2º Encontro Nacional de Investigação Clínica & Inovação Biomédica

Workshop 1

Universidade de Coimbra, 23 de maio de 2023

















Balanço do início da aplicação do regulamento de ensaios clínicos / CTIS

Perspetiva Regulamentar Joel Passarinho (INFARMED)

Perspetiva Ética Maria Alexandra Ribeiro *(CEIC)*

Perspetiva de Centro de Investigação e de CRO Cristina Lopes (Blueclinical)

Perspetiva do Promotor da Indústria Farmacêutica Elsa Branco (APIFARMA)

2º Encontro Nacional de Investigação Clínica & Inovação Biomédica Universidade de Coimbra, 23 de maio de 2023

















O Balanço da aplicação do novo CTR/CTIS

> 1 ano de aplicação; 3 meses em pleno para novos EC



- Ambiente atraente e favorável para a realização de EC
- Elevados padrões de transparência e segurança para os participantes
- harmonização dos processos de avaliação e supervisão



- ✓ oportunidade de sincronização da submissão
- √ através de uma única plataforma
- ✓ eficiência da realização de EC multinacionais
- ✓ promover a inovação e a investigação na EU
- √ facilitar a realização de EC multi-EMs-EU / EEE
- ✓ partilha de informações
- √ tomada de decisões coordenadas
- ✓ transparência da informação



Clinical Trials in the European Union - EMA (euclinicaltrials.eu)

















Balanço do início da aplicação do Regulamento de Ensaios Clínicos / CTIS

> Perspetiva Regulamentar Joel Passarinho Diretor da Unidade de Ensaios Clínicos Direção de Avaliação de Medicamentos INFARMED, I.P.

2º Encontro Nacional de Investigação Clínica & Inovação Biomédica Universidade de Coimbra, 23 de maio de 2023



















2º ENCONTRO NACIONAL DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E INOVAÇÃO BIOMÉDICA

Balanço da aplicação do regulamento ensaios clínicos/CTIS

Perspetiva regulamentar

Joel Passarinho
INFARMED, IP
Direção de Avaliação de Medicamentos – Unidade de Ensaios Clínicos

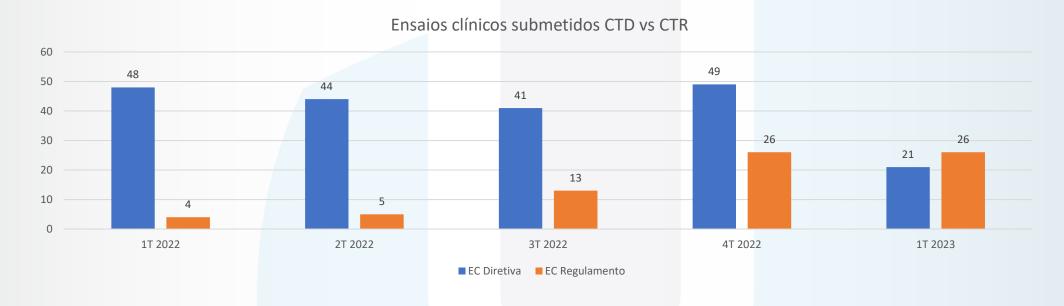
23 de maio de 2023





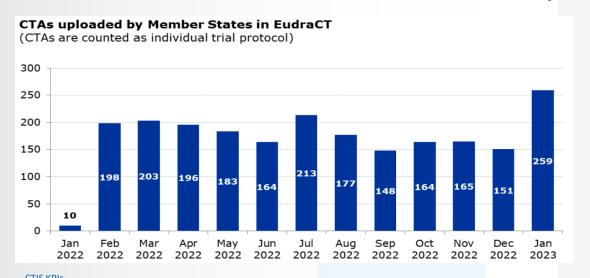


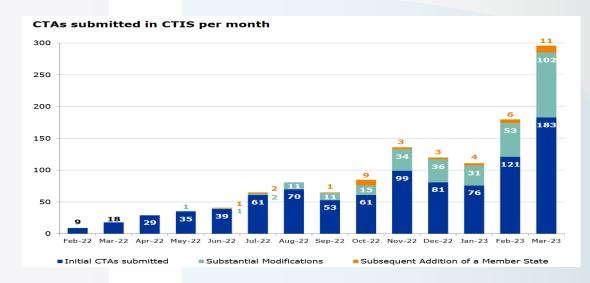
Regulamento Europeu Ensaios Clínicos – Implementação Portugal Dados estatísticos - Portugal



- ✓ 230 ECs submetidos 2022 crescimento de 30% face a 2021
- √ 1T2023 Número de ECs submetidos em Portugal em linha com os 1T 2T e 3T2022
- ✓ Todas as decisões de processos ao abrigo do Regulamento cumprem com o prazo legal
- ✓ No final de 2022 PT nos 10 primeiros lugares a nível internacional enquanto EMR A PROTEGER A SUA SAÚDE

