



# Instrumentos nacionais e europeus para a promoção da investigação

Margarida Menezes Ferreira

*Regulatory & Scientific Advice Coordinator*

*Senior Assessor, Medicines Evaluation Department, INFARMED*

*Member of the Committee for Advanced Therapies and of the Biologics Working Party / CHMP – EMA*

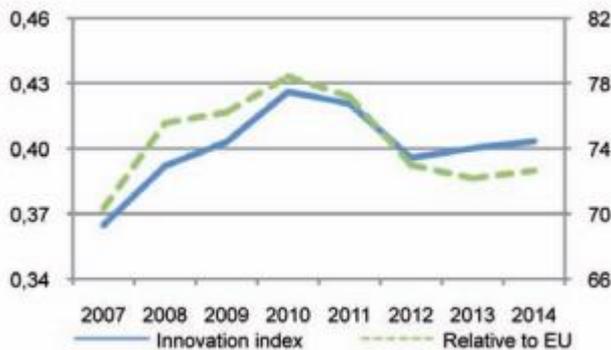
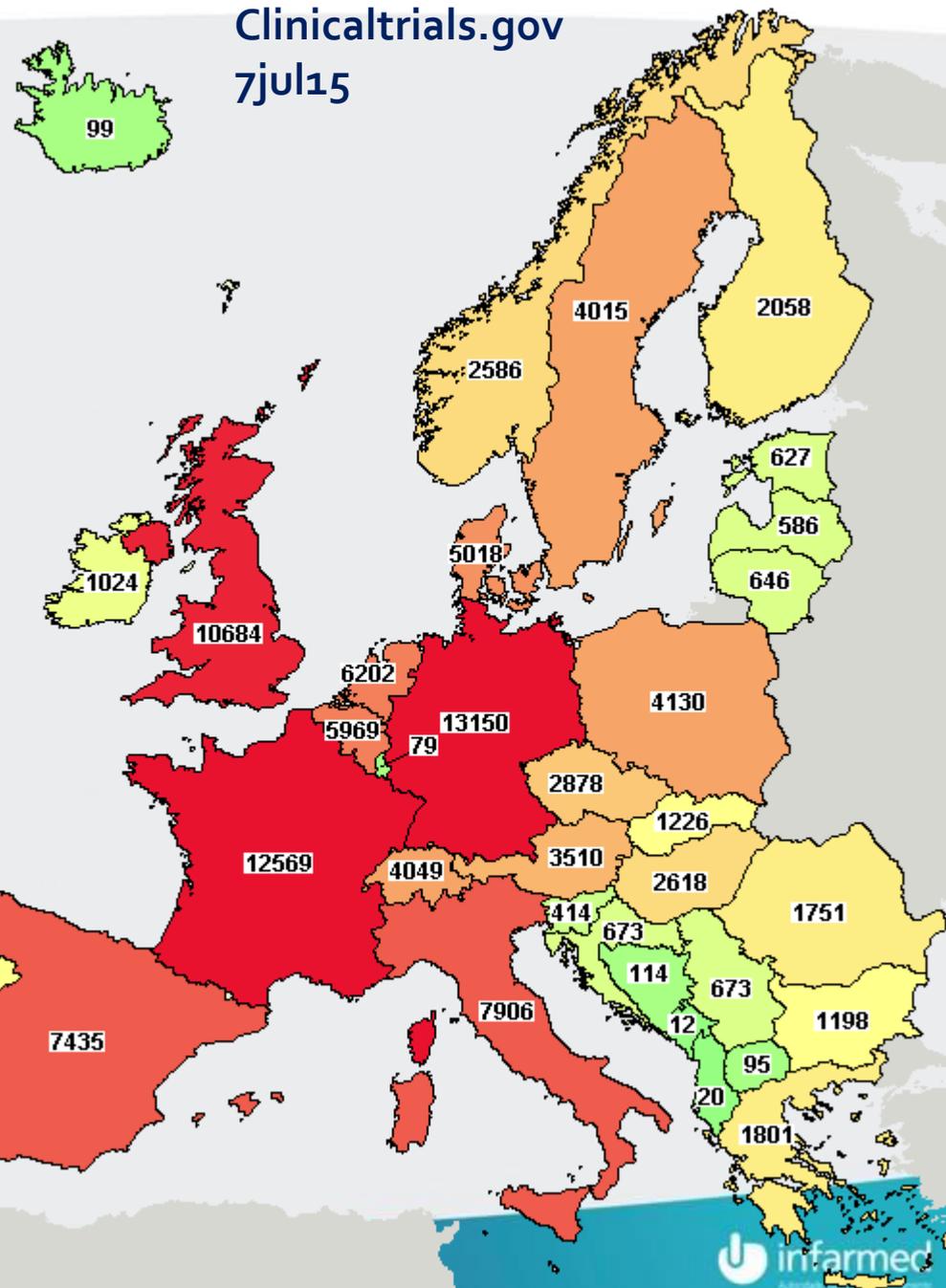
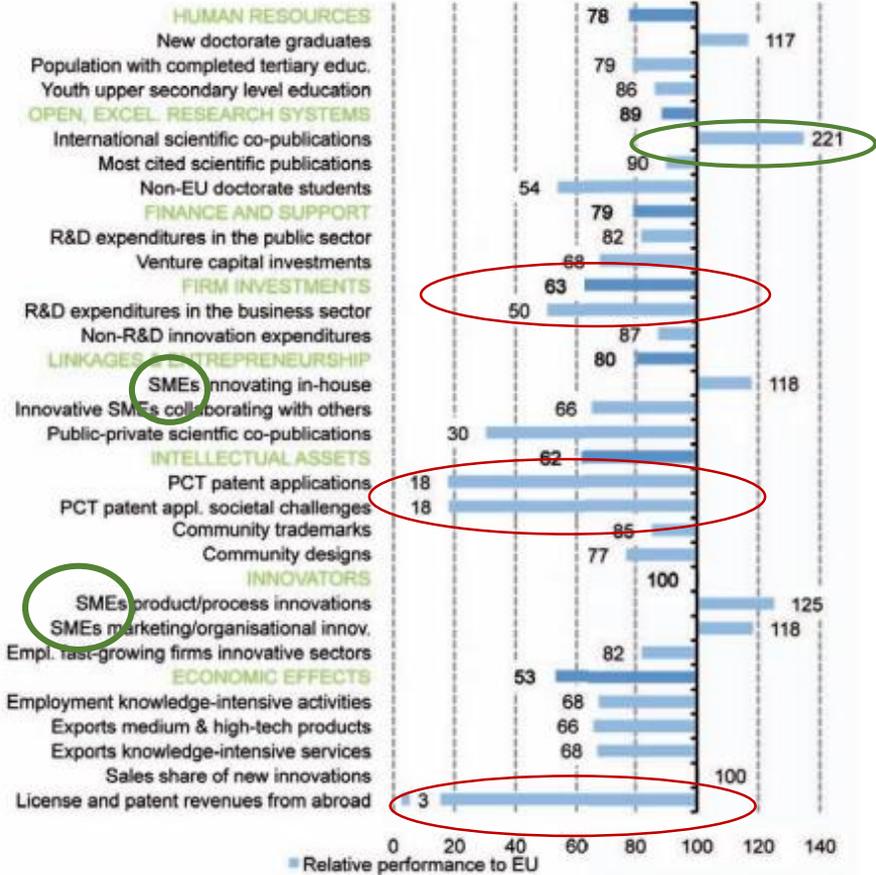
*margarida.menezes@infarmed.pt*

