

# INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E ESTUDOS DE DESEMPENHO DE DISPOSITIVOS



## DA TEORIA À PRÁTICA

SESSÕES DE  
FORMAÇÃO

Uma iniciativa

AICIB

AGÊNCIA DE  
INVESTIGAÇÃO  
CLÍNICA  
E INOVAÇÃO  
BIOMÉDICA

Em parceria com

NOVA  
MEDICAL SCHOOL

Infarmed  
Autoridade Nacional de Medicamentos  
e Produtos de Saúde, I.P.

ceic  
Comissão de Ética para a Investigação Clínica  
Nacional (Ethical Committee for Clinical Research)

apomed  
Associação Portuguesa  
de Inovação e  
Tecnologia para a Saúde  
Technologies for the Health

# Investigação Clínica e Estudos de Desempenho de Dispositivos – Da teoria à Prática

Mónica Bogas/ Margarida Santana  
Roche Farmacêutica Química, Lda



# Roche at a glance

Quem somos, o que fazemos

127 years  
founded in Basel in  
1896



One of the largest  
majority **family-  
owned** companies  
worldwide



~60 billion+ EUR in  
Roche Group sales in 2023



#1 in healthcare  
R&D investment with  
+14 billion EUR in 2023



>22 million people  
treated with our  
medicines in 2023



Multiple Roche  
medicines &  
diagnostics  
on the WHO List of  
Essential Medicines & Tests

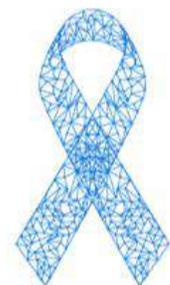
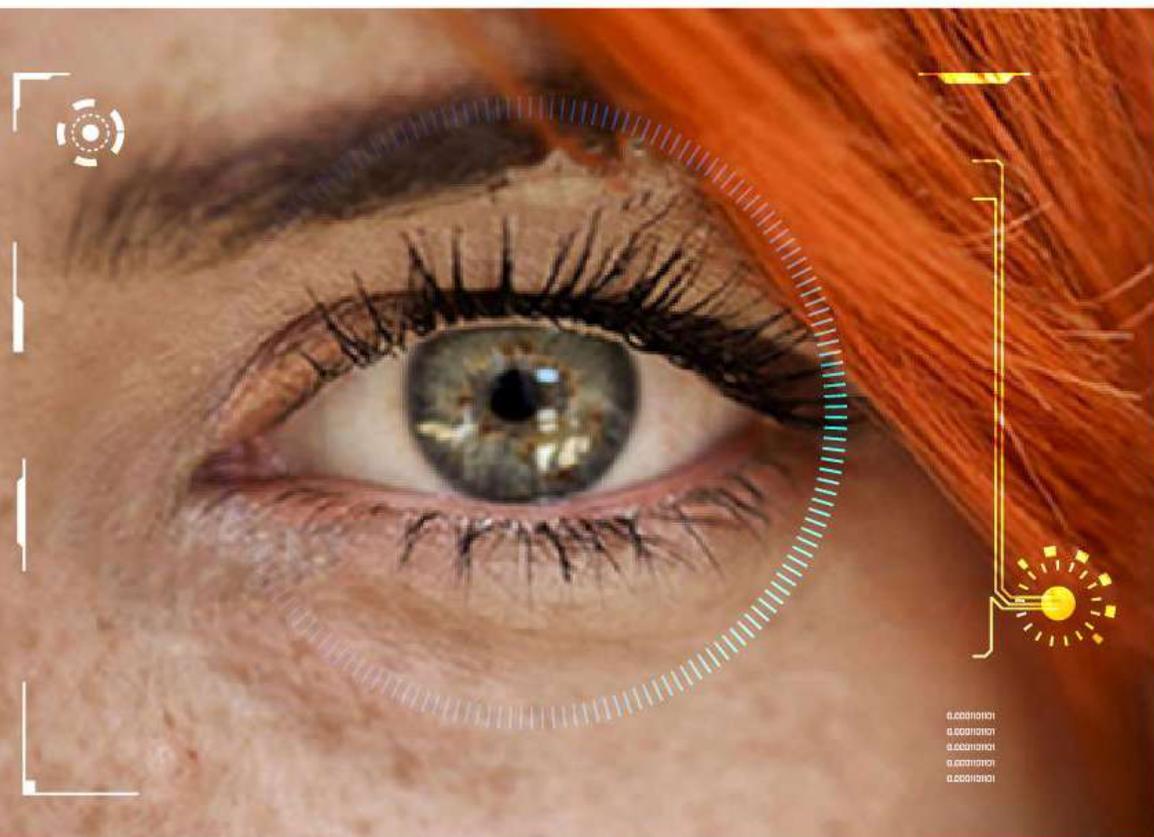


103,000+ dedicated  
employees worldwide



29 billion tests  
conducted with our  
Diagnostics products  
in 2023

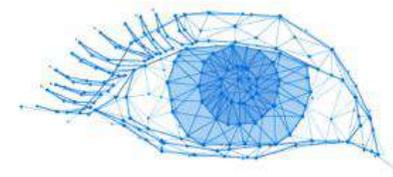
# Roche Pipeline áreas de foco em Portugal



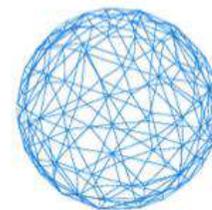
ONCOLOGY



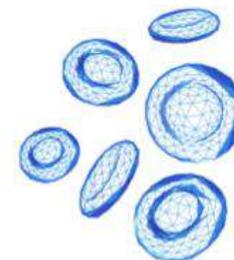
NEUROSCIENCE



OPHTHALMOLOGY



IMMUNOLOGY



HEMATOLOGY



RARE DISEASES

**Medicina Personalizada**

# Criamos valor sustentável em Portugal



**€ 15 M** In PORTUGAL  
R&D INVESTMENT 2022



## R&D

- ~ **60** Ensaios Clínicos ativos
- + **500** Profissionais de Saúde
- + **400** Doentes a participar
- 25** Instituições de Saúde
- 15** Áreas Terapêuticas
- +**20** Medicamentos experimentais

