of the things is that it can reduce development timelines because you don't have as much turnover, right? So your patient retention is higher and that's very good. For the other thing that it means is potentially faster enrollment as well, because there are studies that people will want to participate in and are constructed in a way that makes it easy for the patients and their caregivers to participate in the studies, right? So that's from the sponsor. And for the site, what we're really hoping and what we've

seen with many studies who utilize patient centric approaches is that the sites themselves are able to recruit from a greater geographic distance because patients, first of all, they want to participate in studies that are easier for them, right, so that's an advantage, but also they're willing to travel for, let's say, the more comprehensive visits at the site if there are other things that they can do and maintain their quality of life and stay within their communities. So this is something that has a very positive effect and good sites will then enroll more patients. And hopefully we will become better at not initiating sites that never enroll patients in a clinical study because we know that it's well over 40% of sites that get initiated, that never enroll a single patient in a study, which is terrible. And that's a lot of wasted money by the sponsor that wasted time for the site when they never enroll a patient. And so it's not a very good utilization of resources all around.

Diana (aluna): Yes. And of course, for the patient, it's not good to have an alternative and cannot utilize that. So you just talked about the cost, and that would be my next question. Clinical trials are obviously associated with a lot of costs and expenses for both sites and sponsors. Do you think that this approach and, of course, they come with a lot of costs associated as well, but do you think that this can reduce the overall costs?

Dra. Robin Marcus (Labcorp): You know... Here I'm going to go out on the limb and yes, ultimately, I do think it will mean cost savings. I think it may take us a while to get there, though. First of all, let's talk about the more intangible costs, okay? The things like a shorter development timeline and what that costs to a sponsor. If we can shorten timelines, that has a direct financial impact and by improving enrollment, making it more appealing for patients to participate and making it easier and doing a better job selecting sites and supporting those sites in recruitment of patients, this will help decrease the overall development timelines and therefore decrease costs. In a direct cost, here's where I think the savings will come, it will be related to the amount of onsite quality review that's done, right? Data review, monitoring that's done versus what can be done remotely. So when we talk about eConsent, when we talk about ePRO, even gathering eSource, this makes it easier to do data review. We can capture real time data, right? And intervene with patients and with the trial rather than waiting for particular time points and doing that review, this will also save the sites, ultimately, time. So that they're not inputting data. Therefore, good sites, high quality sites, I think, will be able to manage more trials, do it effectively and get paid for the work that they're doing, which is really hard to do right now. And they fall behind with data entry, this causes problems. And data is almost the afterthought, rather than data being some of the

driving force in decisions about what should be done with patients, when it should be done, how they're doing in a trial so that there's better real time intervention. We don't really know right now, right, Diana, what happens when a patient's not at a site? Oh, yeah. We tell them, call us, right? If anything changes, call us. But how many really do? And how many fill out those paper diaries, really, when things are happening? And then they say, oh, yeah, well, how much did I walk this week? How did I feel? But when you make it part of their normal day to day routine, by gathering data or prompting to ask a question of them, you're going to get real time data. It's realistic. It's actionable. And that's ultimately what we want, is a window into what is really happening with people when they're participating in a clinical trial, not at certain time points. That really don't give us a full picture of what's going on with them.

Diana (aluna): Yes, of course. As you mentioned, the patients and sometimes the things that they don't say to the investigator or the doctor, from my perspective and what I can see from the site where I work, some patients don't truly understand what a clinical trial is or what a study is. Do you think that this remote approach and this digitalization can improve and inform them more or will be just more confused and hard to them?

Dra. Robin Marcus (Labcorp): That's a great question. A really good question. And when I look at it, here's the way that I see it, because I put myself in their shoes, right. If I could bring up on my iPad or my phone, even on my computer, what I had agreed to and be able to reread that, be able to click on words that gave me a definition, maybe a video that showed me in my local language that I speak, what the MRI was going to be, what did it mean to have a spinal tap. This is a more informed consumer. This is what everybody is wanting, right? I feel like we're back at the banking industry and the bank saying no, people are always going to run and write checks. People will always want to come to the bank to make deposits. They're never going to trust to use a machine. They're never going to enter their information online. And to know that people will have access to that now, to enter their information online... And now what? I have to go to the bank or something? What, you want me to write a check? You know, this is the craziest thing we've ever heard. But that's where I feel we're at, is people thinking patients will never agree to do something electronically. I don't think that's true. I think it's our institutions that are stuck in thinking that's what people want, because when we ask patients what they want, they want to use technology, they want it streamlined, they want access to their information. And I think that's the paradigm that needs to shift, because we are not thinking of the patients right now as consumers. We're thinking

of the patients as they're the source of the data that we need. They're just a number. They're a subject, and they're not the consumer of what we have to offer. And that's what is going to be changing. And I think the pandemic has already made people more aware of clinical trials, and it's going to be forced now that we change, as we will not be able to enroll people.

Diana (aluna): Yes. You mentioned the videos that we can give to the patients and I saw your webinar last year with HCP and the spectrum of remote trials, the eConsent was present and the variety was very big. And I have a question about the authorities and maybe the regulations, especially ethically. Do you think there are still barriers and challenges to overcome, for example, when ethical committee saw an eConsent?