Regulamento Europeu Ensaios Clínicos – Implementação Portugal Dados estatísticos - União Europeia





CTIS KPIs

28 março - 03abril

CTA Submissions



Newsflash

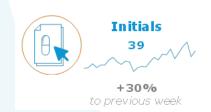
04 abril - 11 abril

CTA Submissions



12 abril - 17 abril

CTA Submissions



18 abril - 24 abril

CTA Submissions



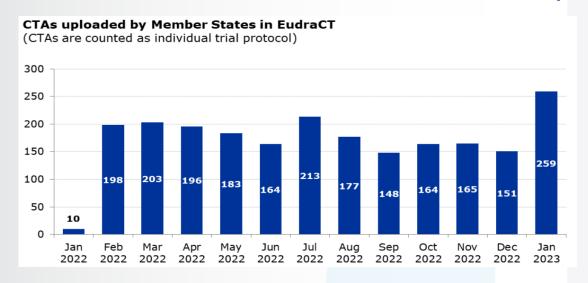
25 abril - 1 maio

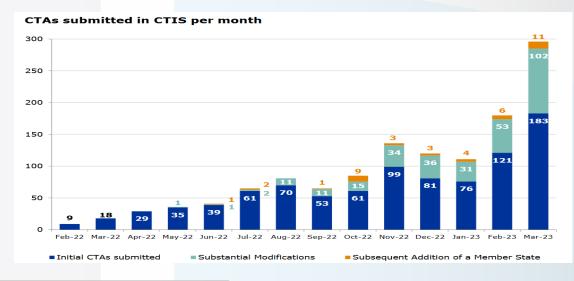
CTA Submissions

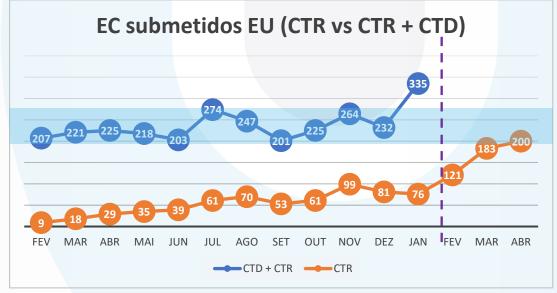




Regulamento Europeu Ensaios Clínicos – Implementação Portugal Dados estatísticos - União Europeia

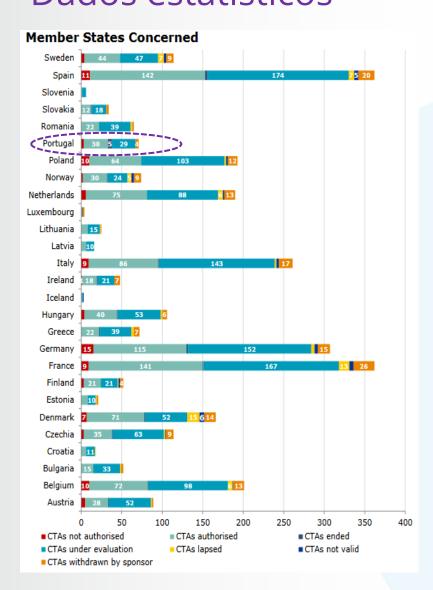


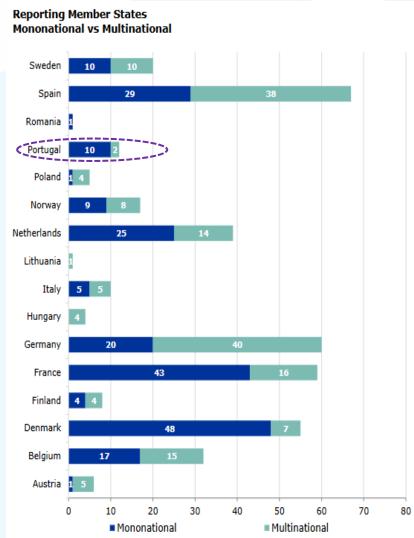






Regulamento Europeu Ensaios Clínicos – Implementação Portugal Dados estatísticos





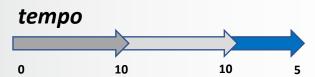
Até 31 março 2023 PT:

- 11º EM nº ECs autorizados
- 13º EM № ECs submetidos

- 7 º EMR ECs Mononacionais
- 14º EMR ECs Multinacionais



Regulamento Europeu Ensaios Clínicos – Implementação Portugal Articulação INFARMED, IP - CEIC



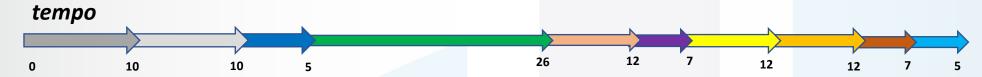


- ✓ Validação única: parte I Infarmed parte II CEIC
 - ✓ Infarmed consolida as considerações de todos os EMs se aplicável envio RFI promotor
 - ✓ Respostas ao RFI verificadas por cada uma das entidades sendo que as considerações especificas de cada EM são validadas pelo próprio EM.