Monitoring

Detection

Prevention

Diagnosis

Therapy

# Personalised healthcare at Roche



Evolving synergies across Pharma and Diagnostics



Past

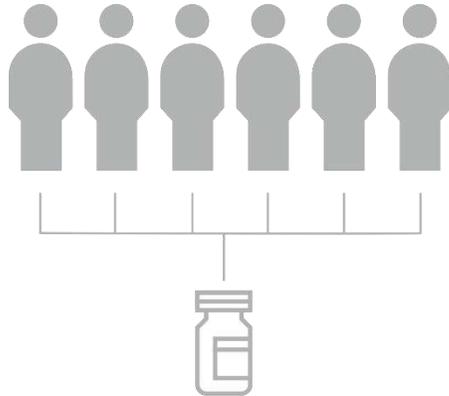
Present

Future

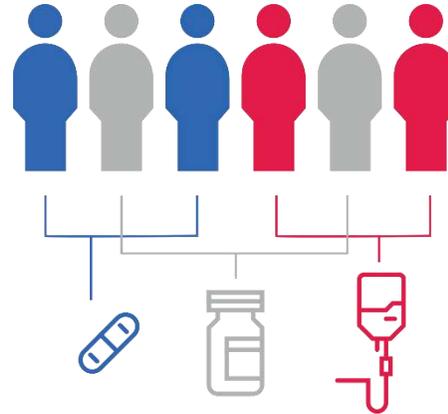
Companion diagnostics

Meaningful data and advanced analytics

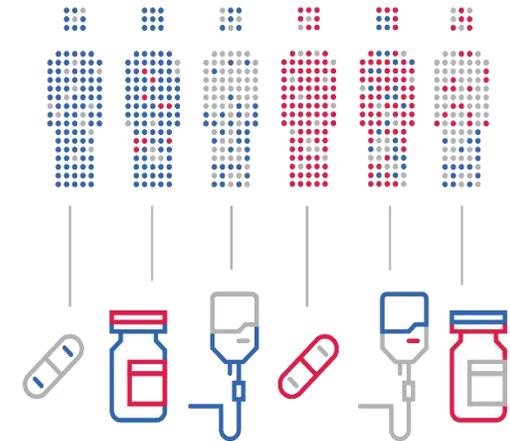
“One size fits all” drugs



Targeted medicines



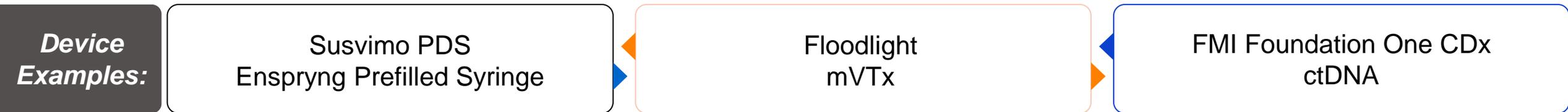
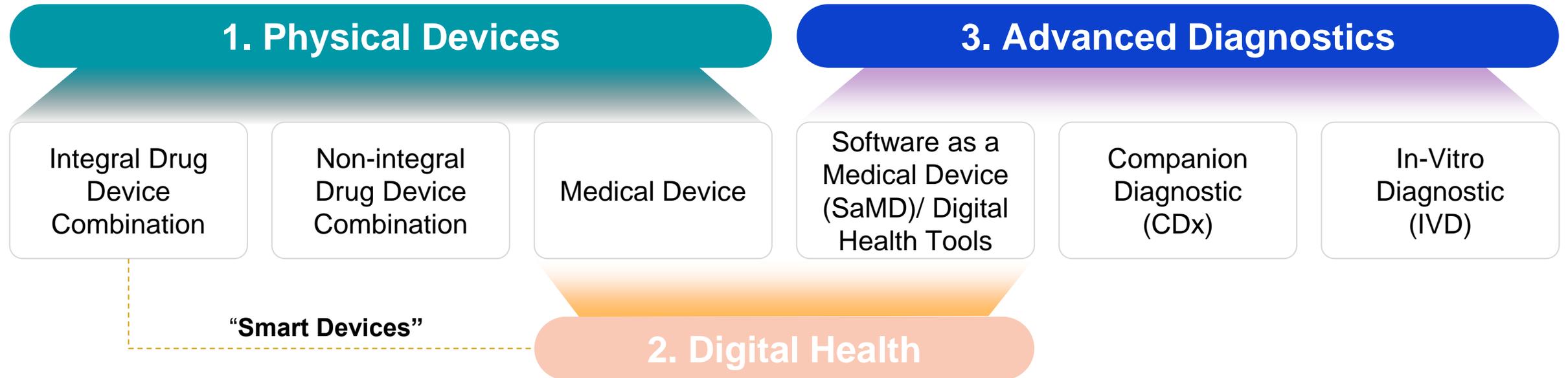
Individualised treatments



Smarter, more efficient R&D ; Improved access and truly personalised care

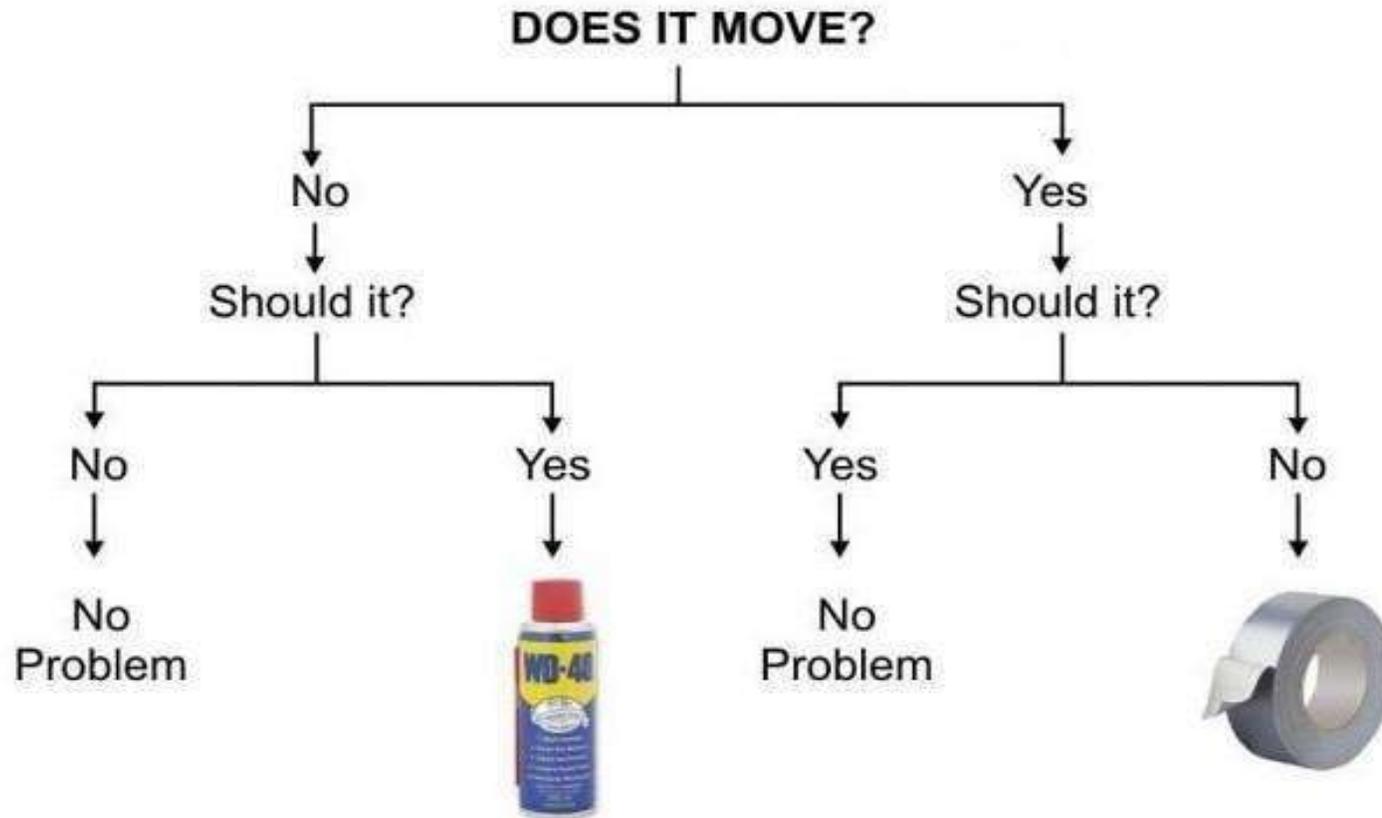
# >120 Devices Are Used by Pharma in Integrated Solutions