Dra. Robin Marcus (Labcorp): That's hard for me to comment on because I'm not that close to that situation. What I know is I heard someone from what that runs a centralized ethics review. And they said it's like saying something about any of the regulatory authorities, it all depends on the person that's reviewing. And it also depends on the other things that they just reviewed, because our recent experience paints our current view. It happens to all of us every day, and someone will say, well, how come they sent my protocol back and said I needed to do that? We sent this, let's say, five months ago to someone else and they never made those comments. So it's an evolution, right? It is evolving. I do feel that the more we can articulate the value to the patients, the value to the support givers, that is ultimately what the ethics committees want to see, right, they want to know how you're treating patients and the burden that you're placing on them. I think where the disconnect is right now, Diana, is that they're raising the bar. So the way that we've always done things with brick and mortar sites haven't been efficient and haven't been the best, but it's what they're comfortable with. And so now all of a sudden you say, well, we want to use eConsent, not remote consenting, just electronic consenting at the site. And they say, well, how do you know it's signed by the patient? How do you know when you've given them a physical form, it's signed by the patient? How come we're making the bar so much higher? It's like the diaries and the ePROs, right. They say, well, how do you know it's filled out by them? How do you know the paper diaries filled out by them? How do you know the timing of it? At least when I'm doing it on electronic format, I know when it's filled out, they can't change that. You don't know when they filled out that paper diary. You don't know when it was done. So there's a burden that's being placed now and questioned. That's interesting, because the burden is not placed when you're doing it at the site. Someone brought up on a call I was on recently, I thought this was interesting, that the feedback

that they had gotten and this was a few years ago before the pandemic, on a protocol, was how can you guarantee that... if you want to see the patient at home, you're going to need to have the same service provider to see that patient at home every time. Well, *Jeez*, how can you guarantee that? How can you guarantee that the nurse won't be sick, that the nurse won't have car troubles, that they won't move or have a family event that would preclude them? Are you saying that when you go to the site, they're always seen by the same nurse? Can you guarantee that they would always be seen? Why is the burden so much higher when it's remote? And that's what we need to feel comfortable questioning. And right now I don't think people are comfortable coming back to the ethics committees and other authorities to say, tell me how you would do this then and that burden out of site because we can't guarantee it out of site either.

Diana (aluna): That sounds to me a little like the authorities are not yet well adapted to this new approach and their challenges. Do you feel like they're stuck to the more traditional approach and not as adaptable as they should be?

Dra. Robin Marcus (Labcorp): I think it's all based on the individual, do you know what I mean? I don't know that you can make a wide sweeping judgment of that, across a company or an industry, but I do feel that more and more is being done, and the pandemic certainly helped to open people's eyes to it. I think the issue that we're really confronted with now, is what you do during an emergency versus what makes sense on an ongoing basis. And this is where the voice of the patients and the sites and even the sponsors are so important to really speak up and help the others understand how this climate has to change. We have too many trials to do it the old fashioned way. And I think what we will see in the next couple of years, Diana, is they'll start to be articles and research that shows the old fashioned way wasn't so great.

Diana (aluna): Well, after your webinar, I cannot talk about this, you have ten years of experience in implementing DCT solutions, and of course, it's a long walk until this moment. If you could compare the beginning of this implementation and where it is now, what do you think the evolution was? What are the challenges still to overcome?

Dra. Robin Marcus (Labcorp): That's a really good question. So I actually supported the very first clinical study that used home visits, and that was 30 years ago, and you would have thought that it was a novel like, oh my gosh, you can do visits at home, just during the pandemic like no one had ever done it, even though we had supported hundreds of studies that utilized decentralized trials. And even ten years ago we're doing patient... well using point of care devices in home to do

blood collection and sampling and reporting. Those have been out, that has been there. I think though what is really helping now is it's infiltrated, right? There's tipping points been reached. Now we have so many companies focused on decentralized trials, we have sponsors who have taken the first steps at implementing and there's been good learnings and as we saw the first experiences never go as what they were expected, people get disgruntled and they jump away from the company that they initially worked with and they go to somebody else. And so I think we're going to see a lot of that happening and ultimately though we're going to see that there is a value that this brings to patients and to the sites and the sponsors. It's like that banking, right? All that fear. What's really holding us back is the fear. And now that we've got lessons learned and more people sharing about those lessons learned, the fear will diminish and there will be greater adoption. It's like the electric car too, right? Yeah, I don't need a golf cart. I need to go 300 km in a vehicle and make it easy for me and hold all my luggage and hold my family and do all that. And then you've got people interested in driving those cars and commuting in those cars and they realized wow, this is great. And I'm incentivized to do this. And now with the price of gas, guess what? Everybody wants an electronic vehicle, right? And everyone's like, wow, I should have done that last year because now I'm really paying the price with the increase in gas prices because of what's going on geographically with Russia and the Ukraine and elsewhere, it's much the same, right. History repeats itself in different areas and I think the clinical trial industry is going through that transformation now. And my ultimate hope in all of this is that we are not thinking of clinical research in the way that we do now that clinical research and the participation in clinical trials is part of the continuum of care. So it's a care option and right now globally, that's not the way it's looked at, right? I know, especially in the US and Europe, it's almost like, oh, there's nothing else available to you, participate in a clinical trial or something that is very, in a sense, altruistic. But if it became part of mainstream medicine, that ability to participate because it was easy, because it was focused on something of value to the consumer of it more people would do it. And that's got to be where we end up with or we will always be behind and drugs will always be more expensive than they should be.

Diana (aluna): Yes. Now I have two questions. In one, the question is, what was your biggest challenge over, let me say, the past three years and that you overcome and what is the present challenge and you hope to overcome in the next three years? Of course, related with this remote approach and the DCT.

Dra. Robin Marcus (Labcorp): Okay, repeat the first part. You said two and one. I got the last part. Tell me the first part of your question again.

Diana (aluna): The first part was the challenge that you had three years ago and you overcome now.