PROTEGER A SUA SAÚDE

✓ Infarmed conclui a fase de validação.

Regulamento Europeu Ensaios Clínicos – Implementação Portugal Articulação INFARMED, IP - CEIC



- ✓ Avaliação parte I Responsabilidade partilhada Infarmed CEIC
 - ✓ INFARMED e CEIC celebraram memorando de entendimento sobre a avaliação da parte I
 - ✓ Considerações colocadas por Portugal integram posição INFARMED e posição CEIC
 - ✓ INFARMED e CEIC avaliam as respostas às questões que cada um colocou
 - ✓ INFARMED consolida a avaliação de todos os EMs e articula com a CEIC caso necessário
 - ✓ Quer na fase de colocação de questões quer na fase de avaliação INFARMED e CEIC podem reunir para alinhamento de posição PT
 - ✓ INFARMED partilha relatório de avaliação no CTIS e conclui a avaliação da parte I
- ✓ Avaliação parte II Exclusiva responsabilidade da CEIC



Regulamento Europeu Ensaios Clínicos – Implementação Portugal Sistema Europeu



CTAG

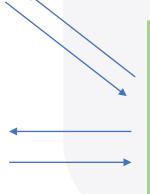
- Assiste Comissão Europeia no acompanhamento da implementação eficiente CTR
- Representação EM por ponto de contacto único INFARMED, IP

CTEG

 Fórum de discussão de questões técnicas regulamentares de ECs e apoia o CTAG na implementação do CTR

EMs contam com 2 membros:

- Representante NCA
- Representante CE



CTCG

- O CTCG é um grupo de trabalho dos HMA
- Trabalha para î atratividade da UE para aumentar na realização de EC por meio da harmonização e otimização do ambiente regulamentar Desenvolvimento de documentos Boas Práticas, Q&A
- Representação NCA

ACT EU - composto por 10 Priority Actions para acelerar o desenvolvimento de ensaios clínicos na EU



Regulamento Europeu Ensaios Clínicos – Implementação Portugal Monitorização implementação CE

- ✓ Conclusões/ações questionário CE/EMA/HMA no período 18 de julho a 09 setembro 2022
- ✓ Objetivo principal: Quais os obstáculos à implementação do CTR ??

Tipologia dos problemas detetados	Entidade/Grupo de trabalho para agilizar resolução	Ações em curso/ realizadas	
Funcionalidades CTIS	EMA com consulta aos EMs para estabelecimento de prioridades	 Estabelecimento de prioridades/resolução de problemas major no CTIS Atualizações ao CTIS tem acontecido com frequência – e vão continuar durante 2023 e 2024 EMA realiza com frequência webinars dirigidos a formação de Promotores e acolher problemas detetados 	
Falta de harmonização requisitos entre EMs/ requistos nacionais adicionais	CTCG e monitorização CE	 CTCG assessor round table - reuniões semanais CTCG Resolução harmonizada de problemas/questões emergentes Resolução de questões identificadas ao longo da semana Reuniões temáticas - Clínica/qualidade/pré-clínica e comissões de ética Desenvolvimento de BP sobre transição e proposta de adaptação de Q&A Best practice guide naming of documents in CTIS 	
Problemas relacionados com o próprio CTR	CTAG para adoção de orientações com consulta ao CTEG (representação de Comissões de ética e Autoridades nacionais)	 Q&A anexo III – links para lista de requisitos nacionais parte II Q&A on the protection of Commercially Confidential Information and Personal Data while using CTIS Quick Guide - Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014 in practice 	

Regulamento Europeu Ensaios Clínicos – Implementação Portugal Pontos fortes/ pontos a melhorar

- ✓ Articulação INFARMED, IP CEIC Comissão de ética única
- ✓ Documentos solicitados em alinhamento com previsto no CTR
- ✓ Quem faz o quê ? Alinhamento prévio perfil utilizador/colaborador no CTIS
- ✓ Proximidade EMs p. ex. reuniões semanais "CTCG assessor round table"
- ✓ Divulgação informação relevante no site INFARMED e Redes sociais 5º EMs efetivo na divulgação CTIS/CTR
- ✓ Participação Europeia na ACT EU & duas Joint Actions "SAFE CT" e "CT CURE"
- ✓ Impacto positivo no primeiro trimestre de 2023 todas decisões CTR dentro do prazo + decisão sobre 2/3 do total de ensaios clínicos LIC
- ✓ Aumentar participação de PT enquanto EMR em ensaios clínicos multinacionais
- √ Tempos de aprovação de ensaios clínicos mononacionais
- ✓ Contribuir para a evolução diária do CTIS de modo a atingir os níveis de eficiência pretendidos
- ✓ Contribuir para maior integração das comissões de ética e melhorar o alinhamento multinacional
- ✓ Manter foco em potenciais pontos comuns limitantes do sistema e atuar com medidas universais para toda a UE



