

APLICAÇÃO DO MÉTODO TECHNOLOGY READINESS LEVELS (TRL) NO GERENCIAMENTO DE PROJETOS DE INOVAÇÃO FARMACÊUTICA

APPLICATION OF THE TECHNOLOGY READINESS LEVELS (TRL) METHOD FOR THE MANAGEMENT OF PHARMACEUTICAL INNOVATION PROJECTS

JOEL GONÇALVES DE SOUZA
PECEGE- ESALQ/USP

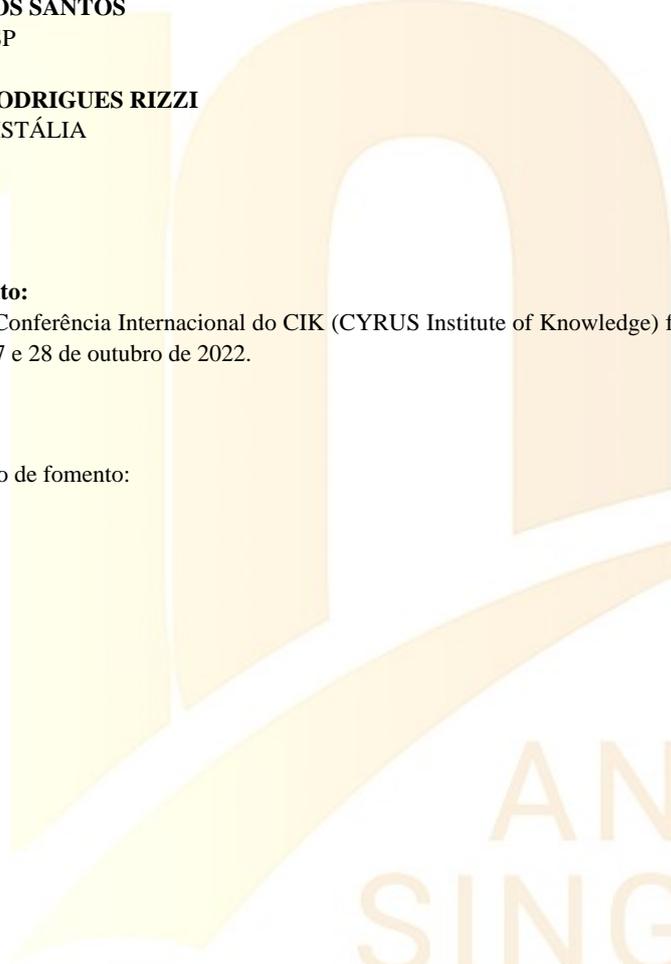
ENISE ARAGÃO DOS SANTOS
PECEGE- ESALQ/USP

MARISA DUTRA RODRIGUES RIZZI
LABORATÓRIO CRISTÁLIA

Nota de esclarecimento:

O X SINGEP e a 10ª Conferência Internacional do CIK (CYRUS Institute of Knowledge) foram realizados de forma remota, nos dias 26, 27 e 28 de outubro de 2022.

Agradecimento à órgão de fomento:
Não se aplica.



ANOS
SINGEP

APLICAÇÃO DO MÉTODO TECHNOLOGY READINESS LEVELS (TRL) NO GERENCIAMENTO DE PROJETOS DE INOVAÇÃO FARMACÊUTICA

Objetivo do estudo

O objetivo desse trabalho foi realizar o enquadramento dos projetos de inovação de acordo com o Cynefin Framework, classificar os projetos conforme metodologia Technology Readiness Level (TRL) e avaliar a abordagem de gestão para cada projeto.

Relevância/originalidade

A gestão de projetos de inovação na indústria farmacêutica requer uma abordagem específica, dependendo dos diferentes níveis de complexidade e maturidade das tecnologias envolvidas no desenvolvimento de medicamentos inovadores.

Metodologia/abordagem

Diferentes formulários foram aplicados aos gestores e/ou dirigentes técnicos. Após a aplicação dos formulários, foi realizada uma entrevista com o gerente PMO para obter informações sobre as abordagens de gestão aplicadas em cada projeto.

Principais resultados

6 projetos foram classificados como complicados, 2 complexos e 1 caótico. Quanto à classificação TRL, 1 projeto foi TRL 1, 1 projeto TRL 3, 2 projetos TRL 4, 2 projetos TRL 5, 2 projetos TRL 6 e 1 projeto TRL 7.

Contribuições teóricas/metodológicas

Os resultados mostraram que os métodos de gestão utilizados foram adequados, permitindo a entrega de resultados conforme o esperado.

Contribuições sociais/para a gestão

O uso de Cynefin e TRL permite uma melhor compreensão da categorização dos projetos em termos de complexidade, estágio de desenvolvimento e abordagem de gestão adequada.

Palavras-chave: Desenvolvimento farmacêutico, TRL, Cynefin, Gerenciamento

APPLICATION OF THE TECHNOLOGY READINESS LEVELS (TRL) METHOD FOR THE MANAGEMENT OF PHARMACEUTICAL INNOVATION PROJECTS

Study purpose

This work aimed to frame innovation projects according to Cynefin Framework, classify the projects based on the Technology Readiness Level (TRL) methodology and evaluate the management approach for each project.

Relevance / originality

The management of innovation projects in the pharmaceutical industry requires a specific approach, depending on the different levels of complexity and maturity of the technologies involved in the development of innovative medicines.

Methodology / approach

Different forms were applied to the managers and/or technical leaders. After forms application, an interview was conducted with PMO manager of these projects to obtain information about the management approaches applied in each project.

Main results

6 projects were classified as complicated, 2 as complex and 1 as chaotic. Regarding TRL classification, 1 project was TRL 1, 1 project TRL 3, 2 projects TRL 4, 2 projects TRL 5, 2 projects TRL 6 and 1 project TRL 7.

Theoretical / methodological contributions

The results showed that the management methods used were adequate, allowing the delivery of results as expected.

Social / management contributions

The use of Cynefin and TRL allow a better understand of the categorization of projects in terms of complexity, stage of development and the appropriate management approach.

Keywords: Pharmaceutical development, TRL, Cynefin, Management

1 Introdução

Os projetos de inovação na indústria farmacêutica podem ser enquadrados, de modo geral, em duas categorias, sendo elas a inovação incremental e radical. Conforme Resolução da Diretoria Colegiada [RDC] 200/2017, têm-se as seguintes definições para esses termos: a) inovação radical - desenvolvimento de nova molécula não registrada no país; b) inovação incremental - desenvolvimento de melhorias em relação a um medicamento já registrado no país. Dependendo da categoria do projeto inovador, diferentes estratégias técnicas e regulatórias são abordadas, pois a configuração das entregas em cada etapa do desenvolvimento pode ser diferente. Além disso, os projetos apresentam complexidades distintas de desenvolvimento, tornando necessário propor um gerenciamento mais direcionado para cada caso.