Dra. Robin Marcus (Labcorp): I would say... This is really interesting. So there's a lot of challenges that I think of. But here's an interesting one that popped into my head, as you said that, which is, we used to have sponsors that came to us and really believed in the services, the decentralized services that they wanted to use. And I'm not talking about complete remote trials, right, I'm just talking about a hybrid approach to trials where some things are done at a site and other things are done closer to where patients reside. So three years ago, the sponsors that did these things, did it because they really believed in patient centricity and making it easier for patients to participate. And they saw the value of collecting data in this way and a lot of services were utilized. And then what happened? So the challenge was how do we make more people aware of it? How do we make more people understand that this is good? Well, the pandemic happened and everyone realized, wow, this would be great. So they all signed up for it and they wanted to be able to do it, but they made it optional. And so it almost became an insurance policy. And we see a very low utilization and almost a questioning of the belief because the other thing that happened were patients saying either I don't want to go to the sites, it doesn't seem safe, or do I really want to let people in my home? How do I bring this device into my home and make it safe? Who's going to support me with this? And we're letting the forces of the pandemic to heavily influence how we're seeing the future. So it's almost like, let's go back to that banking thing, right? All of a sudden we have a data breach and everybody in a Bank, let's say a large bank like we've had and then the bank say, because it's so early on, see, we can't secure people's data. We're not going to do this, when actually the response should be, oh my gosh, we need to do more to secure people's data, which is what they did because the consumers demanded it and make it easier because actually there's an easier breach of people's data with physical paper. What an inconvenience that prevents people from participating in banking if we don't make it more secure and easier. So for me, the change I'd like to see is actually a change in our dialogue. It shouldn't be about should you implement eConsent. How do we make it even better for patients? By doing it. And what I mean by that is we shouldn't be talking about remote consenting of patients. We should be talking about moving from paper to glass. Tell me why it wouldn't make sense to move from paper to glass. Tell

me why paper is better than glass. The universities have moved to that, right, even though there was pushback. We have our heads in the sand as healthcare and thinking that we're so different. It's no different than a University moving that way. It's no different than the banking industry, which is the most secure real estate, which has moved from paper to glass. And yet we're resistant. Why?

Diana (aluna): That's a great question. Now, on a final note, I would like to have your advice for a project, for a country that is a little late on this digitalization and DCT. And what do you think that we should do when, let me put this in this way, what we should do to be more competitive with the outside world and to state our position in the area of medical technologies.

Dra. Robin Marcus (Labcorp): So first of all, let me ask you something. If you're talking about Portugal or if there's a country that you have in mind.

Diana (aluna): No, I'm talking about Portugal.

Dra. Robin Marcus (Labcorp): Okay. Why do you think you're behind?

Diana (aluna): Because what I collect is that, like you said, we do not think about we should implement, we think, the challenges and the barriers that we still need to overcome. And for example, I'm giving you a very practical example, at my site sometimes when ePros and tablets arrive to the site, we have a setback because sometimes the technology doesn't work and we miss the paper and there's still a pushback from the patients and from the working people itself.

Dra. Robin Marcus (Labcorp): So here's one of the things I would challenge you to do is, are you really behind? Because to say that you're behind means you're comparing it to something and I don't know that it does it serve you any good to say that you're behind. I think recognizing like you're saying, Diana, where there are challenges, we always have to do that no matter where we're at in the learning and adoption spectrum. So you are where you are. And the reason I challenge you on that is because, do you have children?

Diana (aluna): No.

Dra. Robin Marcus (Labcorp): Okay, let me think. Do you have any pets?

Diana (aluna): Yes.

Dra. Robin Marcus (Labcorp): Okay. So if you go to dog obedience school or cat obedience school or whatever you have as your pet and the instructor says to you wow you're really behind, how does that make you feel?

Diana (aluna): Even more behind.

Dra. Robin Marcus (Labcorp): Right. So think about your audience. When you're starting from a position of thinking or even telling people that the country is behind, the automatic response is going to be to fight back, to tell you why we're not behind. Because they have great loyalty to Portugal, because they feel you're being condescending to them. They take it personally, right? How can you say that about our country? So that's the first thing because honestly, in comparison to... if you were going to say comparison to other countries, look within how you adopt. I don't know that you are behind. I think it would be arbitrary to say where you should be. You are where you are. Here's where we are at. This is the good that we have done, here's where we need to be. How do we get there? The most expeditious way possible? Because I think that's really what you want to be doing and framing that is actually one of the most important things to drive adoption. Because then you're not spending your time combating people who say we're not behind, we're doing great, instead of what needs to be focused on, which is here's all the things we've achieved, these seem to be our biggest challenges. Do you agree? Okay, how do we get there? And it's speeding up that dialogue and getting more people on board that will actually make it happen. Does that make sense?

Diana (aluna): Yes. That's a really interesting view and I never thought about it so it really changes some perspectives.

Dra. Robin Marcus (Labcorp): I hope, in a good way.

Diana (aluna): Yes, a very good way. Of course,

Dra. Robin Marcus (Labcorp): You know, it's so important how we create momentum, right? I hope that your research will help to pinpoint some of the actionable steps that can be taken but really think about how to frame it and position it to drive the adoption. How do you get people enthusiastic about solutions rather than focusing on the problems?

Diana (aluna): Yes, that's a really good advice. Okay, so I don't have any more questions. This last part really impacted me. I'm really grateful and hope this research of mine becomes something usable and practical.

Dra. Robin Marcus (Labcorp): I hope so too. I'm very interested to hear. Will you keep me posted as to what is transpiring wonderful? Please let me know if you've got any follow up or if there's anything else I can do to help support you. I think the work you're doing is so important and I hope that it has an impact not only for you and your site and the University, but I really hope that it does have an impact for Portugal and beyond because everyone is so keen to learn about what is being done globally and this research can really have an impact. I believe in you. You can do this.

Diana (aluna): Thank you. It was a pleasure. Thank you so much, again, I'm really grateful and I'll keep you up.

Dra. Robin Marcus (Labcorp): Okay. Please do. Thank you so much. Have a good rest of your week. Okay, bye.

Diana (aluna): You too, bye.

Anexo 3: Transcrição entrevista – Professor Nuno Sousa

Diana (aluna): Como sabe eu estou a tirar o Mestrado de Gestão de Unidades de Saúde, aqui na Universidade do Minho, e o âmbito da minha tese é a integração das soluções tecnológicas na gestão dos ensaios clínicos. Basicamente o que eu estou a fazer é: fiz uma revisão da literatura, quer das vantagens e desafios da abordagem mais tradicional e agora a abordagem mais remota e digitalizada. Em termos de metodologia fazer como que duas frentes e abordar um caso nacional, neste caso o CR Digital, e depois um caso internacional. A nossa ideia será comparar os dois, ver a que nível é que estamos, se estamos ao mesmo nível ou se um está mais à frente que o outro e retirar alguns *next steps* para o projeto, que em princípio será o nacional. Neste sentido e depois de falar um bocadinho com a Mónica fez bastante, volto a repetir, sentido envolver o projeto CR Digital. Assim queria iniciar a conversa por lhe perguntar o que é o projeto CR Digital e como surgiu.