*Medical devices can be broken down into three main categories:*



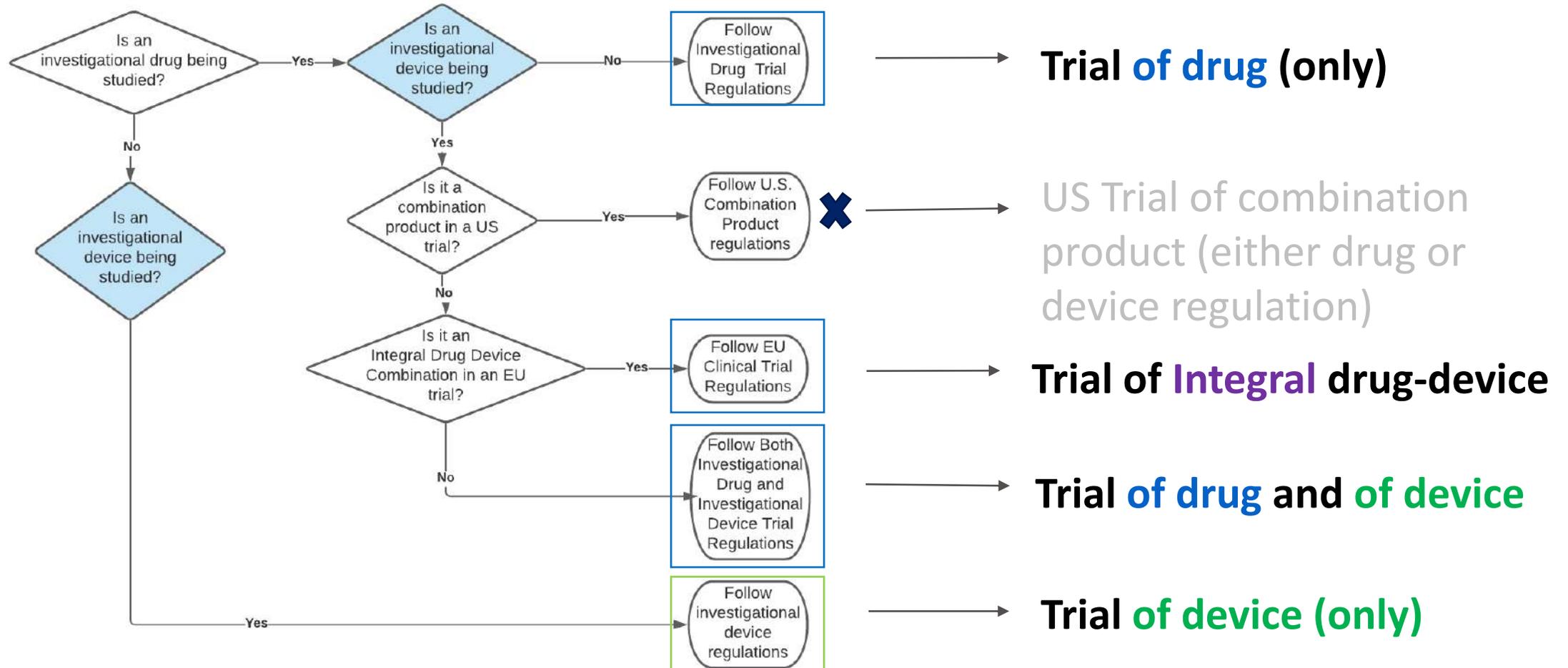
\*Number sources: [PTR Global Device Development Portfolio Summary](#), PDR Tracker @ [Digital Health Line of Sight](#).

# Engineering Flowchart



# Drug/ Device Studies

## What regulations apply



# From...

**From:** not realizing you need a device trial until you are almost ready to start, and then having to wait for Device Trial to get set up; after most of the important device selection decisions are made, and much documentation is reverse engineered.