WWW.infarmed.pt

https://twitter.com/INFARMED IP

http://www.linkedin.com/company/infarmed

Obrigado! ensaios.clínicos@infarmed.pt



Balanço do início da aplicação do Regulamento de Ensaios Clínicos / CTIS

> Perspetiva Ética Maria Alexandra Ribeiro Presidente da CEIC

2º Encontro Nacional de Investigação Clínica & Inovação Biomédica Universidade de Coimbra, 23 de maio de 2023



















Balanço do Inicio da Aplicação do REC/CTIS

- Perspetiva da CEIC

Maria Alexandra Ribeiro

Coimbra, 23 de maio, 2023

Articulação em PT e na Europa

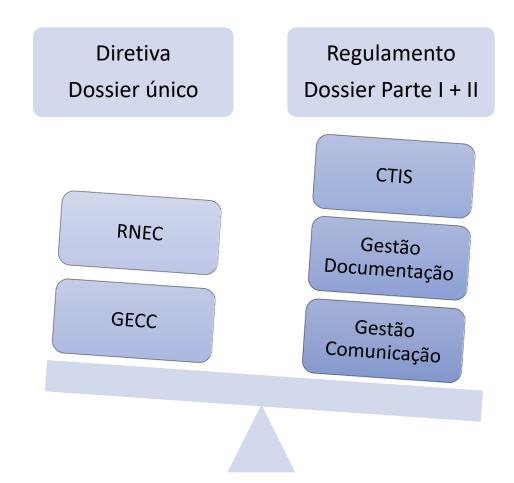
- Dossiê Parte I → Articulação CEIC INFARMED, I. P. → EMC
 - Validação nacional → INFARMED, I. P.
 - *Verificação* da Classificação "mínima intervenção" → CEIC
 - Avaliação → Conjunta
- Dossiê Parte II → Validação e avaliação CEIC

Decisão nacional (aprovação) EC depende de parecer favorável CEIC
 + autorização INFARMED, I.P.



Impacto na CEIC

- Submissão e Validação -
 - Avaliação -
 - Decisão -





Avaliação e Decisão — Parte I desde submissão (dia 0) à decisão (dia 76)

- EMR elabora DAR (*Draft Assessment Report*) → EMC
- EMC avaliam EC → completam DAR → EMR consolida considerações → submissão RFI (Request for information)
- Promotor responde ao RFI → EMR + EMC avaliam respostas e comunicam "decisão"
- EMR elabora FAR (Final Assessment Report) → Conclusão Parte I
- A conclusão do EMR é a conclusão do EMC
 - → EMC pode discordar da conclusão do EMR quanto à Parte I do relatório de avaliação, unicamente por 3 motivos estabelecidos no Regulamento.



Avaliação e Decisão — Parte II desde submissão (dia 0) à decisão (dia 76)

- EMC avalia o pedido em conformidade com requisitos nacionais
- EMC elabora relatório de avaliação → submete RFI no CTIS
 - > em teoria vários RFI; na prática pode não haver tempo.....
- EMC emite conclusão parte II
 - ! Não é possível fazer aprovação parcial de documentos (ex: materiais de divulgação), investigadores ou de centros;
 - ! Emissão de pareceres com condições está limitada
 - ✓ GRANDE desafio para CEIC e promotores



1 ano de experiência – Que Desafios ?



- Avaliação ética e científica feita em separado e desfasada no tempo
 - → Prazos não sobreponíveis → Modificações parte I com impacto parte II
- Conjugação dos tempos curtos e aprovação tácita com a missão CEIC
- Articulação entre AC e CE Parte I
 - ↑ com INFARMED, I.P. ; ↓ com alguns EMR *eliminação* de questões C. de Ética
- Previsibilidade dos tempos e das etapas seguintes com funcionamento Plenário CEIC
- Gestão processos mais complexa e demorada
 - Categorias de submissões: pedido inicial, AS, adição EM, transição e EC accelerated
 - Atuação de PT: EMR ou EMC
 - Comunicação com peritos mais complexa várias etapas tarefas e sub-tarefas
- Avaliação parte II
 - Qualidade das submissões e cumprimento *instruções* pelos Promotores (ex: nomenclatura dos documentos; FCI); quase (total) ausência do uso dos *Templates*
 - Natureza do parecer ético → Discriminar questões não resolvidas: *minor* vs *major*
- Manter padrões éticos e científicos nacionais, simplificando procedimentos e exigências.