Professor Nuno Sousa: Portanto o projeto CR Digital é uma iniciativa a que os 3 centros clínicos académicos da região norte se candidataram e que serve para alcançarmos o objetivo, que é basicamente esse que tu estás a trabalhar. É tentar perceber se nós conseguimos digitalizar alguns dos procedimentos que usamos no domínio da investigação clínica. Portanto tem um conjunto de atividades... estas atividades algumas estão centradas em cada um dos nós mas obviamente o objetivo é que permitam um trabalho em rede. Portanto quisemos perceber qual é o estado da arte da caracterização dos processos, os requisitos específicos para a digitalização dos processos dentro da investigação clínica, depois fazer um enquadramento com a legislação aplicável em Portugal, tendo uma noção do que se passa no espaço europeu e especificar as soluções e arquiteturas dos sistemas de informação e planear a sua infraestrutura. Uma segunda atividade é construir uma plataforma digital para a gestão dos ensaios clínicos e isto é obviamente muitíssimo importante, para nós 2CA, para os restantes centros académicos clínicos e é importante porque permite incorporar, desenvolver tecnologia digital que melhora o recrutamento, melhora o registo, melhora a estruturação e integração dos dados de todas as pessoas que estão a participar e, por essa via, aporta valor àquilo que nós estamos a fazer especificamente em cada uma das dimensões da investigação clínica que estamos envolvidos, ok? Depois temos uma outra atividade que é como é que podemos usar esta nossa plataforma e estas tecnologias para promover o uso das ferramentas digitais nos estudos clínicos. Aqui colocam-se questões da interoperabilidade da integração dos dispositivos, a telemonitorização e também das questões relacionadas com a

prestação de cuidados por via digital, em particular a telemática. Por último queremos perceber se neste grande projeto, como estás a ver é um projeto muito grande, queremos ver se conseguimos validar a nossa plataforma e validando essa plataforma fazendo isto através de análises complexas avançadas de dados, quer de dados de gestão de ensaio clínico, quer de gestão de dados, quer desta integração de diferentes ferramentas que estão a surgir quer do seu uso em múltiplos locais e múltiplos contextos de prestação de cuidados de saúde mas também contextos domiciliários e de locais de trabalho de pessoas. Portanto criar, se tu quiseres, um protótipo desta plataforma e depois validar com testes de usabilidade este protótipo para que depois ela se transforme num produto que de facto possa chegar às pessoas. Eu sei que te dei uma resposta muito longa mas acho que é importante dar um detalhe do que é a ambição do projeto, para que tu possas depois fazer a comparação com outros casos de estudo, nomeadamente o caso de estudo europeu que decidas escolher.

Diana (aluna): Sim, realmente num curto espaço de tempo tocou em tópicos que eu quero abordar, todos um bocadinho, mas começando primeiro pelo CR Digital, estava a falar que a plataforma irá ajudar na gestão do ensaio clínico, esta gestão vai desde o início, desde as fases de feasibility até ao encerramento, ou será apenas para guardar documentação?

Professor Nuno Sousa: Se fosse só para guardar documentação seria um arquivo, não seria uma plataforma verdadeiramente integrada. O que é que eu quero dizer com isto, o que é bonito neste projeto, Diana, é que este projeto está a acudir uma necessidade mundial, ou seja, os primeiros passos foi pôr as equipas clínicas, as equipas do 2CA, portanto a coordenação de estudos clínicos, os diferentes elementos da equipa do CA, a falar com os engenheiros informáticos que são capazes obviamente de criar as soluções tecnológicas. Mas portanto nós não trabalhamos em silos, ou seja, não forma os engenheiros informáticos que se lembraram de escrever código e apresentar uma solução e dizem, está aqui a solução, não. Tem sido ao contrário, o construto é ao contrário. Foi falar com quem usa, os clínicos e as pessoas do 2CA e identificar os diferentes passos deste processo e quais são os *gaps* nestes passos e apresentar estas dificuldades para que as soluções sejam construídas para ir de encontro às necessidades no terreno. É esta a fórmula, esta engenharia reversa no seio da proposta que eu acho que é um dos garantes de que ela vai ter impacto mais à frente.

Diana (aluna): Sim. Do que eu consegui recolher o projeto já está em andamento há mais ou menos um ano. Até ao momento qual foi o desenvolvimento feito, nomeadamente a nível da plataforma, por exemplo, a nível mais técnico o que está a ser desenvolvido?

Professor Nuno Sousa: Muito bem, eu tenho que fazer aqui um *disclosure* que é, de facto o projeto foi aprovado há cerca de um ano mas o financiamento para este projeto, das agências financiadoras, ainda não chegou...

Diana (aluna): Ok

Professor Nuno Sousa: E portanto isso tem um impacto na velocidade de desenvolvimento do projeto e isso é-nos totalmente alheio. Pronto, tendo dito isto, o que é que nós já fizemos... Toda a atividade que descrevi está feita, nós já fizemos todo aquele levantamento das necessidades, do enquadramento legislativo, tudo isto já foi feito e todo este diálogo com os diferentes stakeholders dentro deste universo da investigação clínica já aconteceu. Nós já temos um orçamento para as estruturas, para as arquiteturas que nós queremos implementar na nossa plataforma. A atividade completa e a base para se iniciar os trabalhos está concluída. Segundo, já identificamos os diferentes parceiros que vão estar envolvidos nas diferentes funções tecnológicas e portanto também já temos a agregação de parceiros e o alinhamento de parceiros. Infelizmente, como te disse, por estas dificuldades que nos são externas, nós não temos tido a capacidade de recrutar o número de investigadores que estão previstos na proposta para concretizar agora a solução tecnológica ao ritmo que queremos. Independentemente de já sabermos como queremos fazer e de sabermos quais são estes parceiros que vão ajudar-nos a construir esta solução. Portanto há aqui algum atraso que nos é alheio, mas que impacta de facto o andamento normal, diria eu, do projeto.