- Investigação clínica / ensaios clínicos
- Incentivos nacionais
- Aconselhamento nacional - europeu

# Innovation Union Scoreboard 2015

Clinicaltrials.gov

7jul15



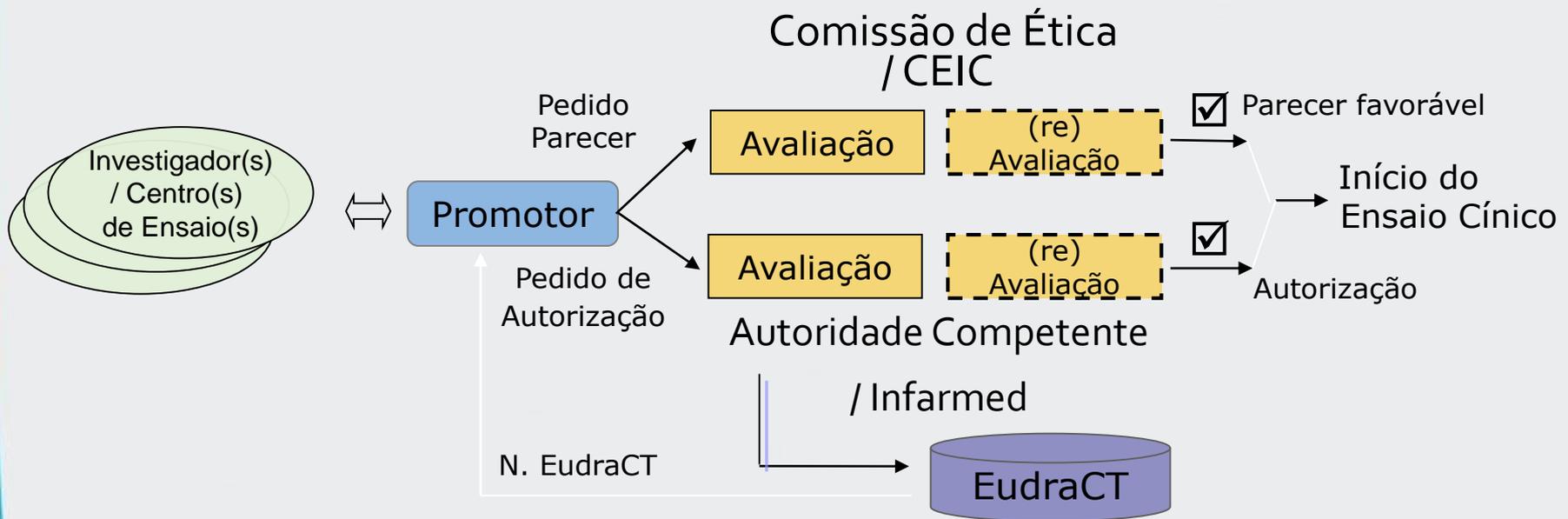
# Principais constrangimentos a nível nacional

- **Número reduzido** de ensaios clínicos
  - comparativamente - UE
  - de iniciativa de investigador / académica
  - de fase mais precoce / FIH ...
  - de centros de farmacologia humana
- **Morosidade na implementação** ⇔ Requisitos adicionais e variáveis consoante a Instituição
- **Dificuldades no recrutamento**
- **Escassez de incentivos**, apoio e reconhecimento à Investigação, em particular à académica
- **Cumprimento de BPC** não evidenciado de forma sistemática nos vários níveis de condução de um ensaio
  - ⇔ Necessidade de formação das equipas de investigação
    - BPC
    - regulamentar

# Ensaio Clínicos Hoje - sistema de avaliação nacional

## Processo harmonizado ⇒ Início do Ensaio Clínico

Diretiva 2001/20 ⇒ Legislação Nacional



Prazos Fixos (não excedendo: 60 dias de calendário - caso geral  
/ prorrogação prevista para casos especiais – ME: ATMPs, OGMs)  
(oportunidade de submissão em paralelo)

Slide gentilmente cedido por Helena Beaumont , UEC/Infarmed

# Ensaaios Clínicos na EU

## Volume 10: EudraLex (legislação farmacêutica Compilada)

### Processo harmonizado



#### ▶ *Chapter I: Application and Application Form*

- ▶ **Instruções de Submissão** de Pedidos Autorização a Autoridade e de Parecer a Comissão de Ética; Manual de **Utilização** do Sistema **EudraCT**; Obtenção de n.º EudraCT e acesso aos **formulários**

#### ▶ *Chapter II: Safety Reporting*

- ▶ Orientação e Instruções para notificação de **Informação de Segurança**

#### ▶ *Chapter III: Quality of the Investigational Medicinal Product*

- ▶ Requisitos de Qualidade do **Medicamento Experimental** (Qui.& Bio.) e Normas Orient.  
⇒ Dossier do Medicamento Experimental (DME)

▶ ...

# Ensaio Clínicos na EU

## Volume 10: EudraLex (legislação farmacêutica Compilada)

### Processo harmonizado



▶ ...