1 ano de experiência – Que Prioridades e Melhorias?



- Correção de todos os bugs críticos do CTIS
- Maior Divulgação dos requisitos nacionais para TODOS EMC
 - Disponibilizar requisitos nacionais para parte II num único local
- Melhorar a harmonização dos requisitos parte II a nível das Comissões de Ética
- Explorar possibilidade de processos menos rígidos para submissão de AS
- Melhor coordenação dos Estados Membros (AC+ CE) para avaliação de EC
 - → Vários grupos em trabalho conjunto e articulado COM e EMA
 - CTEG Expert group on clinical trials
 - CTAG Clinical Trials Coordination and Advisory Group
 - CTCG Clinical trials coordination group (HMA)- Assessors Round Table
 - CTEG Ethics advisory group





OBRIGADA!

Balanço do Inicio da Aplicação do REC/CTIS

- Perspetiva da CEIC

Maria Alexandra Ribeiro

malexandra.ribeiro@ceic.pt

Coimbra, 23 de maio 2023

Balanço do início da aplicação do Regulamento de Ensaios Clínicos / CTIS

Perspetiva Centro de Investigação e de CRO Cristina Lopes Diretora de Operações da BlueClinical

2º Encontro Nacional de Investigação Clínica & Inovação Biomédica Universidade de Coimbra, 23 de maio de 2023



















2º Encontro Nacional de Investigação Clínica & Inovação Biomédica | AICIB

Workshop I: Balanço do início-CTR & CTIS

Cristina Lopes, PharmD, PhD

BlueClinical – Operations Director

Coimbra – 23MAI2023

Objetivos

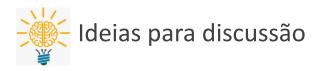




Enquadramento



Experiência com CTR



Enquadramento – BlueClinical









Enquadramento – BlueClinical







	CRO	Centro de Ensaio		
Tipo de Estudos	Fase Precoce I – II	Ensaios em Voluntários		
		(Saudáveis e Doentes)		
Tipo de Centro	-	Dedicado à investigação clínica –		
		Sem atividade assistencial		
Tipo de Participantes	Voluntários (Saudáveis e Doentes)	– endpoint farmacocinético		
	Doentes	– endpoint terapêutico		
Tipo de Promotores	Pequenas e Médias Empresas (nacionais e estrangeiras)			
	Empresas sem representação em Po	esas sem representação em Portugal e/ou na Europa		
Finalidade dos Estudos	Inclusão no dossiê de pedido de AIM de um novo produto			
	Auxílio ao desenvolvimento de um novo produto			
Número de Colaboradores	226 (132 tempo integral + 94 tempo parcial)			

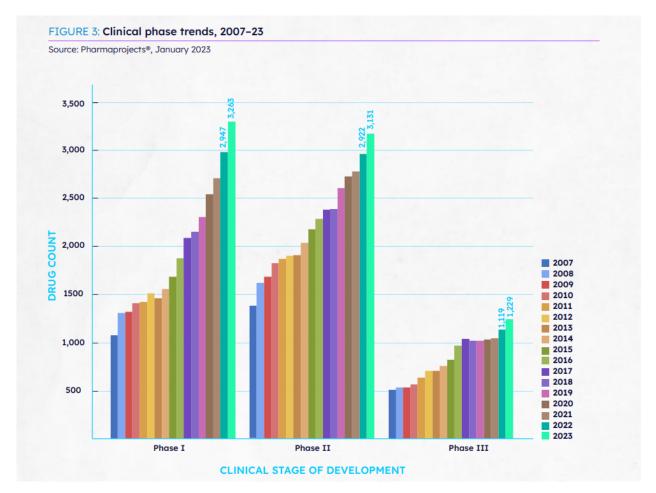
Enquadramento – Portugal



➤ O número de novos medicamentos continua a crescer de forma sustentada em todas as fase do desenvolvimento clínico, havendo contudo 3 vezes mais medicamentos em Fase I e em Fase II do que

em Fase III.