Diana (aluna): Claro. Voltou a mencionar dois pontos que eu particularmente acho bastante importantes. O primeiro é aquela recolha do estado da arte da tecnologia em Portugal. Qual foi a maior necessidade ou falha que detetou e que acha que o projeto poderá colmatar?

Professor Nuno Sousa: Eu diria que não há uma, há algumas. Não há uma que eu diga, é esta e é esta que nós temos de resolver primeiro porque é a única e é a mais importante. Há coisas que funcionam razoavelmente bem, como tu sabes, porque pertences à equipa do 2 CA. No nosso caso há várias coisas que funcionam muito bem mas continua a haver um problema sério que é, o facto de nós trabalharmos bem não garante que os outros centros funcionem bem, não garante

massa crítica para o país e, como tu sabes, quando os promotores escolhem abrir um país dificilmente o abrem se houver um único centro apenas a trabalhar para eles nesse país. Portanto esta noção de que ser uma ilha isolada de qualidade é bom, não é. É interessante mas não é... é necessária mas não é suficiente para nós aumentarmos a nossa competitividade e acho que reconhecidamente toda a gente compreende que a existência dos estudos clínicos é fundamental para melhorar a prestação de cuidados às populações. O segundo é a nossa capacidade de recrutar e há uma capacidade de recrutar que é intrínseca às instituições onde se trabalha, sei lá, exemplo concreto: o recrutamento que é feito no hospital de Braga que, é a unidade prestadora de cuidados do centro clínico académico, mas em muitos estudos, como tu também sabes, o recrutamento não tem que estar confinado a utentes do hospital de Braga. Portanto a lógica é que haja recrutamento aberto, uma espécie de um *open access* para todas aquelas pessoas que sofrendo de uma determinada patologia ou que sendo voluntários para um determinado estudo clínico possam associar-se ao centro que está com esse estudo ativo, para que haja este recrutamento efetivo de mais pessoas externas à instituição. É muito importante que as pessoas conheçam, que haja divulgação e visibilidade dos estudos que estão a decorrer, os tempos de abertura desses estudos e as condições iniciais, para que as pessoas possam, eventualmente, ser elegíveis para recrutar. Portanto a primeira dimensão, esta dimensão de atrair pessoas, e já agora atrair mais que um sítio que é uma coisa relevante. Segunda área que nós queremos melhorar a fluidez dos processos e por fluidez dos processos, e tu entendes isto melhor do que eu, há ainda muitas ineficiências destes processos por exemplo o facto de muitos deles virem com papéis e ter que estar, e não faz sentido nenhum o facto de não haver uma espécie de acordo de protocolos de contrato pré estabelecidos e já pré acordados com as diferentes entidades e que permitam acelerar este processo mais administrativo e burocrático. Já agora que envolvam também os reguladores nestes passos de pré análise e que depois facilitem aos reguladores a análise dos mesmos e, portanto, criar aqui mecanismos e o digital pode ser extraordinariamente útil para acelerar, e não só acelerar, como garantir melhor qualidade e controlo de qualidade do processo, segunda dimensão. Terceira dimensão, a dimensão do registo dos dados e da estruturação dos dados. Uma coisa é o registo dos dados no CRF de cada estudo que continua a ser feito, e que tem de ser feito com todo o rigor e cumprindo com aquilo que está predeterminado, mas há duas dimensões que para mim são muito importantes, a dimensão de que esses dados, de novo, tenham grande qualidade e possam estar estruturados e integrados e por essa via comunicar entre si e gerar mais valor e acrescentar aos próprios dados, porque se eles estiverem em pequenos

silos só funcionam dentro daquele silo. Portanto, não há capacidade de análises mais complexas e de interação entre eles. Uma segunda dimensão que é a do pós estudo, portanto um determinado indivíduo que esteve envolvido num estudo clínico, no final desse estudo, aquele indivíduo continua a existir, continua a merecer ser monitorizado, obviamente cumprindo com todos os requisitos para o fazer enfim, ter o acordo e consentimento do próprio e das autoridades que regulam esses processos mas não se perder, digamos assim, o pós estudo, os dados do pós estudo e nós percebermos no mundo real, como é que isto está a acontecer. Isto tem um valor muito grande para nós medirmos o impacto, o *outcome* daquela intervenção terapêutica que estava a ser testada, que de uma maneira geral se perde porque ela fica confinada exclusivamente ao período de tempo em que o ensaio decorre. *Last but not the least*, porque não há nenhuma necessidade de que muitas vezes os doentes se desloquem aos centros de ensaios para fazer coisa que não precisam de fazer fisicamente e que podem muito bem ser feitas, por exemplo, por esta via em que nós estamos a conversar e que garante também, assim, maior conforto aos doentes, de novo, maior controlo de qualidade, maior adesão, maior engajamento de todos aqueles que estão envolvidos neste processo e repara que isso abre um leque de oportunidades para outros níveis de cuidados de saúde, para outras instituições, para o envolvimento dos doentes e das suas associações. De facto abre o leque, democratiza o processo envolvido na investigação clínica, que eu acho que é fundamental, portanto como tu viste, são muitos objetivos mas tudo centrado numa visão muito integrada do processo, porque só assim é que nós vamos conseguir aportar valor.

Diana (aluna): Sim, sem dúvida. Outro ponto que eu falava há bocadinho é, e eu acho que estão os dois muito de mão dada, que é a regulamentação e a validação dos dados que são retirados remotamente. Não sei se já iniciaram o processo da submissão às autoridades, nomeadamente CEIC, Infarmed, proteção de dados e se tem tido algumas conversas para obter feedback, se recebem algum sinal positivo...