Nesse sentido, entende-se que o enquadramento dos projetos empregando o conceito do *Cynefin Framework* permitirá a classificação dos projetos de acordo com seus níveis de complexidade. O uso do *Cynefin* pode ajudar os executivos a definirem em que contexto eles estão, para que possam tomar decisões mais assertivas e evitar problemas que surgem quando determinados modos de gerenciamento podem levá-los a falhas.

Snowden e Boone (2007) destacam que a maioria das situações e decisões nas organizações são complexas porque determinadas mudanças, como uma mudança na gestão, uma fusão ou aquisição, geram imprevisibilidade no sistema. Os autores destacam que a condução de experimentos pelo líder em ambientes que são seguros para falhar pode resultar na geração de padrões instrutivos. Nesse sentido, em vez de impor um caminho a ser seguido, é necessário que os líderes permitam que o caminho a seguir revele em si. Portanto, é necessário em um primeiro momento sondar e, na sequência, sentir e responder.

Um segundo conceito que se entende ser aplicável para auxiliar no gerenciamento dos projetos de inovação na indústria farmacêutica consiste na categorização dos projetos de acordo com o método TRL, ou seja, o nível de maturidade ou prontidão tecnológica (Mankins, 1995). O uso do método TRL apresenta aspectos relevantes para o gerenciamento de projetos, dentre eles um melhor entendimento do status da tecnologia pela equipe do projeto, o que facilita a comunicação dos stakeholders. Além disso, esse método contribui para uma gestão de risco mais eficiente desde os estágios iniciais de desenvolvimento do produto. Em outras palavras, a partir da compreensão da maturidade de uma tecnologia, o gestor possui uma visão mais clara de riscos relevantes e torna-se mais apto para propor ações/negociações que viabilizem o desenvolvimento do produto. Por fim, tem-se um maior suporte e clareza na tomada de decisões e das ações envolvendo projetos de inovação (Salazar e Russi-Vigoya, 2021).

Assim, o presente trabalho tem como objetivo realizar o enquadramento dos projetos de inovação conforme *Cynefin Framework*, classificar os projetos seguindo a metodologia TRL e avaliar a abordagem de gerenciamento utilizada para cada projeto.

O presente trabalho está estruturado da seguinte forma. Após essa introdução, na seção 2, tem-se o referencial teórico apresentando as definições do *Cynefin Framework*, Método TRL e sua aplicação na indústria farmacêutica. A seção 3 descreve a metodologia utilizada na pesquisa, na seção 4 apresentam-se a análise e discussão dos resultados. A seguir na seção 5, apresentamos as considerações finais, e finalizando as referências utilizadas.

2 Referencial Teórico

2.1 *Cynefin Framework*

O *Cynefin* pode ser empregado em diferentes contextos, como o desenvolvimento de um novo medicamento, setor automobilístico, aviação aérea, etc. A estrutura classifica os problemas enfrentados pelos líderes em cinco contextos definidos pela natureza da relação entre causa e efeito. Quatro deles - simples, complicado, complexo e caótico - exigem que os líderes

diagnostiquem situações e ajam de forma apropriada de acordo com cada contexto. O quinto, que é denominado desordem, aplica-se quando não está claro qual dos outros quatro contextos é predominante (Snowden e Boone, 2007). A Figura 1 representa as características dos contextos do *Cynefin*.



Figura 1. Representação esquemática do *Cynefin Framework*

Fonte: Adaptado de Snowden e Boone (2007)

Conforme já apresentado anteriormente, o uso do *Cynefin* pode ajudar os executivos a definirem se o contexto é simples ou complexo, auxiliando-os a tomar decisões mais assertivas, e buscando modos de gerenciamento que evitem problemas.

Os contextos simples são caracterizados pela estabilidade e relações claras entre causa e efeito, as quais são facilmente visualizadas pelos envolvidos no projeto. De modo geral, a resposta certa para determinado problema é evidente e indiscutível. Assim sendo, as decisões são inquestionáveis porque todas as partes compartilham de um entendimento comum do problema. Os contextos simples, devidamente avaliados, exigem gerenciamento e monitoramento simples. Nesse sentido, os líderes percebem, categorizam e respondem. Ou seja, eles avaliam os fatos da situação, categorizam os mesmos e, em seguida, elaboram sua resposta com base na prática estabelecida.

Nos contextos complicados, podem existir várias respostas certas. Embora exista uma relação clara entre causa e efeito, nem todos os envolvidos no projeto podem visualizar. Trata-se da categoria dos "desconhecidos conhecidos". Em um contexto simples, os líderes devem sentir, categorizar, e responder a uma situação, ao passo que em um contexto complicado deve-se sentir, analisar e responder. Como no contexto complicado é necessário investigar várias possibilidades, sendo que muitas delas podem satisfazer às necessidades do projeto, a aplicação do conceito de boas práticas é mais adequada.

Já no contexto complexo, pelo menos uma resposta certa existe. Por outro lado, a resposta certa não é possível de ser descoberta. Trata-se dos "desconhecidos desconhecidos", domínio para o qual muitos segmentos de mercado mudaram.

2.2 Método TRL

O método TRL contempla 9 níveis de maturidade tecnológica. O nível 1 representa o momento em que princípios básicos são observados e reportados. Já o nível 2 traz um conceito de tecnologia e/ou aplicação formulada. O nível 3 representa o estágio de demonstração de prova de conceito experimental e analítica. O nível 4 representa a validação a tecnologia em ambiente laboratorial, ao passo que o nível 5 representa a validação em ambiente relevante. No nível 6 tem-se a obtenção do protótipo com sucesso em ambiente relevante, enquanto o nível 7 representa o momento de desenvolvimento do protótipo em ambiente real/operacional. O nível 8 representa o produto finalizado e qualificado por meio de testes de demonstração e o nível 9 representa o produto finalizado em operação (NASA, 2007). A Figura 2 representa os diferentes níveis de maturidade conforme escala TRL.