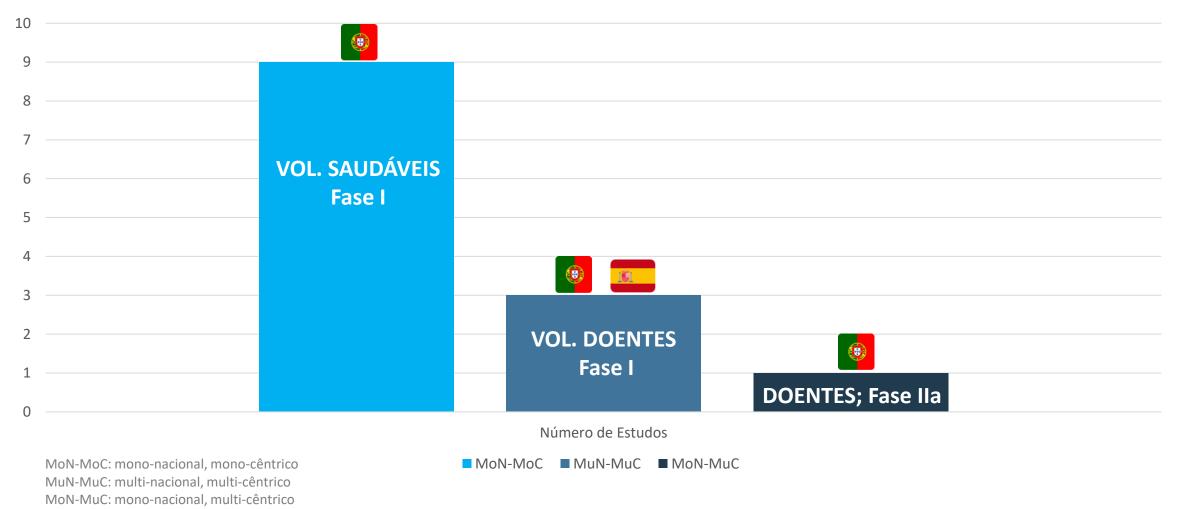
- ▶ Para alinhamento do País com a estratégia definida pelo Governo para dinamização da atividade de Investigação Clínica é incontornável a criação de condições (logísticas e administrativas), por parte de todos os stakeholders, para a condução de ensaios de fase precoce.
 - > 1 número de ensaios
 - > 1 diferenciação
 - > 1 retorno do investimento & sustentabilidade financeira





Experiência com CTR & CTIS: Caracterização da Atividade (1/3)

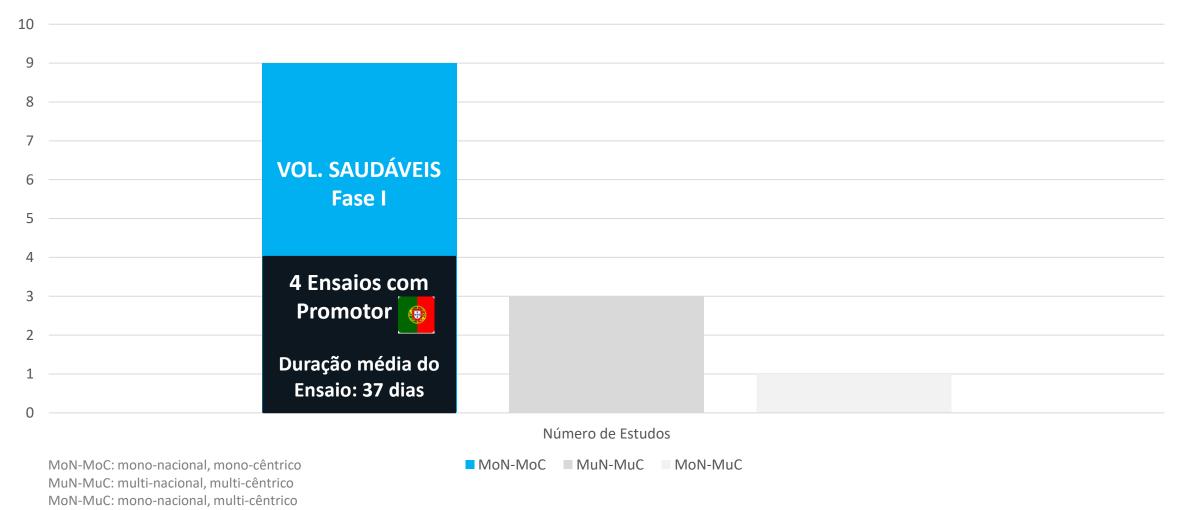
Número e Caracterização dos Estudos Submetidos em 2022 na plataforma CTIS



BlueClinical

Experiência com CTR & CTIS: Caracterização da Atividade (2/3)

➤ Número e Caracterização dos Estudos Submetidos em 2022 na plataforma CTIS: <u>I&D 100% Nacional</u>



Blue Clinical

Experiência com CTR & CTIS: Caracterização da Atividade (3/3)

> Número e Caracterização dos Estudos Submetidos em 2022 na plataforma CTIS: Centros com Experiência