#### ▶ *Chapter IV: Inspections*

- ▶ Orientação para preparação de **Inspeções de BPC**; Recomendações sobre procedimentos de inspeção; Inclui anexos com especificações por tipo e local de inspeção.

#### ▶ *Chapter V: Additional Information*

- Normas Orientadoras de **BPC - IHC.E6** e específicas de ensaios com ATMP's; Questões frequentes /clarificação; Recomendações sobre o arquivo (TMF); Questões éticas em estudos Pediátricos

#### ▶ *Chapter VI: Legislation*

- ▶ **Directivas** de ensaios clínicos (2001/20) e complementares (2005/28 & 2003/94/EC)

# Contribuição do INFARMED

## Agilização da resposta a EC de fase I – programa piloto

Compromisso do INFARMED I.P. em dar resposta célere a pedidos de realização de ensaios clínicos de fase I e a estudos de BD/BE

Atento ao interesse para a atividade nacional e às características específicas destes estudos, o INFARMED I.P. assume o compromisso de dar **resposta prioritária** (não ultrapassando metade do prazo legal) a ensaios clínicos de **fase I** e a estudos de **BD/BE** (biodisponibilidade/bioequivalência) relativamente a outros tipos de ensaios (mantendo para estes os tempos globais de resposta do Instituto, de aproximadamente  $\frac{3}{4}$  do prazo legal, publicados em: [Estatísticas de Avaliação de Ensaio Clínicos pelo Infarmed](#))

Com este compromisso, o prazo de final resposta do INFARMED, I.P. a pedidos de autorização para realização de ensaios dos tipos acima referidos não deverá exceder **30 dias** (tempo Infarmed) ainda que se vise resposta em prazo máximo de **20 dias**, em especial exequível para estudos de BD/BE.

Esta decisão institucional é atualmente, e até ao fim de 2013, suportada em fase piloto (por ajuste de procedimentos internos) não determinando qualquer diferenciação dos procedimentos do requerente deste tipo de pedidos/submissão, não obstante uma **notificação prévia** da previsão da data de submissão deste tipo de pedidos (por e.mail para [ensaios.clinicos@infarmed.pt](mailto:ensaios.clinicos@infarmed.pt)) possa contribuir para a visada agilização.

20 de setembro de 2013

Slide gentilmente cedido por Helena Beaumont , UEC/Infarmed

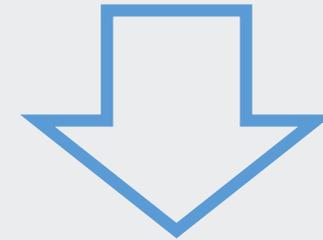


## Diretiva & Vol 10-EudraLex

- ✓ Harmonização – EU & Transparência- EU
- ✓ Observância de BPC – vínculo legal
- ✓ Criação da CEIC (modelo de CE central/nacional)
- ✓ Estruturação das competências do Infarmed

Lei 46/2004, de 19/08 (revogada)

**Alargamento do Âmbito de Regulação  
de Ensaio Clínicos com Medicamentos  
a toda a Investigação Clínica /  
todos os estudos clínicos**



## **Nova legislação: Lei 21/2014, de 21/04**

## Lei da Investigação Clínica

- ✓ Generalização do regime jurídico  
- dos ensaios clínicos a toda a Investigação Clínica  
& Transparência - PT
- ✓ Criação de Rede de CES (coord.-CEIC e integração CES)
- ✓ Criação do Registo Nacional de Estudos Clínicos

# Os tipos de investigação / estudos clínicos previstos na Lei da Investigação Clínica

Para efeitos da Lei da Investigação Clínica:

O termo "**estudos clínicos**" engloba:

- "estudos clínicos sem intervenção" (=estudos observacionais) e
- "estudos clínicos com intervenção"

que incluem (de forma expressa):

- o de "ensaios clínicos" (⇒ ensaios clínicos com medicamentos)
- os "estudos clínicos com intervenção de Dispositivos Médicos"
- os "estudos clínicos de P. Cosméticos e de Higiene Corporal"

# Objetivos e Medidas da Lei da Investigação Clínica (LIC)

## Objetivos estratégicos

- Promoção da Investigação Clínica em Portugal
- Aumento da competitividade
- Aumento da transparência

## Medidas

- Criação de um novo quadro de referência para a Investigação Clínica
- Criação de uma Rede Nacional de Comissões de Ética (RNCEs)
- Criação de um Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC)
- Diminuição de Prazos de avaliação e decisão
- Agilização do Processo de aprovação dos estudos clínicos

Slide gentilmente cedido por Helena Beaumont , UEC/Infarmed

# RNEC



## Registo Nacional dos Estudos Clínicos (RNEC)

- **Plataforma eletrónica para registo e divulgação dos estudos clínicos**
  - Promoção da interação entre os diferentes parceiros -inv. clínica
    - Facilitação e incentivo de investigação de elevada qualidade
    - Divulgação da investigação clínica nacional a
      - público em geral
      - profissionais e aos investigadores
  - a ser coordenada por uma comissão constituída por 3 elementos
    - INFARMED, I.P. / que preside e operacionaliza
    - CEIC
    - INSA
  - Normas de Funcionamento do RNEC ⇐ Portaria

Slide gentilmente cedido por Helena Beaumont , UEC/Infarmed

# INFARMED

## Regulatory Scientific Advice Office (GARC)



DURING INITIAL DEVELOPMENT and DURING POST-MARKETING  
**NOT DURING ASSESSMENT**

### MEDICINAL PRODUCTS

- Development, manufacture and monitoring in the areas of quality, non-clinical and clinical safety, including pharmacovigilance and risk minimisation, efficacy, economic assessment, licensing, inspection and publicity.

### MEDICAL DEVICES

- Development and manufacture of in the areas of quality, non-clinical and clinical safety, including vigilance and risk minimisation, performance and publicity.

### COSMETICS

- Development and manufacture of products in the areas of quality, safety, including vigilance and publicity.