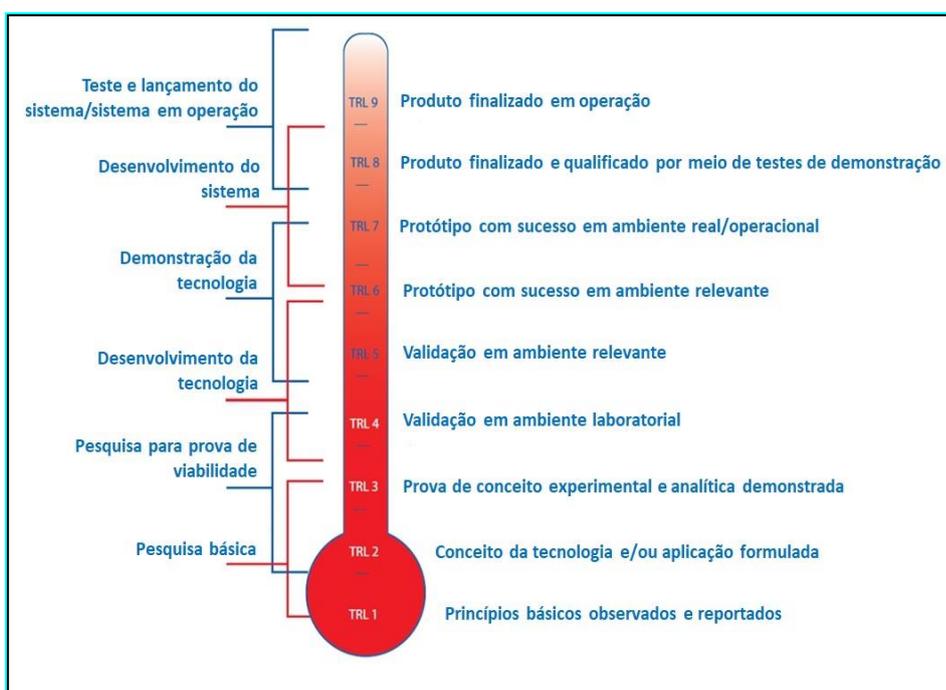


Figura 2. Níveis de maturidade tecnológica (TRL)

Fonte: Adaptado de NASA (2007)

Com intuito de relacionar o uso do TRL no gerenciamento de projetos de desenvolvimento de medicamentos, realizou-se um levantamento na literatura. A Tabela 1 apresenta a descrição dos diferentes níveis de maturidade de projetos envolvendo o desenvolvimento de medicamentos biológicos e sintéticos, exemplificando os pacotes de entrega para cada TRL.

Tabela 1

Aplicação da metodologia TRLs no desenvolvimento de medicamentos sintéticos e biológicos

(continua)

TRL	Descrição conforme NASA/ Handbook " <i>Defense acquisition</i> "	Descrição conforme Pesquisa Médica do Exército e Comando de Materiais (USAMRMC)	
		Fármacos	Biológicos
1	Nível mais baixo de prontidão da tecnologia. A pesquisa científica começa a ser traduzida em pesquisa e desenvolvimento aplicados	Nível mais baixo de prontidão de tecnologia. Geração de conhecimento científico e de bioengenharia. As descobertas científicas são revisadas e avaliadas como base para caracterizar novas tecnologias	
	Critério de decisão	Revisões da literatura científica e pesquisas de mercado iniciais são iniciadas e avaliadas. Articulação do potencial de aplicação científica para problemas definidos	
2	Uma vez que os princípios básicos são observados, aplicações práticas podem ser inventadas. As aplicações são especulativas e pode não haver prova ou análise detalhada para apoiar as suposições. Os exemplos são limitados a estudos analíticos	Foco intelectual no problema, com avaliação de trabalhos científicos que forneçam informações para gerar ideias de pesquisa, hipóteses, e designs experimentais para abordar as questões científicas relacionadas	
	Critério de decisão	A (s) hipótese (s) é (são) gerada (s). Planos e/ou protocolos de pesquisa são desenvolvidos, revisados por pares e aprovados	
3	A pesquisa ativa e o desenvolvimento são iniciados. Isso inclui estudos analíticos e laboratoriais para validar previsões analíticas de elementos separados da tecnologia. Exemplos incluem componentes que não são ainda integrados ou representativos	Pesquisa básica, coleta e análise de dados começa para testar a hipótese, explorar conceitos alternativos, identificar e avaliar tecnologias de apoio ao desenvolvimento de medicamentos. Síntese inicial do (s) candidato (s) e identificação de seus alvos e mecanismos de ação. Caracterização inicial dos candidatos em estudos pré-clínicos	Pesquisa básica, coleta e análise de dados para começar a testar a hipótese, explorar conceitos de alternativas, identificar e avaliar tecnologias e componentes de suporte à pesquisa do candidato biológico/vacina e um eventual desenvolvimento de um candidato bem-sucedido. Estudos são conduzidos para apoiar modelos baseados em condições reais de uso. Estudos para identificar mecanismo (s) de ação e caracterização físico/química inicial do produto
	Critério de decisão	Prova de conceito inicial para desenvolvimento de fármacos ou biológicos/vacinas é demonstrada em um número limitado de modelos de pesquisa <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	

Tabela 1

Aplicação da metodologia TRLs no desenvolvimento de medicamentos sintéticos e biológicos

(continua)

TRL	Descrição conforme NASA/ Handbook "Defense acquisition"	Descrição conforme Pesquisa Médica do Exército e Comando de Materiais (USAMRMC)	
		Fármacos	Biológicos
4	Os componentes tecnológicos básicos são integrados. Tem-se "baixa fidelidade" em comparação com o eventual sistema integrado	<p>Pesquisa para refinar hipóteses e identificar dados paramétricos necessários para avaliação em um rigoroso (pior caso) experimental em ambiente não BPL (Boas Práticas de Laboratório). Estudo exploratório do fármaco candidato, (por exemplo, formulação, via (s) de administração, método de síntese, propriedades físicas / químicas, metabolismo e excreção ou eliminação, e variação da dose)). Os medicamentos candidatos são avaliados em modelo (s) animal (is) para identificar e avaliar o potencial de problemas de segurança e toxicidade, eventos adversos e efeitos colaterais. Ensaios a serem realizados durante os estudos clínicos são identificados</p>	<p>Pesquisa em laboratório não GMP para refinar a hipótese e identificar dados paramétricos relevantes necessários para avaliação tecnológica de forma rigorosa (pior caso) em modelo experimental. Estudo exploratório de tecnologias críticas para integração eficaz em produtos contendo os candidatos biológicos/vacinas (por exemplo, meio (pH, adjuvante, estabilizantes e conservantes, tampões e assim por diante), via (s)/métodos de administração, produção proposta/métodos de purificação, caracterização físico/química adicional, metabolismo e excreção ou eliminação, variação da dose etc.). Os produtos testes do candidato biológico/vacina são avaliados em modelo (s) animal (is) para identificar e avaliar a segurança e toxicidade biológica, efeitos colaterais e adversos. Ensaios, marcadores substitutos e <i>endpoints</i> a serem usados durante estudos não clínicos e clínicos para avaliar e caracterizar os produtos biológicos/vacinas candidatos são identificados</p>
		<p>Prova de conceito e a segurança da (s) formulação (ões) de medicamento candidato ou produtos biológicos /vacinas são demonstradas em modelo (s) de laboratório / animal definido (s)</p>	
5	<p>fidelidade da tecnologia aumenta significativamente. Os componentes tecnológicos básicos estão integrados com elementos de suporte reais. Dessa forma, eles podem ser testados em um ambiente simulado. Exemplos incluem a integração de "alta fidelidade" dos componentes de laboratório</p>	<p>Período de estudos não clínicos e pré-clínicos para obtenção de dados paramétricos e análise em sistemas bem definidos, com produção de lotes piloto de produtos candidatos e desenvolvimento adicional do (s) candidato (s) selecionado (s). Fabricação do produto em um ambiente que atenda às Boas Práticas de Fabricação (GMP) - lotes piloto. Realização de estudos de segurança e toxicidade seguindo Boas Práticas de Laboratório (BPL) em modelos animais. Identificação de <i>endpoints</i> de eficácia clínica. Realização de estudos para avaliar a farmacocinética e farmacodinâmica Estudos de estabilidade iniciados</p>	<p>Estudos não clínicos e pré-clínicos para a obtenção de dados paramétricos, com fabricação de lotes piloto de candidatos a produtos biológicos/vacinas. Fabricação de lote piloto avaliando cumprimento GMP. Identificação e demonstração de prova de conceito de um marcador de eficácia em modelo (s) animal (is) aplicável (is) à previsão de imunidade em humanos, com demonstração de segurança e eficácia preliminares em um modelo animal relevante. Estudos de segurança e toxicidade em modelos animais seguindo BPL. Realização de estudos para avaliar imunogenicidade, bem como farmacocinética e farmacodinâmica. Estudos de estabilidade iniciados</p>