■ MoN-MoC □ MuN-MuC □ MoN-MuC

MoN-MoC: mono-nacional, mono-cêntrico MuN-MuC: multi-nacional, multi-cêntrico MoN-MuC: mono-nacional, multi-cêntrico





➤ Média do número de dias de calendário — Estudos Submetidos em 2022 na plataforma CTIS: <u>DOENTES</u>

	Terapêutico		Não Terapêutico	
ESTADO MEMBRO RELATOR	(n=1)	(n=1)	(n=2)	
Δ Submissão – Validação	40	24	12	
Δ Submissão – Aprovação – Parte I	95	97	53	
Δ Submissão – Aprovação – Parte II				
PT	95	99	94	
ES	-	101	55	
Δ Submissão – Aprovação – Final				
PT	98	104	97	
ES	-	106	59	





➤ Média do número de dias de calendário — Estudos Submetidos em 2022 na plataforma CTIS: <u>SAUDÁVEIS</u>

	Não Terapêutico
ESTADO MEMBRO RELATOR	(n=9)
Δ Submissão – Validação	27
Δ Submissão – Aprovação – Parte I	80
Δ Submissão – Aprovação – Parte II – PT	83
Δ Submissão – Aprovação – Final – PT	90

Experiência com CTR & CTIS: Pontos Positivos



➤ A EMA disponibiliza *templates* para a documentação de carácter mais administrativo requerida pelo Regulamento.



Padronização & Agilidade dos Processos Administrativos

> O CTIS permite a submissão de ensaios centrada na organização e centrada no ensaio (mais adequada a empresas mais pequenas ou ensaios académicos).



Flexibilidade

> O Regulamento permite uma única aprovação (Autoridade Competente e Comissão de Ética dos vários países envolvidos) para os documentos constantes na Parte I, nomeadamente o Protocolo do ensaio.



Harmonização & Simplificação. Maior atratividade de PT para ensaios de fase tardia (?)

> A decisão final para todos os ensaios submetidos foi obtida dentro dos prazos definidos no Regulamento.



Previsibilidade





- ➤ Os tempos médios para obtenção da decisão final (100 dias), determinados com base na experiência atual quando Portugal é Estado-Membro relator, não são compatíveis com a dinamização da atividade da investigação clínica no País que, para ser bem-sucedida, depende das condições para a realização de ensaios de fase precoce.
 - ☐ 100 dias para a decisão final num ensaio cuja parte clínica dure 2 anos: ↑~ 14% de tempo
 - **□** 100 dias para a decisão final num ensaio cuja parte clínica dure 1,5 meses: ↑ ~ 222% de tempo



Perda de competitividade a nível internacional





Os tempos médios para obtenção da decisão final (100 dias), determinados com base na experiência

CHANGE

Experiência com CTR & CTIS: Europa







■ bfarm.de/DE/Arzneimittel/_FAQ/Klinische-Pruefung/Allgemeines/CTIS/faq-liste.html?nn=866218

Existe um prazo reduzido para estudos de acordo com o Regulamento da UE n.º 536/2014 que sejam apresentados mononacionalmente?



Os ensaios clínicos mononacionais são avaliados dentro de 26 dias após a validação bem-sucedida. Se a candidatura estiver isenta de defeitos, a decisão pode ser tomada até ao dia 30

Existem prazos reduzidos para os estudos da fase I?



Os estudos mononacionais de fase I são avaliados dentro de 26 dias após a validação bem-sucedida. Se a candidatura estiver isenta de defeitos, a decisão pode ser tomada até ao dia 30. Isso também se aplica a outros estudos mononacionais em outras fases.

MONITEUR BELGE — 22.05.2017 — BELGISCH STAATSBLAD

58619

Art. 22. Pour une demande d'autorisation d'essai clinique mononational de phase I, l'AFMPS notifie la décision relative à l'essai clinique au promoteur, via le portail de l'Union, dans un délai de vingt jours à compter du dépôt du dossier de demande.

Muito grata pela vossa atenção!





clopes@blueclinical.pt



Workshop 1

Balanço do início da aplicação do Regulamento de Ensaios Clínicos / CTIS

Perspetiva Centro de Investigação e de CRO

Elsa Branco

Coordenadora do GT de IC da APIFARMA Coordenadora da U. de EC da Novartis

2º Encontro Nacional de Investigação Clínica & Inovação Biomédica Universidade de Coimbra, 23 de maio de 2023

