# GARC - NATIONAL SCIENTIFIC ADVICE PROCEDURE



<b>Institucional</b> <ul style="list-style-type: none"><li>› Mensagem do Presidente</li><li>› Satisfação do cliente</li><li>› Sobre o Infarmed</li></ul>	<b>Acesso rápido</b> <ul style="list-style-type: none"><li>› Agenda</li><li>› CEIC</li><li>› Consultas públicas/ Assuntos europeus</li><li>› Imprensa</li><li>› Legislação</li><li>› Links</li><li>› Perguntas frequentes</li><li>› Publicações</li><li>› Relações internacionais</li><li>› Taxas</li></ul>	<b>Funcionalidades</b> <ul style="list-style-type: none"><li>› Enviar <i>link</i></li><li>› Pesquisa de documentos e formulários</li><li>› Serviços <i>on-line</i></li><li>› Versão móvel</li></ul>	<b>Sobre o site</b> <ul style="list-style-type: none"><li>› Ajuda no site</li><li>› Mapa do site</li><li>› Sobre o site</li></ul>
--	---	---	---

Siga-nos

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/CONTACTOS/ACONSELHAMENTO\\_REGULAMENTAR\\_CIENTIFICO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/CONTACTOS/ACONSELHAMENTO_REGULAMENTAR_CIENTIFICO)

## PARECER

- O parecer do Infarmed será emitido na forma escrita.
- O prazo de emissão de parecer será, no máximo, de 90 dias.
- O parecer escrito pode ser substituído por reunião e esta metodologia pode ser proposta por qualquer das partes.
- O parecer não é vinculativo para futuras decisões tomadas pelo INFARMED, I.P., relativamente a processos de autorização ou certificação relacionados com o objecto de aconselhamento.

# INFARMED

## Regulatory Scientific Advice Office (GARCO)



- Scientific Advice procedures **annually** – c. 30 - 40
- Procedures related to PT R&D c. 10 - 12
  - Development of Chemical MP – c. 5
  - Medical devices from PT – c. 6 - 8
  - Development of ATMP's - cell based - c. 3-4



## Fundo para a Investigação em Saúde

### Entidade Gestora: Infarmed

Define e gere concurso anual

### áreas científicas 2015 :

- Doenças oncológicas
- Doenças cérebro – cardiovasculares
- Diabetes

### Orçamento 2015 – prazo 18 meses :

total 780.000€ ● 260.000€ / área ● 130.000€ máx/projecto

### Entidades beneficiárias:

- Estabelecimentos do Serviço Nacional de Saúde
  - Outras instituições e serviços dependentes do Ministério da Saúde
- + investigadores/ equipas de I&D – academia / investigação pública

### Despesas eligíveis:

- Aquisição de bens e serviços;
- Bolsas de investigação;
- Equipamentos;
- Despesas com deslocações e gastos gerais.



## Fundo para a Investigação em Saúde

Número total de candidaturas submetidas: 152

por área científica:

Doenças oncológicas – 77

Doenças cérebro – cardiovasculares – 43

Diabetes – 32

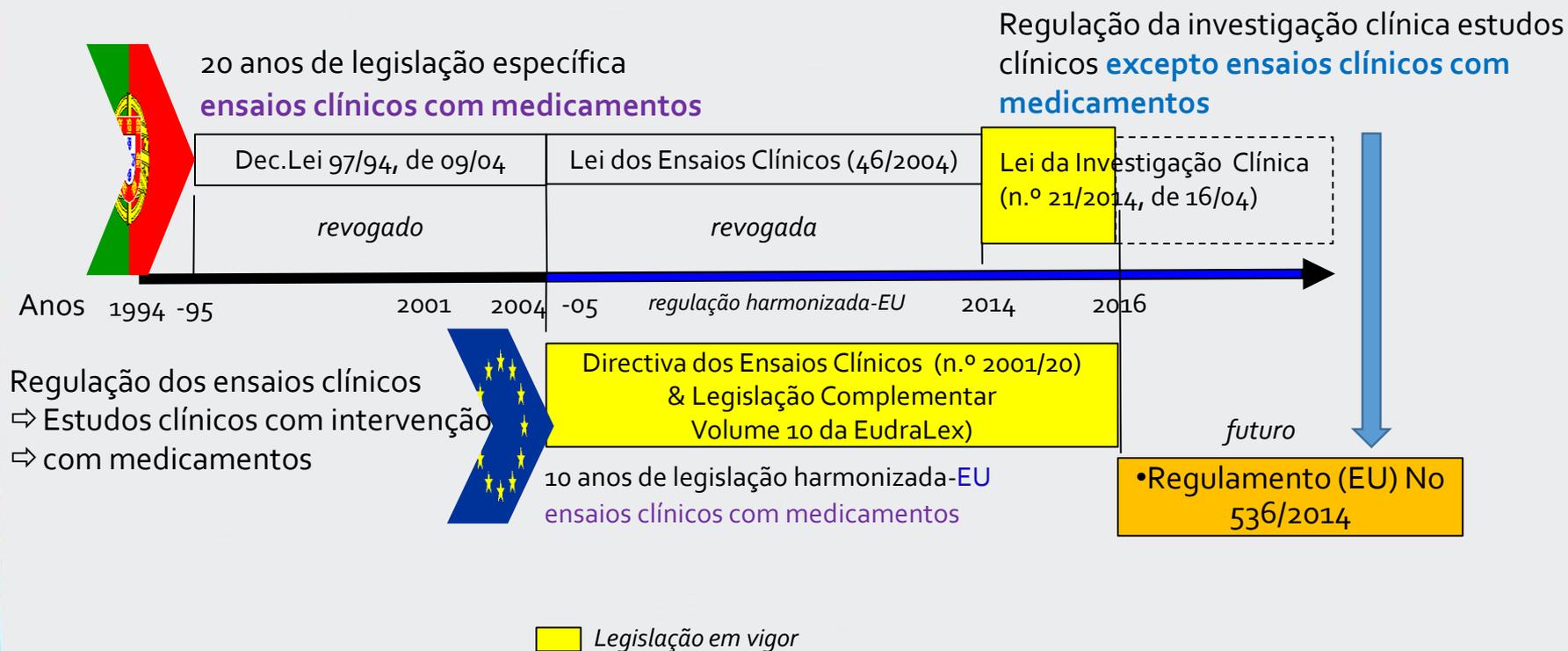
Duas fases de avaliação:

(1) Avaliação administrativa - responsabilidade do Gestor do Fundo – **A DECORRER**

(2) Avaliação do mérito científico - por júri designado para cada uma das áreas científicas.