Tabela 1

Aplicação da metodologia TRLs no desenvolvimento de medicamentos sintéticos e biológicos

(continua)

TRL	Descrição conforme NASA/ Handbook "Defense acquisition"	Descrição conforme Pesquisa Médica do Exército e Comando de Materiais (USAMRMC)	
		Fármacos	Biológicos
6	Modelo representativo ou protótipo, que está muito além do TRL 5. É testado em um ambiente relevante. Representa uma etapa importante para demonstração do nível de prontidão da tecnologia. Exemplos incluem testes de protótipo em ambiente de laboratório de alta fidelidade ou em um ambiente operacional simulado	Reunião Pré-IND (Tipo B) realizada com o Centro para Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (CDER). A aplicação IND (Novo Fármaco Investigacional) é preparada e submetida. Ensaios clínicos Fase 1 realizados para demonstrar segurança em um pequeno número de humanos em condições controladas e monitoradas. Avaliação de dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos para apoiar o <i>design</i> de estudos de fase 2. As tecnologias de produção são avaliadas através da produção em escala produtiva e qualificação da planta GMP	Reunião Pré-IND (Tipo B) realizada com o Centro para Avaliação e Pesquisa Biológica (CBER). A inscrição do IND é preparada e submetida. Os ensaios clínicos de Fase 1 são conduzidos para demonstrar segurança dos candidatos em um pequeno número de indivíduos em condições controladas e monitoradas. Avaliação de imunogenicidade e/ou farmacocinética e dados farmacodinâmicos para dar suporte ao delineamento dos Ensaios clínicos de fase 2
	Critério de decisão	Avaliar se os dados dos ensaios fase 1 atendem aos requisitos de segurança clínica para dar suporte à continuação dos estudos clínicos Fase 2	
7	Protótipo próximo; sistema operacional planejado. Representa um grande passo em relação ao TRL 6, exigindo demonstração de um protótipo real em um ambiente operacional	Os ensaios clínicos de Fase 2 são realizados para demonstrar eficácia inicial e obter mais dados de segurança e toxicidade. A atividade do produto (por exemplo, evidência preliminar de eficácia) é determinada. A dose do produto final, intervalo de dose e via de administração são estabelecidos a partir de farmacocinética clínica e dados farmacodinâmicos. Os ensaios de Fase 2 são concluídos. Os dados são coletados, apresentados e discutidos com o CDER na reunião pré-fase 3 (Tipo B) com intuito de dar suporte à continuação do desenvolvimento	Os ensaios de segurança e imunogenicidade de fase 2 são conduzidos. A imunogenicidade e atividade biológica do produto são determinados. A dose final do produto, faixa de dosagem e via de administração são estabelecidos a partir da imunogenicidade da vacina e atividade biológica. Ensaios clínicos fase 2 são concluídos. Os dados são coletados, apresentados e discutidos com o CBER em reunião pré-fase 3 com intuito de dar suporte à continuação do desenvolvimento
	Critério de decisão	Plano do estudo clínico fase 3 aprovado	

Tabela 1

Aplicação da metodologia TRLs no desenvolvimento de medicamentos sintéticos e biológicos

(continua)

TRL	Descrição conforme NASA/ Handbook "Defense acquisition"	Descrição conforme Pesquisa Médica do Exército e Comando de Materiais (USAMRMC)	
		Fármacos	Biológicos
7	Protótipo próximo; sistema operacional planejado. Representa um grande passo em relação ao TRL 6, exigindo demonstração de um protótipo real em um ambiente operacional	Os ensaios clínicos de Fase 2 são realizados para demonstrar eficácia inicial e obter mais dados de segurança e toxicidade. A atividade do produto (por exemplo, evidência preliminar de eficácia) é determinada. A dose do produto final, intervalo de dose e via de administração são estabelecidos a partir de farmacocinética clínica e dados farmacodinâmicos. Os ensaios de Fase 2 são concluídos. Os dados são coletados, apresentados e discutidos com o CDER na reunião pré-fase 3 (Tipo B) com intuito de dar suporte à continuação do desenvolvimento	Os ensaios de segurança e imunogenicidade de fase 2 são conduzidos. A imunogenicidade e atividade biológica do produto são determinados. A dose final do produto, faixa de dosagem e via de administração são estabelecidos a partir da imunogenicidade da vacina e atividade biológica. Ensaios clínicos fase 2 são concluídos. Os dados são coletados, apresentados e discutidos com o CBER em reunião pré-fase 3 com intuito de dar suporte à continuação do desenvolvimento
	Critério de decisão	Plano do estudo clínico fase 3 aprovado	
8	A tecnologia funciona em sua forma final sob as condições esperadas. Na maior parte dos casos, este TRL representa o final do desenvolvimento	Implementação dos estudos Fase 3 para coletar informações de segurança e eficácia. Os ensaios são conduzidos para avaliar o risco-benefício geral do produto. A validação do processo é concluída. Uma reunião Pré-NDA (Aplicação de Novo Medicamento) é realizada com o CDER. O NDA é preparado e submetido ao CDER	Implementação dos estudos Fase 3 para coletar informações de segurança e eficácia. Os ensaios são conduzidos para avaliar o risco-benefício geral de administrar o produto. A validação do processo é concluída. Uma reunião Pré-BLA (Licença de aplicação para biológicos) é realizada com a CBER. O BLA está preparado e submetido ao CDER
	Critério de decisão	Aprovação do NDA pelo CDER	
9	Aplicação real da tecnologia em sua forma final	O produto farmacêutico pode ser distribuído/comercializado. Estudos (não clínicos ou clínicos) pós comercialização podem ser necessários e são projetados após acordo com o FDA. Farmacovigilância pós-comercialização	O produto farmacêutico pode ser distribuído/comercializado. Estudos (não clínicos ou clínicos) pós comercialização podem ser necessários e são projetados após acordo com o FDA. Farmacovigilância pós-comercialização
	Critério de decisão	Nenhum. Prosseguir com farmacovigilância	

Fonte: TRA Deskbook (2009)

3 Metodologia

Com intuito de classificar os projetos de acordo com seu grau de complexidade e nível de maturidade, foram aplicados 2 formulários aos gestores e/ou líderes técnicos dos projetos. Além disso, após a aplicação dos formulários, foi realizada entrevista com o gestor dos projetos

para avaliar a abordagem de gerenciamento utilizada para cada projeto (Tradicional, Adaptativa, Híbrida).