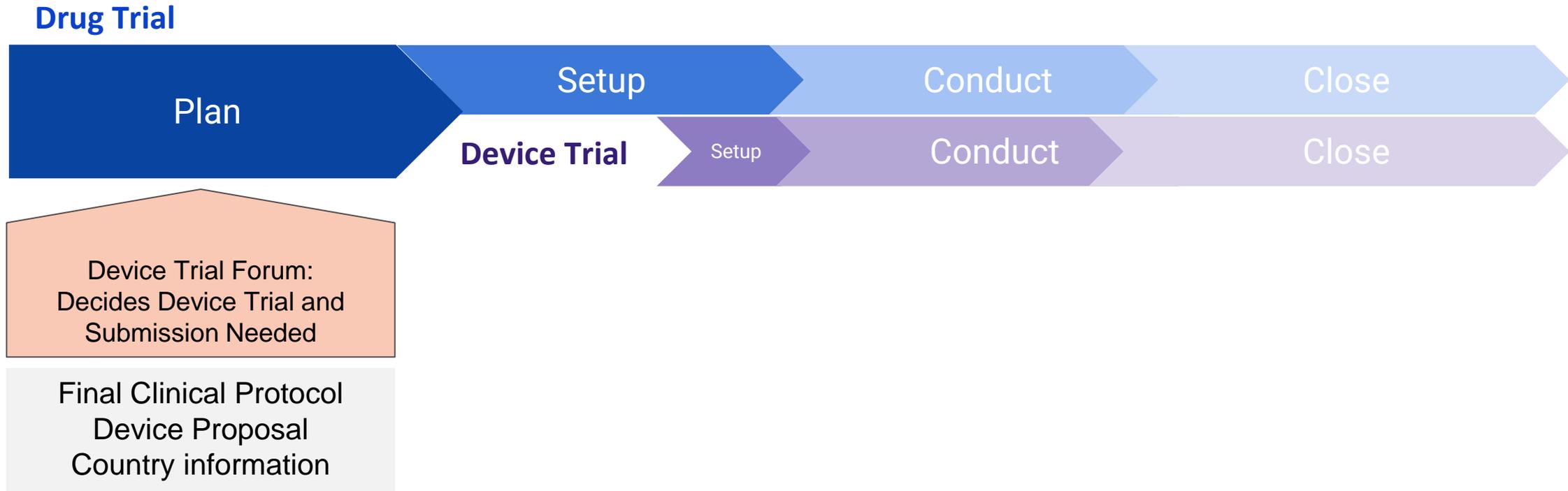
## Drug Trial



## Device Trial



# From... to Shift: **Now**



**To:** Parallel planning processes allow optimal device selection, efficient information flow and trial setup

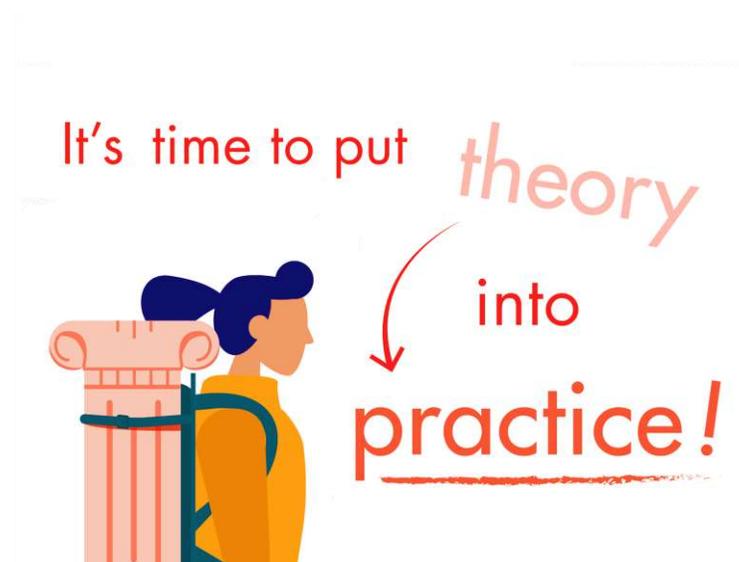
# Ready – Set - Go

---

*1. What Regulations Apply? Do I need a submission?*

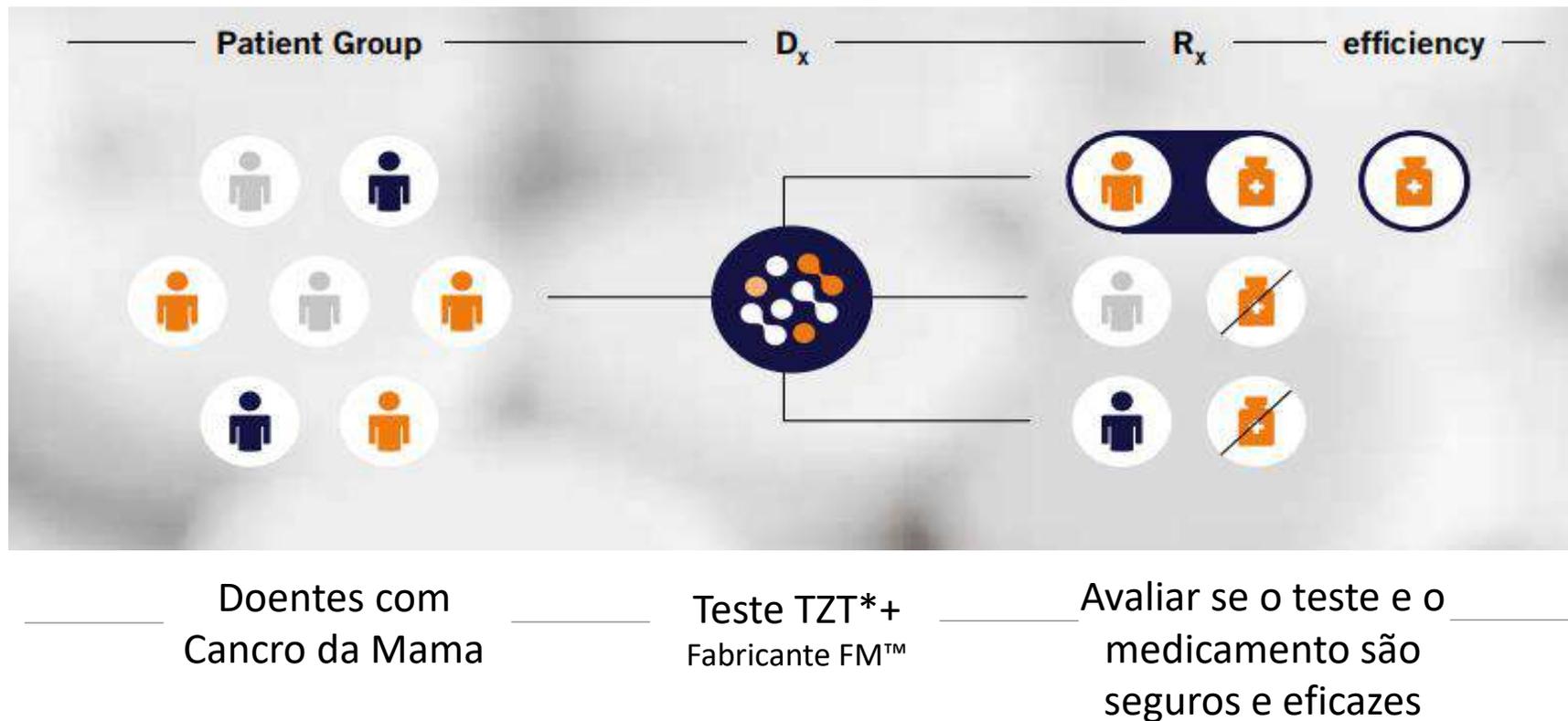
*2. Is it an investigational device?*

*3. Do we have knowledgeable resources?*



# Ensaio Roche - Protocolo CO44657

## 1ª oportunidade de pôr em prática



\*Exemplo fictício para ilustração

# Quizz

---

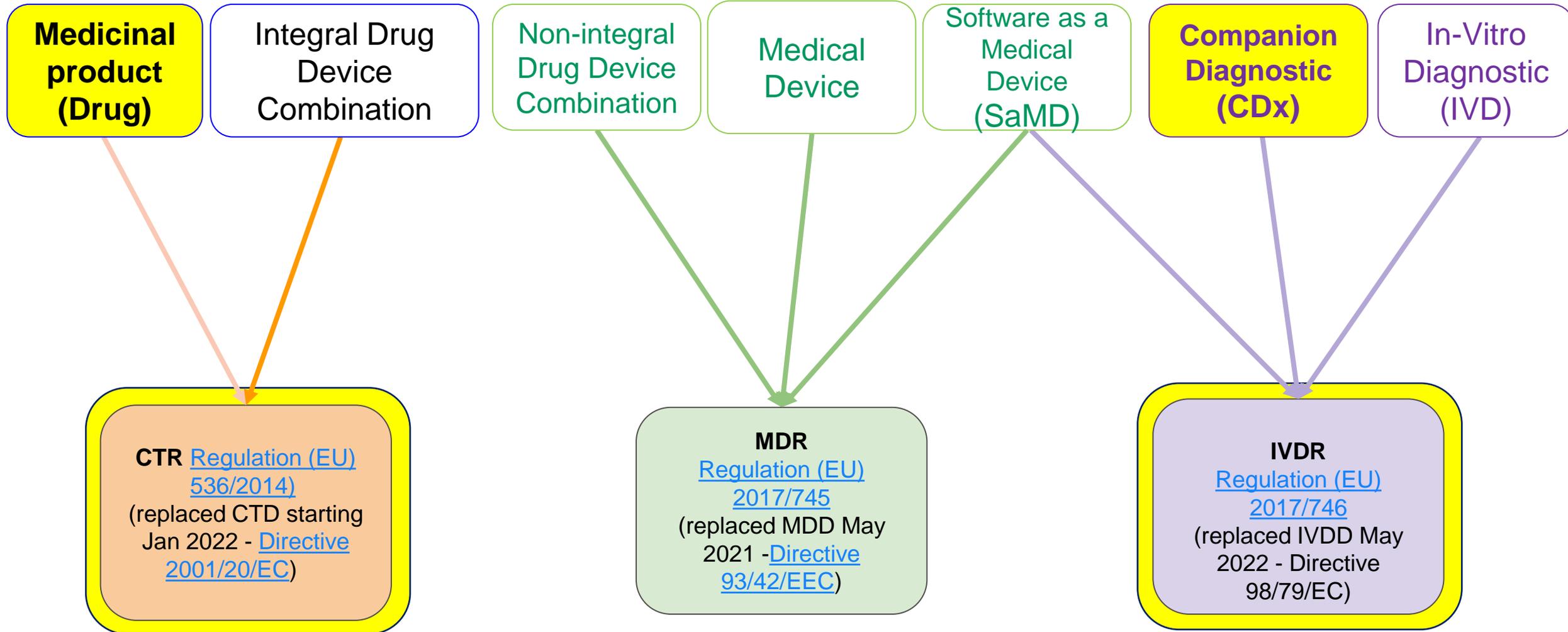
**Tendo como base este exemplo de investigação, devemos considerar que estamos perante:**

- A. Uma investigação de um produto de combinação integral medicamento-dispositivo (Integral Drug-Device Combination), devemos portanto seguir o previsto no CTR