*três júris já constituídos (um por cada área científica) cada um com cinco membros*

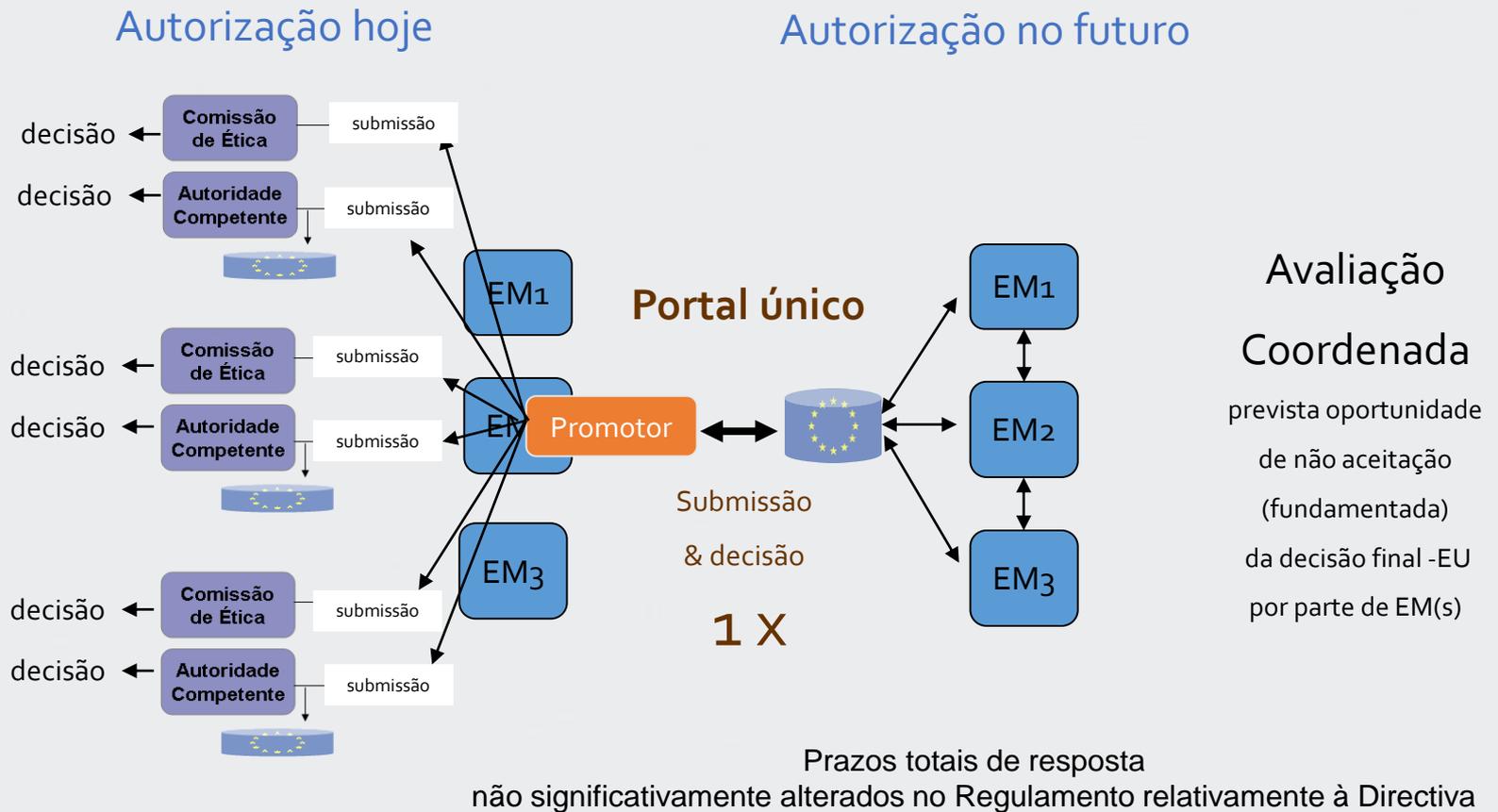
# Ensaio Clínicos: Novo quadro jurídico-legal