3.1 Aplicação do formulário para enquadramento conforme nível de complexidade (*Cynefin*)

Com intuito de realizar a classificação dos projetos de acordo com sua complexidade, foi proposta a aplicação de um formulário, conforme apresentado no item 3.1.1. Conforme pode ser observado, foi feita uma breve descrição dos conceitos do *Cynefin*, a fim de facilitar o entendimento pelos participantes.

3.1.1 Classificação conforme *Cynefin Framework*

O *Cynefin* pode ser empregado em diferentes contextos, como o desenvolvimento de um novo medicamento, setor automobilístico, aviação aérea, etc. A estrutura classifica os problemas enfrentados pelos líderes em diferentes contextos, os quais são definidos pela natureza da relação entre causa e efeito. O uso do *Cynefin* pode ajudar os gestores a definirem em que contexto eles estão, para que possam tomar decisões mais assertivas e evitar problemas que surgem quando determinados modos de gerenciamento podem levá-los a falhas. Dessa forma, considerando as características do projeto em questão, sinalize a opção que mais se enquadra frente à descrição de cada um dos cenários. As opções possíveis em cada cenário são: concordo totalmente, concordo, discordo e discordo totalmente. A Tabela 2 representa a descrição de cada um dos cenários.

Tabela 2

Cenários *Cynefin* e suas respectivas definições apresentadas no formulário

Cenário	Descrição
Simple	Cenário com processos repetidos e consistentes, com evidente relação de causa e efeito evidente. As respostas frente a diferentes perguntas são conhecidas
Complicado	Relações de causa e efeito detectáveis, mas não imediatamente aparentes para todos. Torna-se necessário realizar diagnóstico especializado. Vale destacar que existe mais de uma resposta para determinada questão. Além disso, vale destacar que aquilo que é desconhecido até o momento em que o diagnóstico é realizado faz parte do <i>know how</i> de membros da equipe envolvida no projeto
Complexo	Cenário de imprevisibilidade, em que se observa ausência de respostas certas. Diferentemente do contexto complicado, aquilo que é desconhecido até o momento em que o diagnóstico é realizado não faz parte do <i>know how</i> de membros da equipe envolvida no projeto. Além disso, há muitas ideias concorrentes, havendo necessidade de abordagens criativas e inovadoras
Caótico	Cenário de elevada turbulência, em que se observa ausência de relações claras de causa e efeito. Não adianta procurar por respostas certas, pois a solução é impossível de ser conhecida. Há muitas decisões a tomar e não há tempo para pensar. Cenário de elevada tensão

Fonte: Adaptado de Snowden e Boone (2007).

3.2 Aplicação do formulário para enquadramento conforme nível de maturidade tecnológica (TRL)

Com intuito de realizar a classificação dos projetos de acordo com a maturidade tecnológica, foi proposta a aplicação de um formulário que teve como base a sequência de perguntas apresentadas na Figura 3.

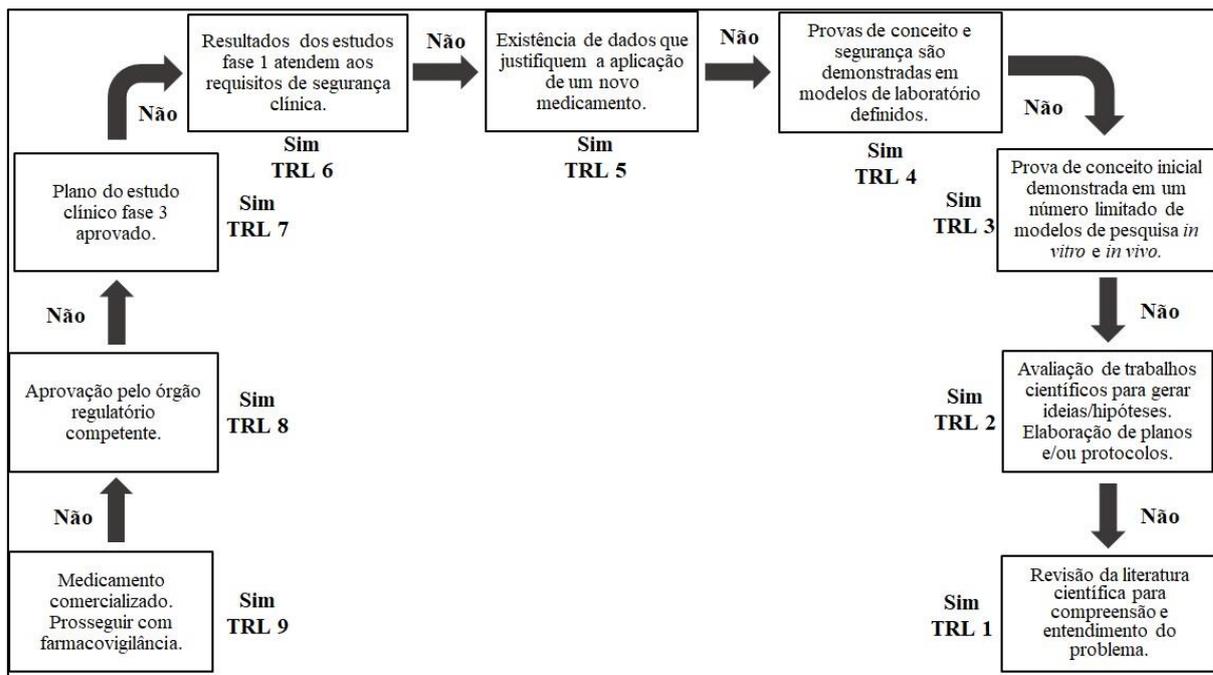


Figura 3. Fluxograma com critérios de decisão para enquadramento de projetos de inovação farmacêutica conforme seu nível de prontidão tecnológica

Fonte: Adaptado de TRA Deskbook (2009) e Olechowski et al (2015)

Nesse sentido, foi elaborado um formulário considerando os princípios apresentados na Figura 3 e o formulário foi aplicado aos líderes técnicos dos projetos, conforme demonstrado no item 3.2.1.