- B. Uma investigação de um medicamento (Ensaio clínico) e de um teste de diagnóstico complementar (Companion Diagnostic), devemos portanto seguir o previsto no CTR e no IVDR

# Medical Device Clinical Trials



## What regulations apply

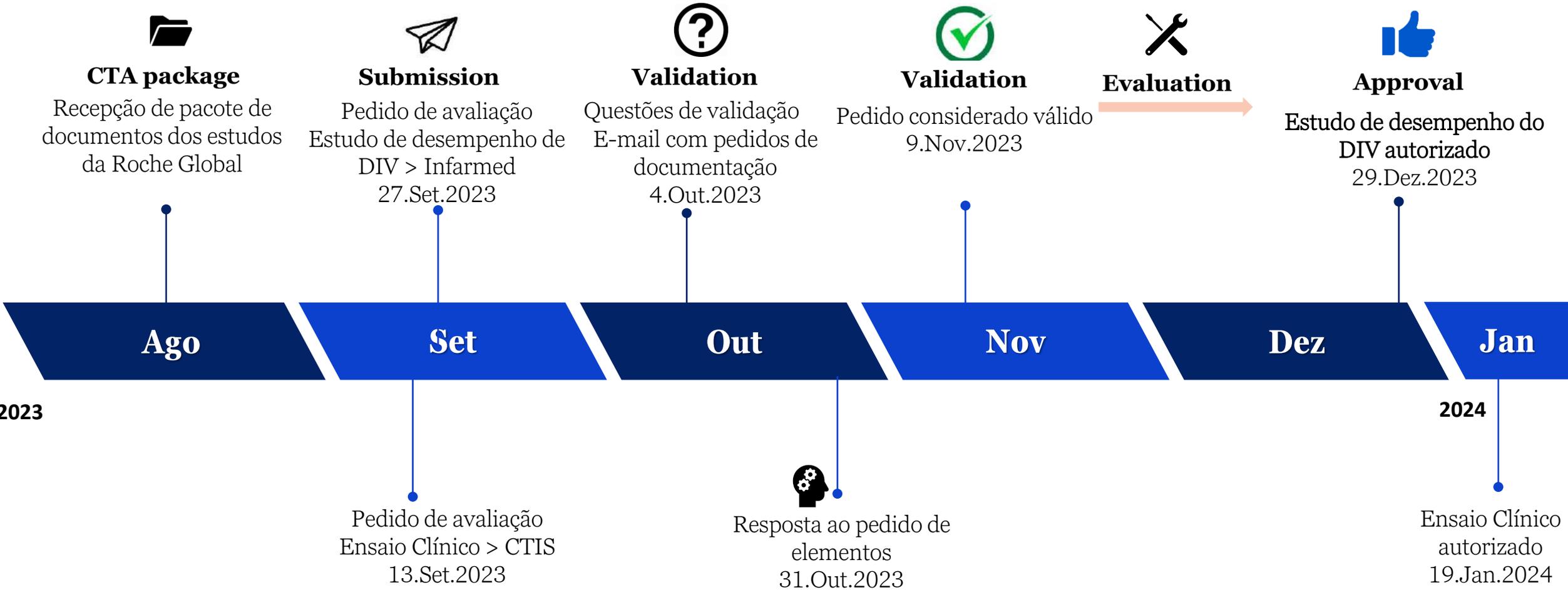


O que não constar nestes regulamentos => utilizar Lei de investigação clínica

# Submissão em paralelo “Trial of drug and of device”



# Cronograma: Submissão > Avaliação > Aprovação



# Submissão inicial – pedido de avaliação de estudo



Initial submission

IVDR package

27 Sept 2023

DOCUMENTAÇÃO PARA SUBMISSÃO  
Investigações clínicas de dispositivos ao abrigo do Regulamento (UE) 2017/745



A PREENCHER PELOS SERVIÇOS			
DATA ENTRADA:	Clique ou toque para introduzir uma data.	ID SISTEMA ELETRÓNICO (EUDAMED/RNEC)	Clique ou toque aqui para introduzir texto.
REF. INFARMED:	[Categoria]	REF. CEIC:	Clique ou toque aqui para introduzir texto.