Slide gentilmente cedido por Helena Beaumont , UEC/Infarmed

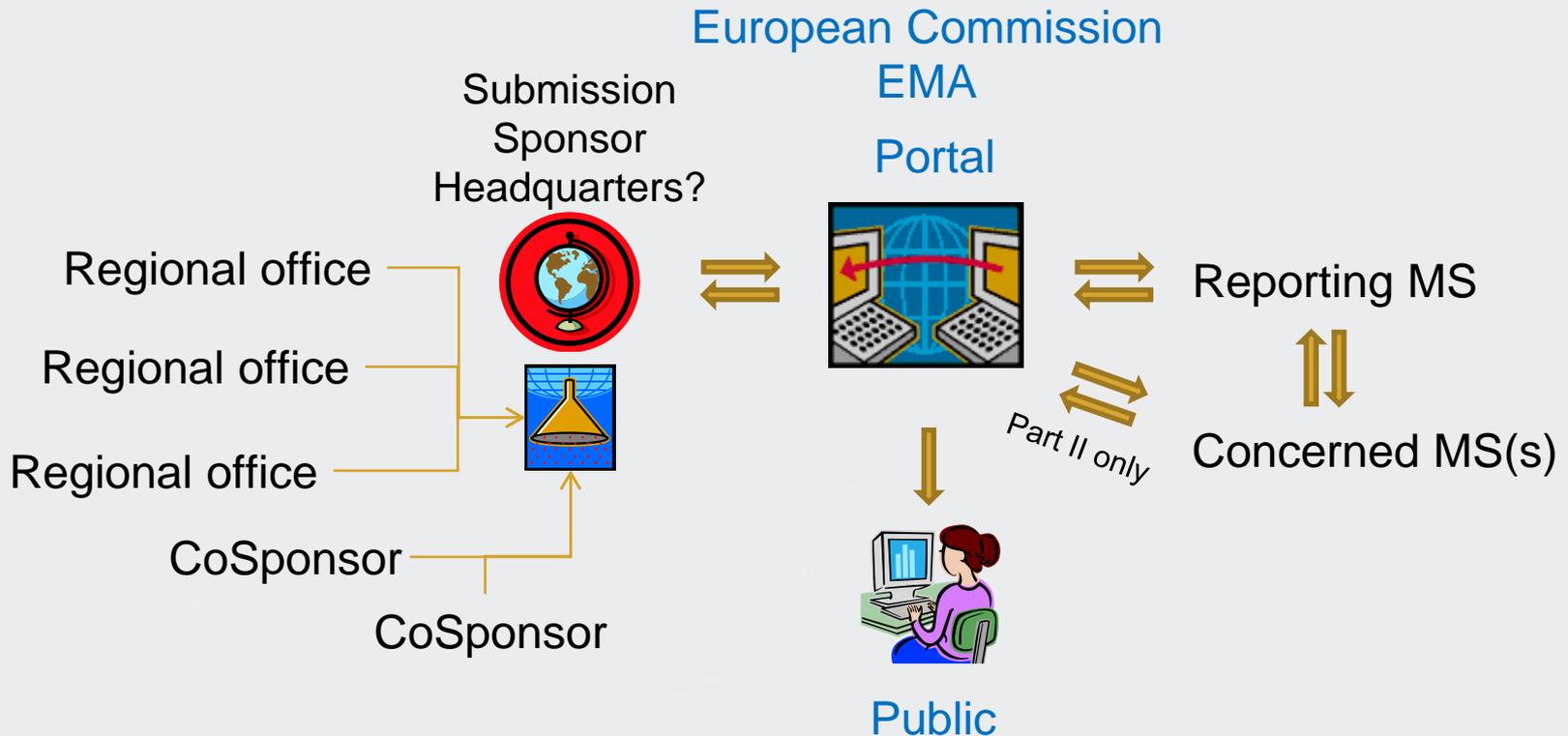
# Regulamento de Ensaaios Clínicos

## Simplificação da Submissão e da Autorização



Slide gentilmente cedido por Helena Beaumont , UEC/Infarmed

# Future Scenario – New Regulation – beyond May 2016



Slide gently provided by Ilona Reischl (AGES, AU)

# Regulamento de Ensaio Clínicos n.º 536/2014

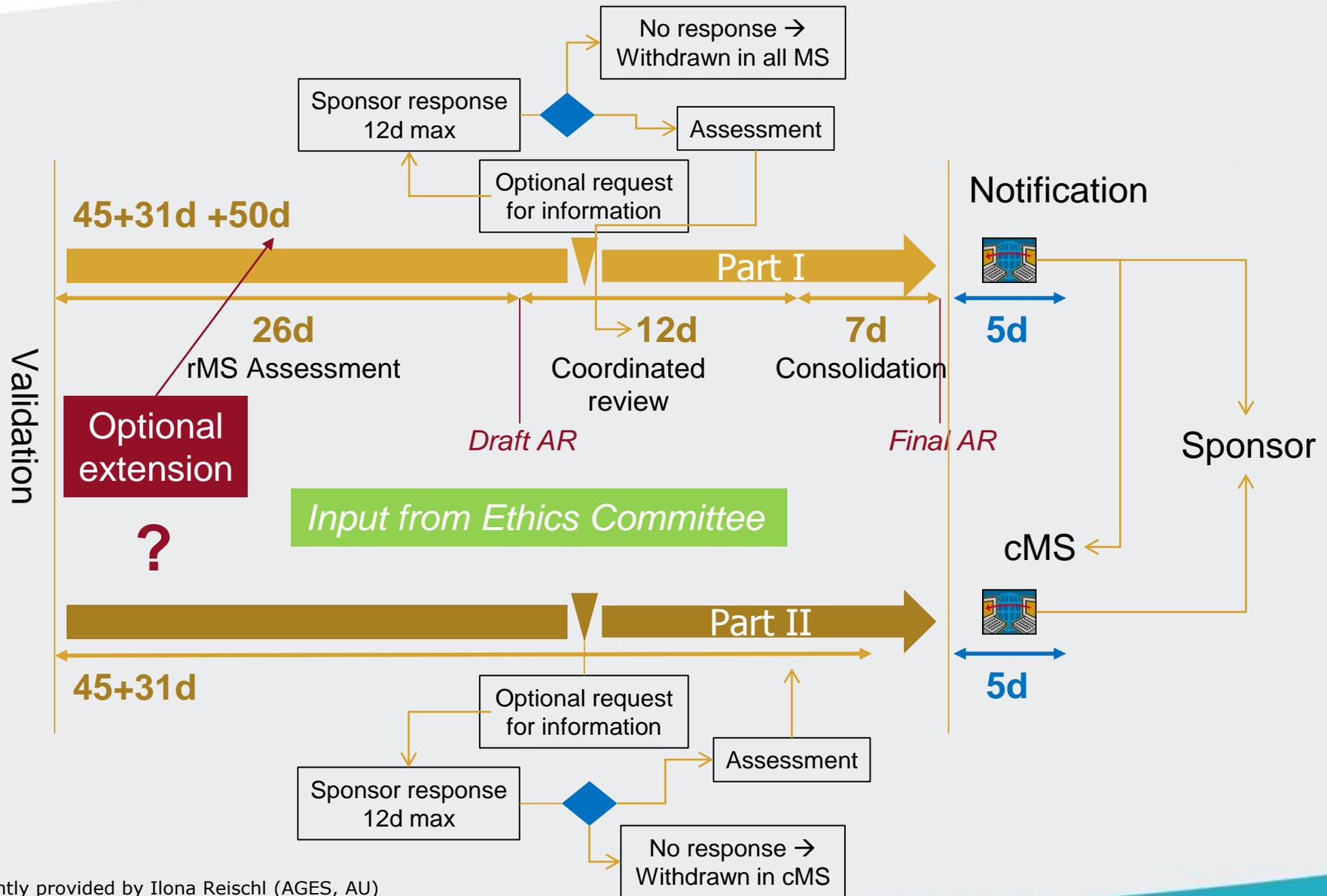
## Principais Alterações

- Alteração da natureza do ato legislativo: [REGULAMENTO](#)
- Alteração do sistema de [AUTORIZAÇÃO](#)
  - cooperação - EMs na avaliação
  - dividido em 2 partes (tipificadas com base na natureza dos aspetos a avaliar)
    - I - **coordenado-EMs**

semelhante ao procedimento voluntário de avaliação harmonizada (VHP) atualmente coordenado entre alguns EM's
    - II - individual-EM
  - Submissão única ⇔ [PORTAL EU – EC](#)
  - **Resposta única por EM**