3.2.1 Formulário para classificação dos projetos de acordo com o nível de maturidade tecnológica.

Antes da descrição de cada um dos níveis de maturidade tecnológica no formulário encaminhado aos participantes, realizou-se uma descrição sobre a importância da abordagem TRL no contexto do gerenciamento dos projetos de inovação farmacêutica objetos desse estudo, conforme abaixo:

“O uso do método TRL apresenta aspectos relevantes para o gerenciamento de projetos, dentre eles um melhor entendimento do *status* da tecnologia pela equipe do projeto, o que facilita a comunicação dos *stakeholders*. Além disso, esse método contribui para uma gestão de risco mais eficiente desde os estágios iniciais de desenvolvimento do produto. Em outras palavras, a partir da compreensão da maturidade de uma tecnologia, o gestor possui uma visão mais clara de riscos relevantes e torna-se mais apto para propor ações/negociações para viabilizar o desenvolvimento do produto”.

Nesse sentido, para cada projeto, as opções possíveis no formulário em função de cada nível de maturidade tecnológica (TRL) foram: concordo totalmente, concordo, discordo e discordo totalmente. A Tabela 3 representa a descrição de cada um dos níveis.

Tabela 3

Níveis de maturidade tecnológica (TRL) e suas respectivas descrições considerando o desenvolvimento de medicamentos

TRL	Descrição
1	Projeto em fase de revisões da literatura científica e pesquisas de mercado iniciais. Avaliação da aplicação científica para problemas definidos
2	Projeto em fase de geração de hipóteses e desenvolvimento dos planos e/ou protocolos de pesquisa, com revisão e aprovação por pares
3	Projeto em fase de prova de conceito inicial com demonstração em um número limitado de modelos de pesquisa <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>
4	Projeto em fase de prova de conceito e a segurança, como demonstração em modelo (s) de laboratório / animal definido (s)
5	Existência de dados técnicos que justifiquem prosseguir com o desenvolvimento do medicamento
6	Dados dos ensaios fase 1 demonstram que o produto em desenvolvimento atende aos requisitos de segurança clínica para dar suporte à continuação dos estudos clínicos Fase 2
7	O plano do estudo clínico fase 3 encontra-se aprovado
8	O registro do produto pela agência regulatória foi deferido
9	Tecnologia encontra-se em fase de farmacovigilância

Fonte: Adaptado de TRA Deskbook (2009) e Olechowski et. al (2015)

3.3 Avaliação da abordagem de gerenciamento

Após a aplicação dos formulários, foi realizada uma entrevista com o gestor PMO desses projetos, de modo a obter informações a respeito das abordagens de gerenciamento aplicadas em cada um deles.

4 Análise de resultados

4.1 Classificação conforme *Cynefin Framework*

A Figura 4 representa a classificação dos projetos de acordo com *Cynefin Framework*. Conforme pode ser observado, dos nove projetos avaliados, 6 projetos foram classificados como complicados, 2 como complexos e 1 como caótico. Além disso, nenhum projeto foi classificado como simples. Este aspecto vai de encontro com as características dos projetos avaliados, que representam projetos de inovação farmacêutica em diferentes estágios de desenvolvimento e com complexidades tecnológicas distintas.

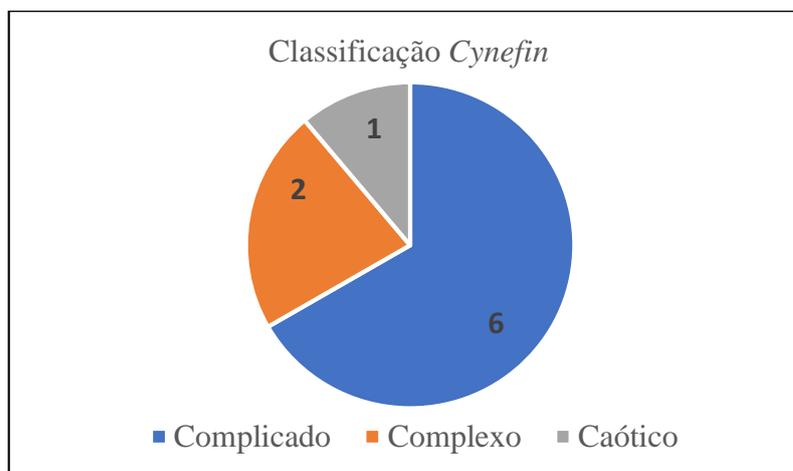


Figura 4. Classificação dos projetos em função do enquadramento *Cynefin*

Fonte: Resultados originais da pesquisa

4.2 Classificação conforme TRL

A Figura 5 representa a distribuição dos projetos avaliados de acordo com seu nível de maturidade tecnológica.

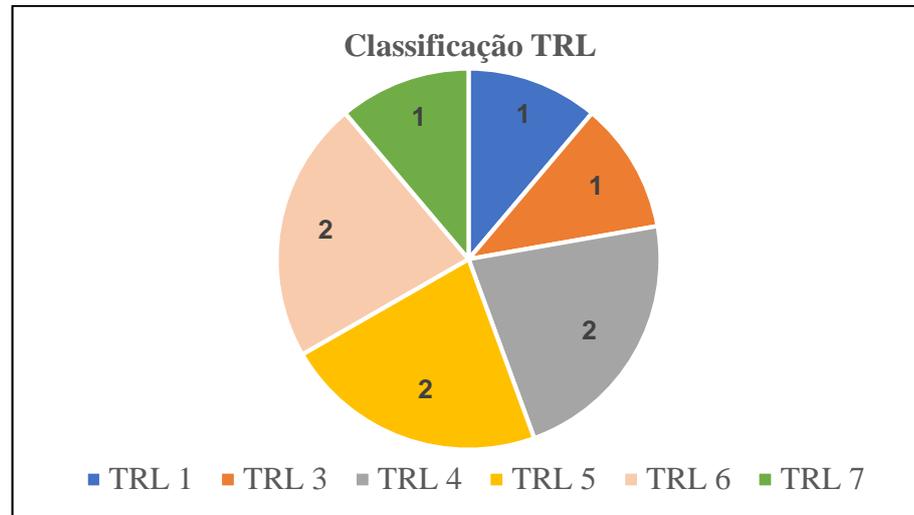


Figura 5. Classificação dos projetos em função do enquadramento TRL

Fonte: Resultados originais da pesquisa

De acordo com os dados apresentados, há 1 projeto TRL 1, 1 projeto TRL 3, 2 projetos TRL 4, 2 projetos TRL 5, 2 projetos TRL 6 e 1 projeto TRL 7.

Com intuito de estabelecer uma correlação entre os dados de classificação *Cynefin* e TRL, foi construído um gráfico que mostra a classificação de forma simultânea levando em consideração as duas abordagens, conforme pode ser verificado na Figura 6.