Professor Nuno Sousa: Muito bem. Os reguladores têm que entender qual é o seu papel na investigação clínica e o papel do regulador não é dizer que não. O papel do regulador é de facilitar a investigação clínica, mas ao mesmo tempo garantir que se cumprem escrupulosamente os requisitos necessários para que ela possa realizar-se. Mas não é uma atitude de ser uma barreira, deve ser uma atitude facilitadora, depois de garantir esse critério de qualidade. E é isso que nós também defendemos, que a tecnologia pode ajudar, com o já te expliquei. Segundo aspeto, Diana,

que é o aspeto, sim, obviamente este projeto já foi submetido às entidades reguladoras que o validaram na fase em que ele está. Quando nós tivermos o tal protótipo da plataforma, e mais tarde a plataforma, e estou plenamente convencido disto, ela própria vai ter que sofrer o escrutínio que lhe é devido. Portanto está desenhado esse processo, para que venha a acontecer, quando ela sair verdadeiramente

Diana (aluna): Sim, sim. Falava à pouco na revisão de toda a legislação. Considera que neste momento, em Portugal, a legislação e todos os regulamentos estão adaptados a esta versão mais descentralizada e remota dos ensaios clínicos?

Professor Nuno Sousa: Não, não estão. Há também aí um caminho a percorrer. Também não é... acho eu que não seria expectável que já estivesse tudo feito. Vejo isso com tranquilidade, vejo isso como um processo, também o que importa é que ele ocorra e que ocorra no sentido correto. Há de facto esta tendência muito forte em locais do mundo, onde enfim, onde a investigação clínica é naturalmente uma prioridade maior e diria que são os *pré movers* nesse sentido, em alguns países europeus e da América do Norte. As autoridades em Portugal estão naturalmente atentas a isso e acho que estão a fazer e empenhadas em dar os passos que são necessários, ainda há muito caminho para percorrer.

Diana (aluna): Claro. Outra questão seria, e daquilo que eu consegui apurar na revisão, é que muitas das vezes os custos associados a um ensaio clínico do modo tradicional, claro, são muito elevados e esta digitalização prevê diminuir esses custos. Com este projeto, por exemplo, considera que esta redução dos custos é realmente possível?

Professor Nuno Sousa: Sim, claramente que sim, a diferentes níveis de custos. Eu dei-te um dos exemplos, se nós, se um determinado estudo tem programadas dez visitas ao centro de investigação e nós pudermos reduzir o número de visitas físicas com presença física no centro de investigação para oito, são duas visitas que se poupam, com todos os custos e redução de custos que implica para todos os envolvidos. Eu nestas coisas, o meu pensamento é sempre prioridade ao doente, portanto eu estou muito mais preocupado com os custos que isto tem para o doente, custos financeiros e não só, do que para as instituições mas obviamente...

Diana (aluna): ...Estão associadas, claro. Há bocadinho estava a falar nos stakeholders. Neste projeto em específico os stakeholders serão maioritariamente nacionais ou pensa adquirir alguma fonte, entre aspas, internacional?

Professor Nuno Sousa: Os stakeholders são nacionais pela definição da candidatura do projeto, o consórcio é composto por exclusivamente centros clínicos académicos portugueses e, aliás, do norte de Portugal. Agora, eu penso que longe vão os dias em que nós achávamos que éramos capazes de fazer tudo no nosso cantinho. Não existe e mesmo quando nós próprios e outros parceiros se associam obviamente há aqui... nós estamos integrados num grande espaço da ciência que é um espaço totalmente global e portanto há influências que estão a vir do exterior. Mas respondendo concretamente e tecnicamente à tua pergunta, de facto era condição do projeto que o consórcio fosse composto por instituições sediadas em Portugal.

Diana (aluna): Sim, em termos de digitalização, assim em termos mais macro, qual pensa ser o posicionamento de Portugal em termos de competitividade com o resto da Europa e o resto do mundo?

Professor Nuno Sousa: É razoavelmente interessante. Portugal é reconhecido como um país que é um *early adopter* tecnológico, nós temos uma cultura, uma literacia digital bastante elevada no seu todo e portanto é um bom campo laboratorial para esta área. Do ponto de vista da investigação clínica, infelizmente não posso dizer o mesmo, não somos uns *early adopters*, não estamos na linha da frente e portanto tu tens que perceber que há aqui duas tensões, não é? E estas tensões, uma em que nós realmente e provavelmente estamos um bocadinho acima da média global e outra onde nós não estaremos acima da média global. Faz com que estejamos numa posição interessante, mas não de...

Diana (aluna): ...De grande destaque. Ora, até ao momento, lá está, isto é um projeto muito ambicioso e já tem realizado muito trabalho. Até ao momento, qual ou quais foram as maiores dificuldades, maiores desafios?

Professor Nuno Sousa: O maior desafio foi que as agências financiadoras não nos deram o dinheiro, esse é o maior desafio, Diana...

Diana (aluna): Pois...

Professor Nuno Sousa: Esse é um desafio que provavelmente não te interessa a ti. Portanto o maior desafio, excluindo esse, é pôr as pessoas a trabalhar em conjunto, repara neste caso são três centros académicos clínicos, com três culturas distintas e como tu sabes pôr pessoas alinhadas há volta, enfim, ...

Diana (aluna): Do mesmo objetivo...

Professor Nuno Sousa: Do mesmo objetivo, da mesma visão, não é fácil. E ainda é mais difícil quando vêm de culturas diferentes, portanto esse é o maior desafio que existe, sendo que o maior desafio é o administrativo, burocrático.

Diana (aluna): Em termos de longo prazo, já depois da implementação do projeto, aí qual pensa ser o desafio, sendo que aí já tem o financiamento.