A PREENCHER PELO REQUERENTE			
PROMOTOR/Sponsor:	Clique ou toque aqui para introduzir texto.		
NOME DO ESTUDO/Full title:	Clique ou toque aqui para introduzir texto.		
ACRÓNIMO/Code or Short Title:	[Assunto]	CIV-ID	se aplicável/ if applicable
CONTACTO EMAIL/Contact:	Clique ou toque aqui para introduzir texto.		
DISPOSITIVO(S) EXPERIMENTAL(AS)/ EXPERIMENTAL DEVICES	Clique ou toque aqui para introduzir texto.	CLASSE	Clique ou toque aqui para introduzir texto.

submetido	Documento Document	Versão/ data [DD-MM-YY] na submissão Version/Date At time of IVCA application
<b>0 - Gerais / General</b>		
<input type="checkbox"/>	<b>0.1 Carta de apresentação/ Cover letter</b> <input type="checkbox"/> Em português ou inglês <input type="checkbox"/> Nome ou firma e domicílio ou sede do fabricante de dispositivos médicos, ou seu mandatário, enquanto promotor <input type="checkbox"/> Código do "Plano de Investigação Clínica" <input type="checkbox"/> Título da Investigação Clínica <input type="checkbox"/> datada e assinada pelo requerente	
<input type="checkbox"/>	<b>0.2 Carta de representação/ Letter of authorization</b> <input type="checkbox"/> Em português ou inglês <input type="checkbox"/> Nome ou firma e sede social do promotor <input type="checkbox"/> Nome ou firma e sede social do representante <input type="checkbox"/> Contactos do promotor e representante <input type="checkbox"/> datada e assinada pelo promotor	
<input type="checkbox"/>	<b>0.3 Formulário do Pedido / Application form</b> Clinical investigation – application form under Medical Device Regulation ■ IVDCG_2021-B_annex1 devidamente preenchido ■ IVDCG_2021-B_annex2 (se aplicável) ■ IVDCG_2021-B_annex3 (se aplicável) ■ IVDCG_2021-B_annex4 (se aplicável)	
<input type="checkbox"/>	<b>0.4 Taxa/ Fees</b> ■ Guia de pagamento ■ Comprovativo de pagamento <b>Nota:</b> em alternativa, documento comprovativo da isenção do pagamento de taxas	

	Documentos
1	- Cover letter and List of Authorizations and Delegations - Formulário do pedido: Performance study - application/notification form under In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation (IVDR)
2	- Brochura do Investigador
3	- Plano de Estudo de Desempenho Clínico (CPSP)
4	- Sinopse do estudo de desempenho clínico
5	- Declaração do Fabricante (IVD) - Declaração a confirmar que o dispositivo em questão está conforme os requisitos gerais de segurança e desempenho
6	- Descrição das modalidades de cumprimento das regras aplicáveis em matéria de proteção e confidencialidade dos dados pessoais (included in main CPSP)
7	- Annexes to CPSP and Other applicable documents: Performance Evaluation Plan_PEP Annex I Investigator Signature Page - Included in main CPSP Annex II Clinical Study - Protocol - CO44657 Main study Annex III_ICFs Master Informed Consent Form for CO44657

• Email enviado para:  
[clinicalstudies.devices@infarmed.pt](mailto:clinicalstudies.devices@infarmed.pt)

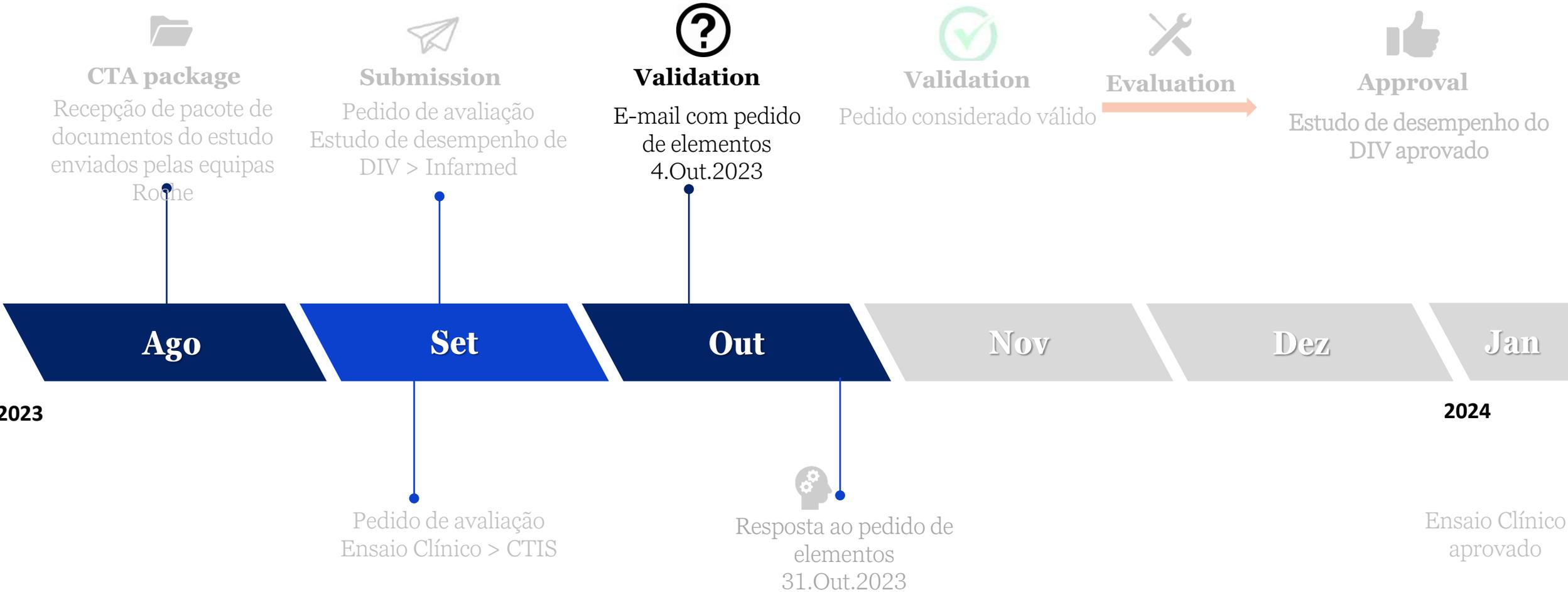
• Pedido de avaliação de acordo com o IVDR (EU) 2017/746