Slide gentilmente cedido por Helena Beaumont , UEC/Infarmed

# Assessment ATMP



Slide gently provided by Ilona Reischl (AGES, AU)

# How to develop a Medicinal Product?



**ITF briefing meeting** at the EMA



**Scientific advice**  
from CHMP (and CAT) at the EMA



21 May 2010  
EMA-H-4260-01-Rev. 6

EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

European Medicines Agency Guidance for Companies  
requesting Scientific Advice and Protocol Assistance

Slide gently provided by Lisbeth Barkholt (MPA, SE / EMA)

## Initiatives for Small & Medium-sized enterprises (SME)

### ■ promoting development by SME's

Commission Regulation (EC) No 2049/2005

- 'SME Office' established at EMA
- Incentives:
  - Administrative and procedural assistance;
  - Fee reductions, fee deferral (of the fee payable for a MA application);
  - Assistance with translations

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000061.jsp&mu rl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580024b96](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000061.jsp&mu rl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580024b96)

### ■ Certification of quality and non-clinical data – **ATMP ONLY**

(Regulation on Advanced Therapy Medicinal Products - Article 19)

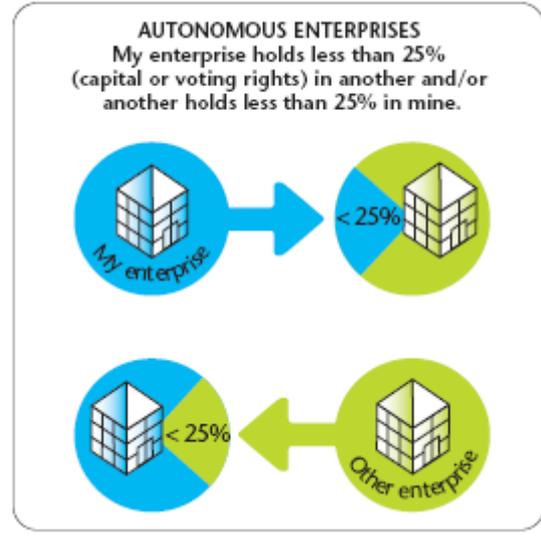
- Certification by EMA prior to clinical phase
- Procedure to be established

# SME office at EMA



### THE NEW THRESHOLDS (Art. 2)

Enterprise category	Headcount: Annual Work Unit (AWU)	Annual turnover	or	Annual balance sheet total
Medium-sized	< 250	≤ €50 million (in 1996 € 40 million)	or	≤ €43 million (in 1996 € 27 million)
Small	< 50	≤ €10 million (in 1996 € 7 million)	or	≤ €10 million (in 1996 € 5 million)
Micro	< 10	≤ €2 million (previously not defined)	or	≤ €2 million (previously not defined)



# favouring development

## INNOVATION TASK FORCE

- **Briefing meetings** with selected EXPERTS and EMA
  - ❖ Forum for early dialogue with applicants
  - ❖ Advice prior to submission for scientific advice,
  - ❖ **Free**

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000334.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800ba1d9](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000334.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800ba1d9)



## SCIENTIFIC ADVICE

- EU-wide advice for all medicinal products
- On development & quality aspect, non-clinical testing, clinical trials and post-marketing issues
- ❖ Written procedure (normally 40 days, extended to 70 days if oral hearing)
  - ❖ Fee reduction for Advanced Therapy Medicinal products
  - ❖ Free for Orphan Medicinal Products (Protocol Assistance)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000049.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9&jsenabled=true)



**National Authorities – regulatory and scientific advice**

# What is the Innovation Task Force (ITF)?

- An **internal EMA horizontal** multidisciplinary group:
  - **Quality**
  - **Scientific advice**
  - **Pharmacovigilance**
  - **Legal Affairs**
  - **Safety and Efficacy**
  - **Orphan drugs**
  - **Good Practices compliance**
  - **Regulatory Affairs**
- To establish early dialogue with applicants (**Briefing Meetings**) to identify scientific, legal and regulatory issues of **Emerging Therapies and Technologies** (including advanced therapies), in conjunction with relevant EU experts / Committees, Working Parties.
- To be the “**EU soft landing zone**” for innovation and provide:
  - Regulatory advice on the eligibility for access to EMEA procedures as Medicinal Products,
  - Forum for knowledge transfer with scientific committees and working parties,
  - Awareness in emerging therapies and technologies.



# Briefing Meetings

Type of issues discussed:

- Profile of the product/technology
- Development strategy/program: quality, safety, efficacy, manufacturing, Risk Management Plan (as applicable)
- Key scientific or regulatory areas
- Guidance is provided by ITF towards relevant related guidelines, services (e.g. SMEs office) or scientific procedures (e.g. Scientific Advice, OMP designation) in line with the presented strategy of the company
- Identified areas for further reflection and on the regulatory opportunities discussed

Since 2009, there have been 66 meetings with **ATMP developers**; in 47 of them CAT/CPWP or GTWP members were present

# Scientific advice Working Party (SAWP)

- **Incentive: early – late / scientific certainty**
- Open to all applicants
  - **Fee reduction for SMEs**
  - Fee reduction for **ATMP developers** (non-SMEs)
  - Protocol assistance (free) for **Orphan medicinal products**
- Scientific advice is given from the scientific advice working party (SAWP) of the CHMP in collaboration with the CAT (+ other committees & working parties)
- Simple, fast procedure: 40 or 70 days (incl. face to face meeting with the Applicant)
- Possibility for parallel SA with FDA
- ...