Professor Nuno Sousa: Certo. O desafio é... eu não tenho grandes dúvidas que nós vamos ser capazes de encontrar soluções que se traduzam numa melhoria dos processos que estivemos aqui a discutir, agora o maior desafio é tentarmos perceber se a solução que nós encontramos é escalável para outros contextos, ok? Porque repara, este levantamento de necessidades é um levantamento que parte de um contexto, portanto é natural que a solução corresponda a um contexto, que é o nosso, a investigação clínica no norte de Portugal. O desafio é saber se isso é escalável para outras regiões do país, para outras regiões da Europa e para outras regiões globais. Se for, e eu tenho alguma esperança que venha a ser, depois há um outro desafio. Uma coisa é tu teres um protótipo, um produto, e garantires que ele é usado, é implementado nos locais, isso é uma dimensão completamente distinta que convoca outro tipo de parceiros para o fazer, porque nós obviamente não temos competência para concretizar esta disseminação de uma eventual solução tecnológica que implementamos.

Diana (aluna): Claro, quando menciona a investigação clínica, é exatamente nesse sentido lato, ou seja, a plataforma e o projeto está adaptado a todo o tipo de investigação, nomeadamente ensaios clínicos, dispositivos médicos, observacionais...

Professor Nuno Sousa: Sim, sim.

Diana (aluna): Tudo, ok. Agora numa nota final e um bocadinho em modo de futurologia, qual pensa ser o futuro de Portugal e nomeadamente do projeto CR Digital?

Professor Nuno Sousa: O futuro de Portugal deve ser outros oitocentos e tal anos de existência, como um país livre e onde as pessoas podem ser felizes e concretizar as suas ambições. Concretamente à investigação clínica, Diana, eu acho que há uma coisa que está a mudar. Acho que nós todos, eu, tu, todos nós que trabalhamos nesta área da investigação clínica, estamos a conseguir colocar a investigação clínica na agenda das pessoas. Na agenda política, na agenda dos prestadores de cuidados de saúde, na agenda de todos nós que precisamos de cuidados de saúde e colocar o assunto na agenda é o primeiro passo para que ganhe visibilidade e para que

depois receba a prioridade que eu acho que ele merece. E aqui tenho uma visão enviesada porque participo nestas atividades de investigação clínica, mas porque acredito muito, muito, que de facto elas se traduzem e tem um impacto muito positivo na melhoria da prestação de cuidados de saúde. Portanto este objetivo para mim é tão claro, é de um benefício tão óbvio que eu acho que isto merece ser tratado com muito carinho, muita atenção e ter uma prioridade bastante elevada. Porque é fundamental para este propósito que haja melhores cuidados de saúde para mais pessoas, com maior acessibilidade e portanto que chegue a todos aqueles que dele precisam.

Diana (aluna): Obrigada, obrigada pelo seu *input*.

6. Referências bibliográficas

- Agência para o Investimento e Comércio Externo de Portugal (AICEP). (2021). *Relatório do Questionário de Identificação e Segmentação de Empresas Portuguesas do Setor de eHealth*.
- Annas, G. J. (2018). Beyond nazi war crimes experiments: The voluntary consent requirement of the Nuremberg Code at 70. *American Journal of Public Health, 108*(1), 42–46. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2017.304103>
- Associação Médica Mundial. (2013). Declaração de Helsínquia: versão de Outubro de 2013. *64ª Assembleia Geral*. <http://ispup.up.pt/docs/declaracao-de-helsinquia.pdf>
- Association of Clinical Research Organizations (ACRO). (2020). *Decentralizing Clinical Trials: A New Quality-by-Design, Risk-Based Framework*. 1–13. <https://www.acrohealth.org/dctwhitepaper/>
- Benzaghta, M. A., Elwalda, A., Mousa, M. M., Erkan, I., & Rahman, M. (2021). SWOT analysis applications: An integrative literature review. *Journal of Global Business Insights, 6*(1), 55–73. <https://doi.org/10.5038/2640-6489.6.1.1148>
- Bhatt, A. (2010). Evolution of clinical research: a history before and beyond james lind. *Perspectives in Clinical Research, 1*(1), 6–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21829774>
- Carvalho, M., Cunha De Eça, R., Gomes, I., Gonçalves, M., Lopes, A., Lopes, D., Maia, J., Oliveira, A. M., Noronha, A., & Oliveira, C. R. (2021). Clinical trials in Portugal: How can we improve? *Acta Medica Portuguesa, 34*(2), 80–83. <https://doi.org/10.20344/amp.15155>
- Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). (2022). *CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica*. <https://www.ceic.pt/>
- Cox, S. M., Lane, A., & Volchenboum, S. L. (2018). Use of Wearable, Mobile, and Sensor Technology in Cancer Clinical Trials. *JCO Clinical Cancer Informatics, 2*, 1–11. <https://doi.org/10.1200/cci.17.00147>
- Declaração Universal dos Direitos humanos/ DRE*. (n.d.). Retrieved February 26, 2022, from <https://dre.pt/dre/geral/legislacao-relevante/declaracao-universal-direitos-humanos>
- Directiva 2001/20/-ce do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril de 2001, 1 (2009).

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0020-20090807&from=PT>

European Medicines Agency (EMA). (2018). Guideline Good Clinical Practice E6(R2). *Committee for Human Medicinal Products*, 6(December 2016), 1–68. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf

Fogel, D. B. (2018). Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 11(August), 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2018.08.001>

Food and Drug Administration (FDA). (2017). *FDA fact sheet: The FDA's role in medical device cybersecurity*. 373213. <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DigitalHealth/UCM544684.pdf>

Frank, R. (2015). *Strategic Management* (2nd editio). McGraw-Hill Education.