• Infarmed informado de que o Estudo de desempenho do DIV iria decorrer em paralelo com o ensaio clínico com medicamento já submetido em CTIS a13/Set/ 2023, with the EU CT Number 2023-123456

• Estudos conduzidos em vários países

• Cover letter, baseada na [lista de verificação](#) disponibilizada pelas autoridades

# Cronograma: Submissão > Avaliação > Aprovação



# Cronograma: Submissão > Avaliação > Aprovação



## CTA package

Recepção de pacote de documentos do estudo enviados pelas equipas Roche



## Submission

Pedido de avaliação Estudo de desempenho de DIV > Infarmed



## Validation

E-mail com pedido de elementos 4.Out.2023

Ago

Set

Out

2023

Pedido de avaliação Ensaio Clínico > CTIS

### Email associando pedidos do Infarmed e da CEIC

- Pedido de documentação referida no Anexo XIV e secção 2 e 3 Anexo XIII relativa ao IVDR
- O pacote de submissão deve ser específico

#### INFARMED:

- Envio do **formulário** na versão em vigor devidamente preenchido
- **Racional p/ utilizar dispositivo** para estudo de desempenho
- **Rotulagem e folheto** de instruções em português
- **Análise da relação benefício-risco e Gestão de risco**
- Plano de acompanhamento do desempenho pós-comercialização (**Plano ADPC**)

#### CEIC:

- **Documentos do estudo** de desempenho (ex. CI para o doente)
- **Modalidades de recrutamento** e materiais de divulgação
- **Adequação do(s) centro(s) de investigação** e da(s) equipa(s) de investigação
- Descrição sucinta do **acordo** entre o promotor e o(s) centro(s)
- **Avaliação ético-científica** pelo investigador coordenador
- **Seguro**

# Cronograma: Submissão > Avaliação > Aprovação



## CTA package

Recepção de pacote de documentos do estudo enviados pelas equipas Roche



## Submission

Pedido de avaliação Estudo de desempenho de DIV > Infarmed



## Validation

E-mail com pedido de elementos 4.Out.2023



## Validation

Pedido considerado válido



## Evaluation



## Approval

Estudo de desempenho do DIV aprovado

Ago

Set

Out

Nov

Dez

Jan

2023

2024

Pedido de avaliação Ensaio Clínico > CTIS

=> pedido de prorrogação do prazo de resposta  
Resposta ao pedido de elementos  
31.Out.2023

Ensaio Clínico aprovado

# Quizz

---

O que aconteceu a seguir?

- A. O Infarmed não aceitou o pedido de prorrogação do prazo de resposta, uma vez que o prazo máximo já tinha sido ultrapassado para o promotor apresentar as suas observações e completar o pedido.
- B. O Infarmed aceitou o pedido de prorrogação do prazo de resposta.

# Quizz

O que aconteceu a seguir?

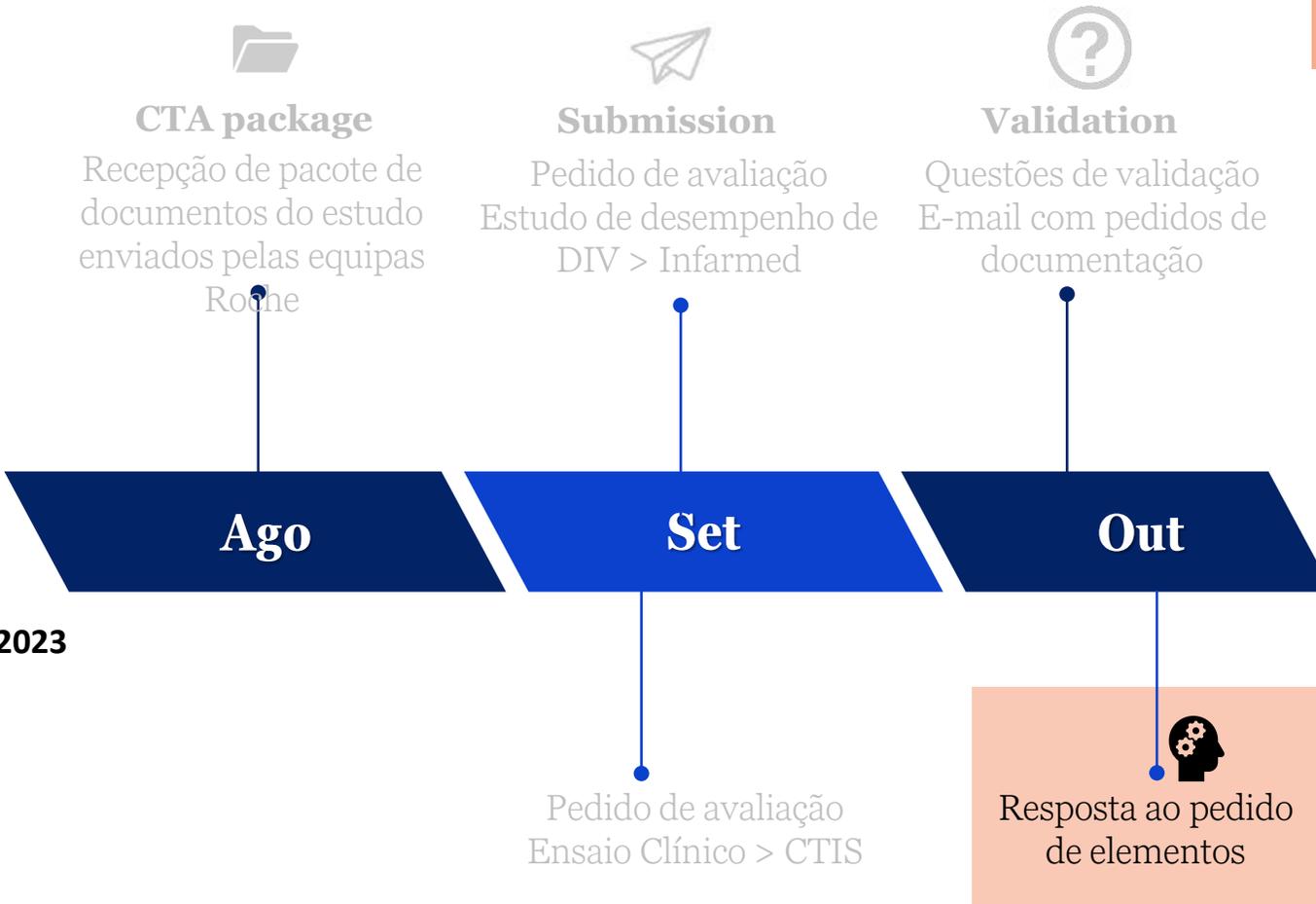
- A. O Infarmed não aceitou o pedido de prorrogação do prazo de resposta, uma vez que o prazo máximo já tinha sido ultrapassado para o promotor apresentar as suas observações e completar o pedido.