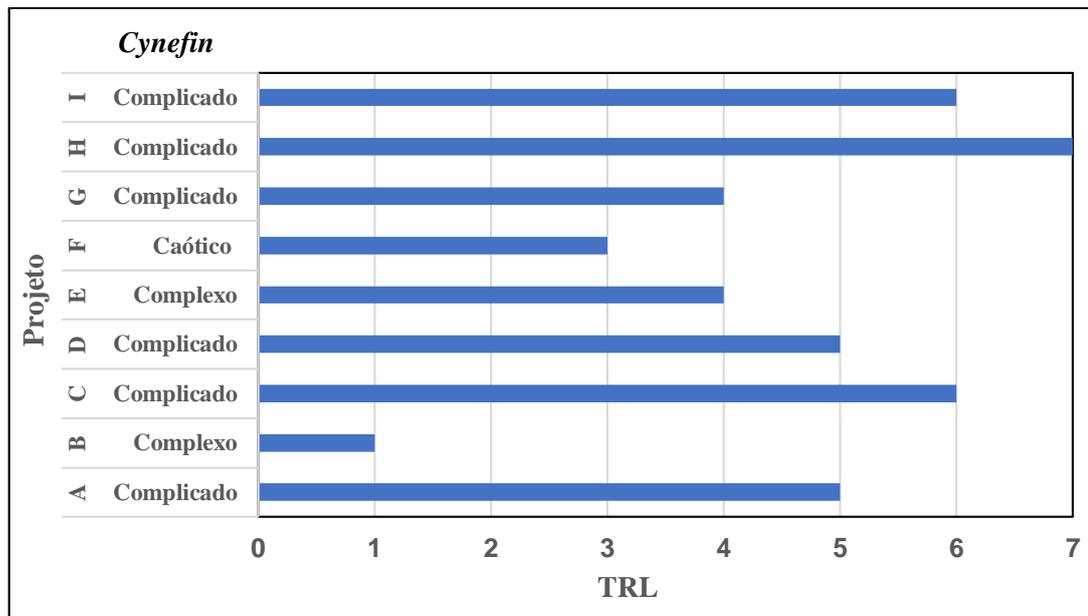


Figura 6. Classificação dos projetos em função do enquadramento *Cynefin* e TRL

Fonte: Resultados originais da pesquisa

De acordo com a Figura 6, os projetos A, C, D, G, H e I, enquadrados no contexto complicado, apresentaram TRLs na faixa de 4 a 7. Em outras palavras, obteve-se uma boa

correlação entre enquadramento *Cynefin* versus TRL, visto que era esperado que projetos com TRLs entre 5 e 8 fossem enquadrados dentro do cenário complicado. O projeto G apresentou TRL 4, mas foi classificado como complicado em função das especificidades desse projeto. Cabe ressaltar alguns aspectos importantes mediante esse enquadramento. Conforme Tabela 4, para que projetos em TRL 4 se tornem TRL 5 é necessário que uma prova de conceito e a segurança do medicamento em modelos de laboratório tenham sido demonstradas. Da mesma forma, para que um projeto em TRL 5 se torne TRL 6 é necessário concluir a realização de estudos de segurança e toxicidade, seguindo Boas Práticas de Laboratório (BPL) em modelos animais. Analogamente, para um projeto em TRL 6 se deslocar ao nível 7, é necessário que os dados dos ensaios Fase 1 atendam aos requisitos de segurança clínica para dar suporte à continuação dos estudos clínicos Fase 2.

Os projetos B e E foram classificados como complexos e apresentaram TRL 5 e 4, respectivamente. Quando se trata da correlação entre TRL e *Cynefin*, é esperado que projetos com TRL na faixa de 2 a 4 sejam enquadrados como complexos. Projetos com TRL 5 ficam na interface entre complexo e complicado. Assim, um enquadramento TRL 5 pode ser classificado como complexo ou complicado. Portanto, observa-se uma correlação entre o enquadramento *Cynefin* e TRL para os projetos avaliados.

Por fim, tem-se o projeto F, que foi classificado como caótico e com TRL 3. Quando se trata da correlação entre *Cynefin* e TRL, esperava-se um TRL 1 para um projeto caótico ou então um projeto complexo para um projeto TRL 3. Portanto, o resultado obtido pode estar relacionado às especificidades do projeto em questão. Com intuito de correlacionar esse enquadramento com os critérios de decisão descritos na Tabela 4, para que um projeto em TRL 3 se torne TRL 4, tem-se a necessidade de caracterização inicial do fármaco em estudos pré-clínicos em número limitado de modelos *in vitro* e *in vivo*.

Apesar de o TRA Deskbook (2009) definir os critérios de decisão para cada um dos TRLs, é importante destacar que os critérios de decisão podem ser reavaliados considerando as especificidades regulatórias e técnicas em que uma instituição se encontra. Nesse trabalho, foi considerada a abordagem descrita no TRA Deskbook (2009).

4.3 Avaliação da abordagem de gerenciamento

Outro ponto avaliado foi o tipo de abordagem de gerenciamento empregada para cada projeto. A Tabela 5 representa as diferentes abordagens de gerenciamento empregadas em cada projeto de inovação farmacêutica

Tabela 5

Abordagens de gerenciamento empregadas nos projetos de inovação farmacêutica objetos de estudo desse trabalho

Projeto	Abordagem de gerenciamento	Observações
A	Tradicional	Projeto segue abordagem tradicional se desenvolvimento. Cronograma elaborado e gerenciado via MS Project. Classificado como complicado. O envolvimento de especialista permite a definição de um cenário de previsibilidade.
B	Adaptativa	Atividades são monitoradas seguindo cronograma em Excel. A proposta de cronograma foi elaborada para viabilizar prova de conceito. Há macro tarefas descritas, mas o escopo não está claramente definido. Não há prazos fixos.
C	Híbrida	Há desenho de cronograma na forma macro, com tarefas contemplando a produção de lotes para a execução do estudo clínico fase II. Cronograma prevê momento para etapas cruciais do projeto, como, por exemplo, a transferência de tecnologia. O alto grau de customização do cronograma ocorre em função da complexidade tecnológica. Cronograma elaborado e gerenciado via Excel.
D	Projeto apresenta 2 fases: Fase 1: Abordagem adaptativa Fase 2: abordagem tradicional Cronogramas para ambas as fases gerenciadas via MS Project.	A divisão do projeto em fases 1 e 2 tem como objetivo direcionar a abordagem de gerenciamento de acordo com o status do projeto. A fase 1 contempla a execução de estudos para construção de provas de conceito. Nesse momento, uma abordagem cíclica e adaptativa permite um fluxo de trabalho mais eficiente. Na fase 2, como as provas de conceito já estão construídas, foi proposta uma abordagem de gerenciamento tradicional, contemplando a fabricação lotes piloto e condução dos estudos clínicos.
E	Adaptativo	Cronograma com abordagem adaptativa elaborado em Excel, contemplando macro tarefas, com visão geral das macros etapas.
F	Adaptativa	Projeto em fase preliminar de prova de conceito. Não há um cronograma. Tem-se visibilidade das atividades a serem executadas, mas as mesmas ainda não foram transcritas em cronograma. Pela complexidade, entende-se que uma abordagem adaptativa seja mais apropriada.
G	Adaptativa	Projeto em parceria com empresa terceira. Negociação realizada recentemente, não havendo cronograma estabelecido para o projeto. Em função da complexidade, uma abordagem adaptativa é mais apropriada para o projeto.
H	Tradicional	Cronograma com abordagem tradicional. Monitoramento via MS Project.
I	Adaptativo	Cronograma elaborado em Excel. As macros tarefas estão descritas com seus respectivos prazos, sendo que algumas etapas não apresentam escopo completamente definido. Visão geral do projeto, conferindo caráter adaptativo.