Frith, K. H. (2020). Mobile Technologies in Clinical Trials. *Nursing Education Perspectives*, 41(3), 199–200. <https://doi.org/10.1097/01.NEP.0000000000000665>

Gaba, P., & Bhatt, D. L. (2020). The COVID-19 pandemic: a catalyst to improve clinical trials. *Nature Reviews Cardiology* 2020, 17(11), 673–675. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00439-7>

Health Cluster Portugal (HCP). (2020). *Health Cluster Portugal | Smart Health Network - Chronic diseases management platform - YouTube*. <https://www.youtube.com/watch?v=-zKcfnuv5l>

Health Cluster Portugal (HCP). (2021a). *About TRIS-HCP – Health Cluster Portugal*. <http://healthportugal.com/tris-hcp>

Health Cluster Portugal (HCP). (2021b). *From Knowledge to Market – Health Cluster Portugal*. <http://healthportugal.com/>

Health Cluster Portugal (HCP) & Fraunhofer (FhP). (2021). *Mapeamento do segmento de digital / smart health em Portugal*.

Hurtado-Chong, A., Joeris, A., Hess, D., & Blauth, M. (2017). Improving site selection in clinical studies: A standardised, objective, multistep method and first experience results. *BMJ Open*,

7), 1–7. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014796>

Hwang, T. J., Carpenter, D., Lauffenburger, J. C., Wang, B., Franklin, J. M., & Kesselheim, A. S. (2016). Failure of investigational drugs in late-stage clinical development and publication of trial results. *JAMA Internal Medicine*, *176*(12), 1826–1833. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.6008>

Inan, O. T., Tenaerts, P., Prindiville, S. A., Reynolds, H. R., Dizon, D. S., Cooper-Arnold, K., Turakhia, M., Pletcher, M. J., Preston, K. L., Krumholz, H. M., Marlin, B. M., Mandl, K. D., Klasnja, P., Spring, B., Iturriaga, E., Campo, R., Desvigne-Nickens, P., Rosenberg, Y., Steinhubl, S. R., & Califf, R. M. (2020). Digitizing clinical trials. *Npj Digital Medicine*, *3*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0302-y>

New EU Clinical Trial Regulation 536 / 2014 New harmonized process for the authorization of trials in EU, (2022). <https://www.ppd.com/wp-content/uploads/2021/12/PPD-EU-Clinical-Trial-Regulation-12-10-2021.pdf>

Infarmed. (2016). *Infarmed - INFARMED, I.P.* Autoridade Nacional Do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed>

Instituto Nacional de Estatística [INE]. (2021). *Esperança de vida à nascença*. https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0001724&contexto=bd&selTab=tab2

Instituto Nacional de Estatística [INE]. (2022). *Taxa de mortalidade infantil (%)*. https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0001389&contexto=bd&selTab=tab2

Internacional Council Harmonisation (ICH). (2019). *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*. *41*(February), 0–47. https://database.ich.org/sites/default/files/E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf

Jette, A. M. (2019). The Next Generation of Clinical Trials. *Physical Therapy*, *99*(11), 1429–1430. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzz133>

Karlberg, J. P. E., & Speers, M. A. (2010). Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee. In *Medicina (Buenos Aires)* (Vol. 70, Issue 6).

Koçkaya, G., Demir, M., Kockaya, P. D., Tatar, M., Üresin, A. Y., Koçkaya, G., Demir, M., Kockaya,

- P. D., Tatar, M., & Üresin, A. Y. (2015). Economic Impact of Clinical Research to Research Centers and Opportunity Cost for the Reimbursement System in Turkey. *Health*, 7(9), 1124–1133. <https://doi.org/10.4236/HEALTH.2015.79128>
- Lei n.º 21/2014 de 16 de abril - Aprova a lei da investigação clínica, Pub. L. No. Diário da República, 1.ª série — N.º 75, 2450 (2014). https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/036-B1_Lei_21_2014_1alt.pdf
- Lei n.º 49/2018 / DRE. (2018). <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/49-2018-116043536>
- Lei n.º 73/2015 / DRE. (2015). <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/73-2015-69879383>
- McDermott, M. M., & Newman, A. B. (2021). Remote Research and Clinical Trial Integrity During and After the Coronavirus Pandemic. *JAMA*, 325(19), 1935–1936. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.4609>
- Miseta, E. (2016). *Clinical News Roundup Industry Seeks FDA Guidance On mHealth Technologies*. Clinical Leader. <https://www.clinicalleader.com/doc/clinical-news-roundup-industry-seeks-fda-guidance-on-mhealth-technologies-0001>
- OHRP, Protections, O. for H. R. (2016). *The Belmont Report* / HHS.gov. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>
- PwC & Apifarma. (2019). *Ensaios clínicos em Portugal*. 68. https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2019/02/PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaios_Clinicos_Fev2019.pdf
- Sarah, A., Dean, O., & Berk, M. (2021). The evolution of clinical trials in response to COVID-19. *Medical Journal of Australia*, 214(7), 332-332.e1. <https://doi.org/10.5694/MJA2.50991>
- Trials at Home & Innovative Medicines Initiative. (2018). Glossary of Terms and Definitions. *Prognostics and Health Management of Electronics*, 725–730. <https://doi.org/10.1002/9781119515326.app3>
- Umscheid, C. A., Margolis, D. J., & Grossman, C. E. (2011). Key concepts of clinical trials: A narrative review. *Postgraduate Medicine*, 123(5), 194–204. <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.09.2475>
- Walter, E., Eichhober, G., Voit, M., Baumgartner, C., Celedin, A., Holzhauser, C., Mraz, B., Ornauer, C., Pleiner-Duxneuner, J., Ponner, B., Presch, I., Pum, G., Tieben, H., Weingartmann, G.,

Baltic, D., Bonitz, W., & Kaehler, S. T. (2020). Economic impact of industry-sponsored clinical trials of pharmaceutical products in Austria. *Journal of Medical Economics*, *23*(6), 566–574. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1728977>

Xue, J. Z., Smietana, K., Poda, P., Webster, K., Yang, G., & Agrawal, G. (2020). Clinical trial recovery from COVID-19 disruption. *Nature Reviews Drug Discovery*, *19*(10), 662–663. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00150-9>