**Se o pedido não está completo, o Infarmed informa o promotor e estabelece um prazo máximo de 10 dias para que o promotor apresente as suas observações ou complete o pedido. O Infarmed pode prorrogar este prazo por um período máximo de 20 dias.**

- B. O Infarmed aceitou o pedido de prorrogação do prazo de resposta.

**Ao todo o promotor tem um prazo máximo de 10 dias para completar o pedido e pode prorrogar este prazo por um período máximo de 20 dias, se for necessário.**

# Cronograma: Submissão > Avaliação > Aprovação



## Resposta ao pedido de elementos

Após pedido de prorrogação para responder, respondemos ao solicitado

- Incorporámos o **nº do estudo de desempenho** e dados que se adequassem ao mesmo em toda a documentação: contratos, declarações, seguro, etc
- Solicitámos e assegurámos a elaboração de um **Plano de ADPC\***
- Enviámos informação sobre todos os **investigadores** no processo, com CVs (incluindo os responsáveis pela análise e resultados das amostras fora de Portugal)
- **Avaliação ético-científica** pela IP (fora de Portugal)
- Optámos por **CI conjunto**: CI atualizado para incorporar redação sobre aspetos relacionados com o IVD, Título e número do estudo na primeira página, rodapé atualizado referente a ambos os estudos + na página de assinatura, acrescentada info sobre os objetivos do estudo de desempenho e procedimentos, info sobre mecanismos de avaliação do estudo de desempenho (HA+EC). Descrição dos procedimentos de colheita e armazenamento das amostras (mencionando o local de envio), identificando quais serão utilizadas no estudo de desempenho do IVD. Riscos e consequências da participação no estudo de desempenho. Esclarecimento sobre as implicações na rejeição em consentir qualquer um dos estudos que implicaria a não participação em ambos

# Quizz

---

O que aconteceu a seguir?

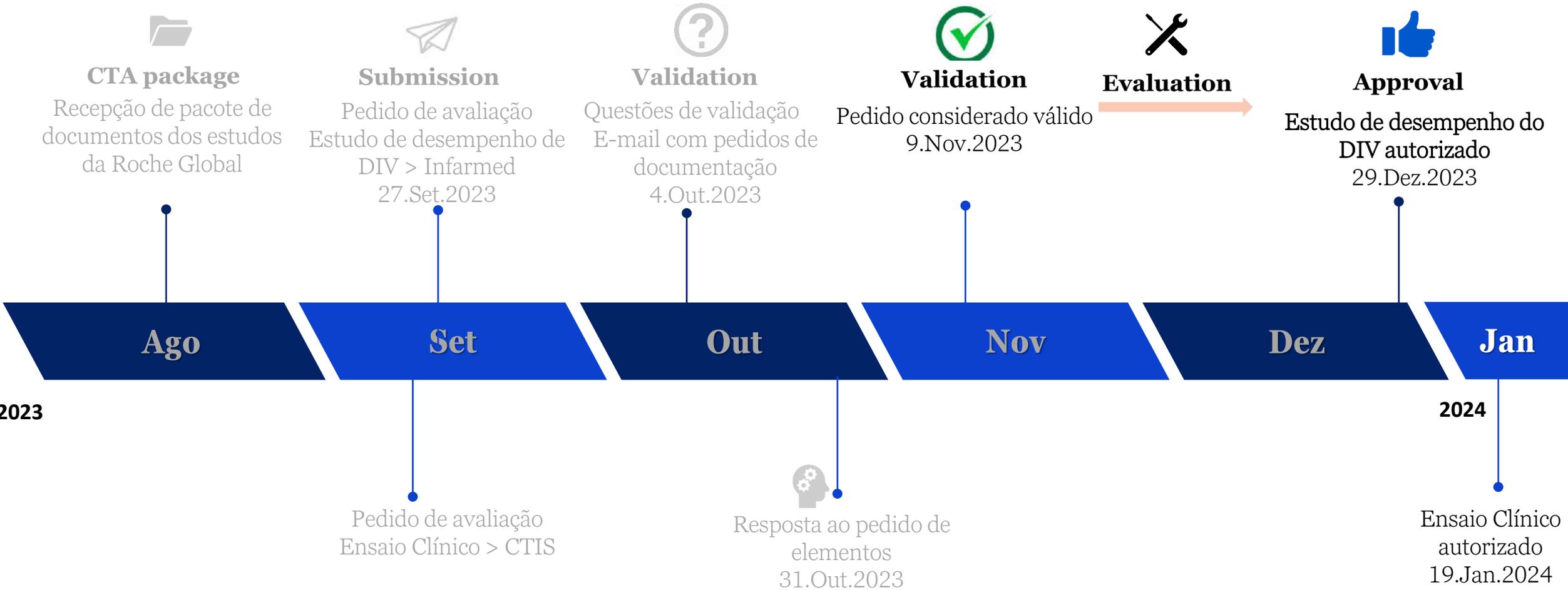
- A. Houve validação do pedido mas o Infarmed solicitou ao promotor informações complementares durante o periodo de avaliação.
- B. O Infarmed autorizou o estudo de desempenho do dispositivo dentro do periodo previsto.

# Quizz

O que aconteceu a seguir?

- A. Houve validação do pedido mas o Infarmed solicitou ao promotor informações complementares durante o periodo de avaliação. **Pode acontecer, mas não foi necessário.**
- B. O Infarmed autorizou o estudo de desempenho do dispositivo dentro do periodo previsto.  
**Sim, o Infarmed notifica o promotor da autorização no prazo de 45 dias a contar da data de validação do pedido e pode prorrogar este prazo por um período complementar de 20 dias, a fim de consultar peritos.**

# Cronograma: Submissão > Avaliação > Aprovação



# Lessons learned

- Primeiro submissão de estudo que envolvia a investigação de um medicamento e de um dispositivo
- Comunicação, flexibilidade e disponibilidade do Infarmed – espírito de aprendizagem
- Formulário pdf editável “Performance study - application/notification form” mas contem várias erros
- Necessário “dossier” com documentação específica para estudo de desempenho segundo IVDR (no início submetemos documentação do EC)
- Toda a documentação tem de englobar ambos os estudos
- Deve ter-se em conta todo o ciclo de vida do estudo e fluxo do ivd – tudo fará parte da avaliação

## Desafios principais

Nem todos os países, por agora, estão a interpretar a documentação necessária da mesma forma

Tempo de preparação/ prorrogação

- Plano de acompanhamento do desempenho pós-comercialização ADPC
- CIs – pode haver dificuldade em ter os Cis aprovados em ambas as submissões, ou seja, cada vez q fazemos uma alteração teremos de submeter para os 2 estudos
- Avaliação ética-científica

Doing now what patients need next