Fonte: Resultados originais da pesquisa

Com intuito de facilitar o entendimento do método de gerenciamento de cada projeto em função de sua classificação *Cynefin* e TRL, foi elaborada a Figura 7.

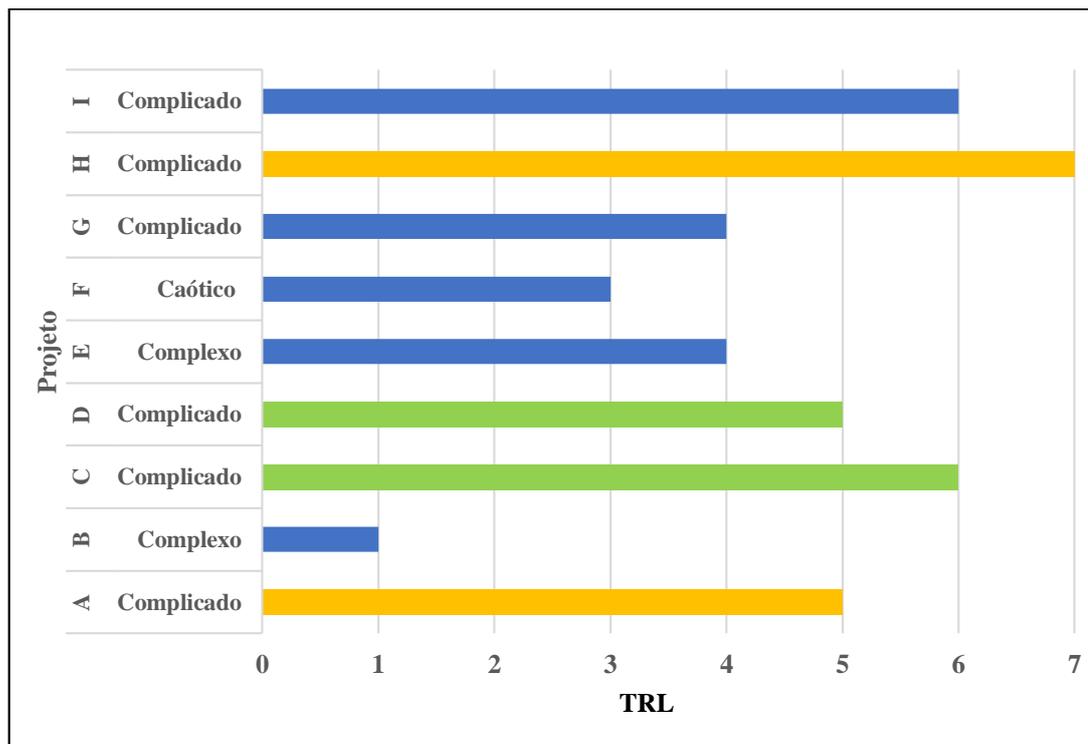


Figura 7. Classificação dos projetos em função do enquadramento *Cynefin*, TRL e abordagem de gerenciamento

Fonte: Resultados originais da pesquisa

Conforme pode ser verificado na Figura 7, tem-se uma abordagem tradicional para os projetos A e H, visto que nesses projetos tem-se uma melhor visibilidade das atividades a serem realizadas, ou seja, o escopo é definido.

Para os projetos B, E, F e G, observa-se uma abordagem adaptativa, com etapas cíclicas muitas vezes empregadas para construção de prova de conceito a fim de avançar para a fase subsequente do projeto. Para os projetos C e D, tem-se uma etapa preliminar que segue abordagem adaptativa de gerenciamento, em que o escopo ainda se encontra em fase de construção, e uma segunda fase gerenciada com uso de abordagem tradicional, quando passa-se a ter maior visibilidade das tarefas a serem entregues.

5 Considerações finais

Os resultados mostraram que dos nove projetos avaliados, 6 projetos foram classificados como complicados, 2 como complexos e 1 como caótico. Nenhum projeto foi classificado como simples. Quanto ao grau de maturidade tecnológica, obteve-se 1 projeto TRL 1, 1 projeto TRL 3, 2 projetos TRL 4, 2 projetos TRL 5, 2 projetos TRL 6 e 1 projeto TRL 7. De modo geral, obteve-se uma correlação satisfatória entre enquadramento *Cynefin* versus TRL. Com relação à abordagem de gerenciamento, constatou-se que 2 projetos estão sendo gerenciados via abordagem tradicional, 5 projetos evidenciaram abordagem adaptativa e 2 projetos apresentaram uma etapa preliminar com abordagem adaptativa e uma segunda fase gerenciada com uso de abordagem tradicional. Portanto, as abordagens de gerenciamento utilizadas demonstraram estar coerentes para cada projeto.

6 Referências

- Department of Defense, Defense Research and Engineering. Technology Readiness Assessment (TRA) Deskbook, Washington, D.C., July 2009.
- NASA (2007), Systems Engineering Handbook, NASA/SP-2007-6105 Rev1. Washington, D.C., December 2007.
- Mankins, J. *Technology Readiness Levels—A White Paper*. Washington, DC, USA: Advanced Concepts Office, Office of Space Access and Technology, National Aeronautics and Space Administration (NASA), 1995.
- Olechowski, A.; Eppinger, S. D.; Joglekar, N. Technology readiness levels at 40: A study of state-of-the-art use, challenges, and opportunities. MIT Sloan School of Management, MIT Sloan School Working Paper 5127- 15, 2015.
- RDC Nº 200. Resolução da Diretoria Colegiada de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.
- Salazar, G.; Russi-Vigoya, M.N. Technology Readiness Level as the Foundation of Human Readiness Level. *Ergonomics in design*, p 25-29, 2021.
- Snowden, D.J.; Boone, M.E. 2007. A leader's framework for decision making. *Harvard Business Review* 85(11): 68-76, 149.