Workshop I Balanço do início-CTR & CTIS

Elsa Branco
Apifarma
23 maio 2023

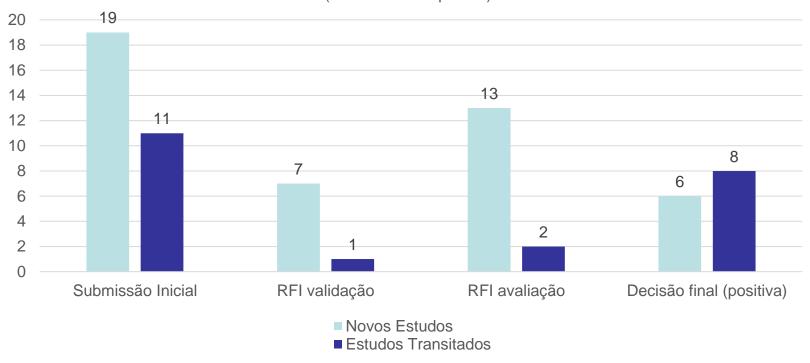




A nossa EXPERIÊNCIA*

Submissão Regulamento Europeu – Novos estudos e Transições

(Dados de 8 empresas)







Os nossos DESAFIOS

Gestão de submissões iniciais

- Submissão centralizada para gerir dificuldades CTIS
- Submissão Parte I/II em simultâneo ou sequencial
- Submissão simultânea para todos os países preferencial para a maioria das empresas, que pode implicar atrasos

Centros de Investigação

- •Obtenção atempada de documentos dos centros
- •Resistência à utilização Forms EMA
- •Tempo de resposta a RFI, se aplicável

CTIS

- •BUGs e limitações técnicas.....(Ex Contas/estudo)
- •CTIS não prevê meio de comunicação com as autoridades/CE, o que implica um *oversight* apertado da plataforma para identificar RFIs.

Documentação

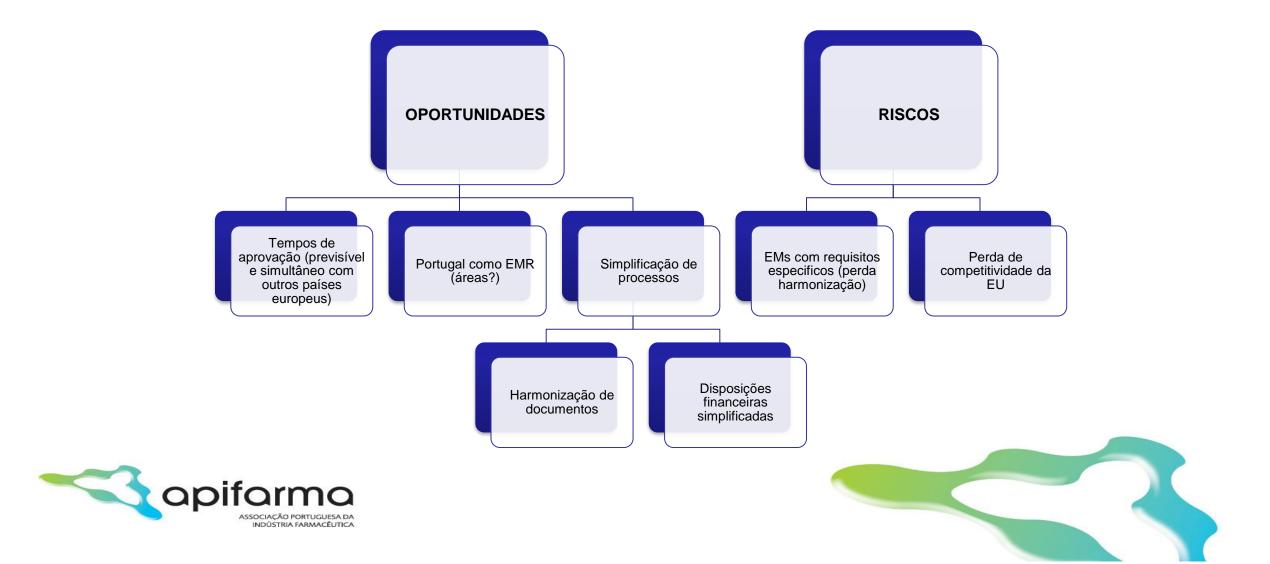
- Documentação para participante em inglês ou português?
- Harmonização Forms EMA (Promotor/centro)

Transições e gestão de prioridades

- Plano de transições condicionado (emendas pendentes aprovação, estratégia promotor, aplicável a todos os países)
- Gestão de estudos submetidos no âmbito da directiva
- •Nº de modificações substanciais permitidas é limitado o que exige um cuidado planeamento por parte do Promotor



Quais os RISCOS e OPORTUNIDADES



Curiosidades...



Coordenação entre CEIC/INFARMED?



Para quando a nova Lei de Investigação clínica?



Directiva vs Regulamento?





Questões?





















Obrigada!

A todos os membros de painel A todos os participantes

helena.heaumont@aicib.pt

2º Encontro Nacional de Investigação Clínica & Inovação Biomédica

Visite-nos através do nosso site e Linkedin

www.aicib.pt

