**information kept confidential**

Slide gently provided by Lisbeth Barkholt (MPA, SE / EMA)

# Factors associated with success of market authorisation applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency

Eur J Clin Pharmacol (2010) 66:39–48

**Table 5** Summary of the results of the simple logistic regression analysis of variables associated with having received SA and compliance with SA

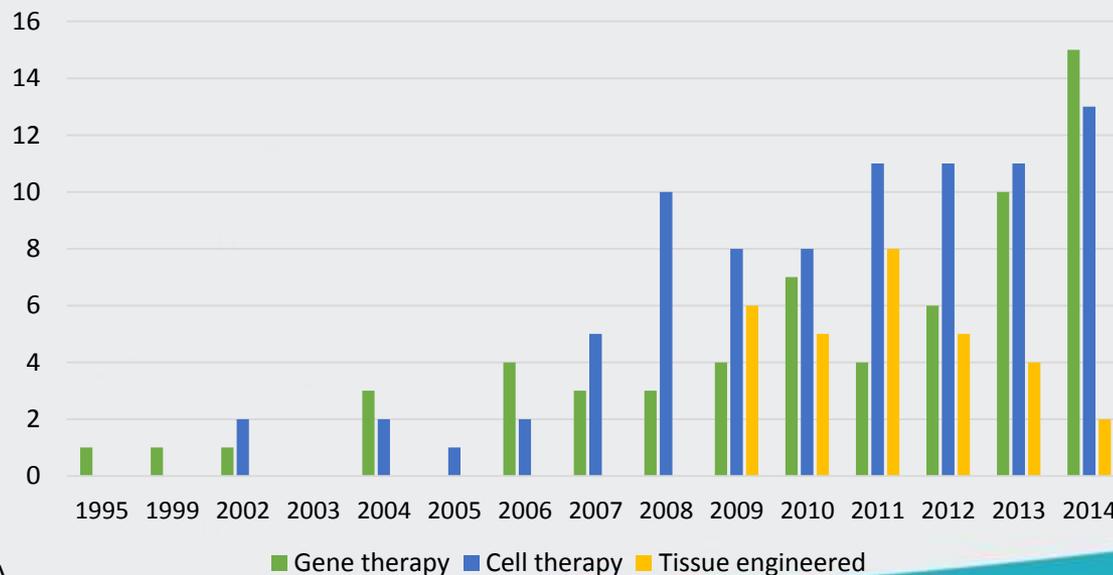
Independent variables	Analysis SA			Subgroup Analysis Compliance		
	SA-given/total, n=69/188 (%)	Odds ratio <sup>a</sup> [95% CI]	p value	Compliant/total, n=39/59 (%)	Odds ratio <sup>a</sup> [95% CI]	p value
CHMP outcome year		1.447 [1.093; 1.915]	0.0098		0.742 [0.425; 1.294]	0.293
2004	8/36 (22%)			5/7 (71%)		
2005	11/36 (31%)			7/9 (78%)		
2006	19/50 (38%)			12/17 (71%)		
2007	31/66 (47%)			15/26 (58%)		
Product type			0.0064			0.775
Biologic	29/61 (48%)	4.66 [1.797; 12.085]		14/22 (64%)	1.313 [0.233; 7.409]	
New chemical substance	33/84 (39%)	3.328 [1.326; 8.353]		21/30 (70%)	1.750 [0.323; 9.469]	
Known chemical substance	7/43 (16%)	1		4/7 (57%)	1	
Orphan drug status			0.8241			0.0068
Orphan	19/50 (38%)	1.079 [0.553; 2.104]		6/16 (38%)	0.182 [0.053; 0.625]	
Non-orphan	50/138 (36%)	1		33/43 (77%)	1	
Therapeutic area			0.96			0.87
Infectious disorders	14/39 (36%)	0.95 [0.413; 2.184]		6/11 (55%)	0.600 [0.135; 2.673]	
Oncology	14/35 (40%)	1.13 [0.483; 2.645]		7/11 (64%)	0.875 [0.190; 4.030]	
Endocrine and metabolic disorders	9/29 (31%)	0.763 [0.298; 1.954]		6/8 (75%)	1.500 [0.238; 9.438]	
Neurologic and psychiatric disorders	9/23 (39%)	1.09 [0.408; 2.914]		6/8 (75%)	1.500 [0.238 9.438]	
Others	23/62 (37%)	1		14/21 (67%)	1	
Company size		1.566 [1.083; 2.264]	0.0172		3.975 [1.799; 8.781]	0.0006
Small pharmaceutical	14/54 (26%)			3/12 (25%)		
Medium pharmaceutical	17/51 (33%)			9/15 (60%)		
Large pharmaceutical	38/83 (46%)			27/32 (84%)		

<sup>a</sup>For categorical explanatory variables, the reference group for the calculation of the OR is indicated by OR=1. An OR>1 means that an event is more likely in this group compared to the reference group. An OR<1 means that an event is less likely in this group compared to the reference group. Outcome year and company size (small=1, medium=2, large=3) were used as continuous explanatory variables.

# The relevance of SAWP for ATMP development

	Total	2009	2010	2011	2012	2013	2014
MAA's	15	3	1	2	3	2	4
Classification	123	22	19	12	17	20	28
Certification	6	1	0	0	1	3	1
<b>SA</b>	<b>132</b>	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>19</b>	<b>23</b>	<b>33</b>
PIP	30	3	4	4	8	5	6

SA and PA for ATMP per type



Data provided by Patrick Celis - CAT secretariat / EMA

# Scientific Advice Working Party recent developments

## Adaptive Pathways Pilot Project (formerly Adaptive Licensing)



The adaptive pathways approach builds on **regulatory processes already in place** within the existing European Union legal framework. These include:

- ▶ scientific advice;
- ▶ compassionate use;
- ▶ the conditional approval mechanism (for medicines addressing life-threatening conditions);
- ▶ patient registries and pharmacovigilance tools that allow collection of real-life data and development of the risk-management plan for each medicine.

- Demonstration of positive Benefit/Risk is required for approval. Involve all stakeholders to discuss how to demonstrate, and how to optimize requirements.
- Only existing regulatory tools to be used. Unmet need allows their full use.
- The discussion is a non binding, safe-harbour brainstorming. Not a new procedure, not a new approval route.
- A request for **parallel EMA/HTA advice** is expected to follow, to discuss science and requirements in depth, and for a formal advice letter.
- Acceptance/rejection in the AP pilot has no inference about approval potential

# Obrigada !

[margarida.menezes@infarmed.pt](mailto:margarida.menezes@infarmed.pt)

Please see also:

[www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt)

<http://m.infarmed.pt>

