REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS: PERSPETIVA DA AUTORIDADE REGULAMENTAR

Regulamento (EU) N.º 536/2014 de 16 de abril de 2014

JOEL PASSARINHO

Unidade de Ensaios Clínicos – Direção de Avaliação de Medicamentos

19.01.2022

REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

Infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Evolução regulamentar em Portugal e na UE nos últimos 25 anos

Antes de maio de 2004
DL 97/94 de 9 de abril

Ensaios Clínicos Notificados /
Legislação Nacional
Sem harmonização UE

Diretiva 2001/20/EC
Lei 46/2004 → Lei 21/2014

Primeiro passo na harmonização
mas ainda demasiadas
especificidades nacionais

Regulamento EU nº 536/2014

Harmonização e avaliação conjunta
de ensaios multinacionais
Submissão única

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Principais Objetivos

Proteção dos direitos, segurança, dignidade e bem estar dos participantes em ensaios clínicos, a fiabilidade e rebustez dos dados recolhidos

- ✓ Aumentar a competetividade da plataforma Europeia no contexto da investigação clínica mundial.
- ✓ Simplificar, eliminar redundâncias e reduzir a burocracia do processo de submissão de Ensaios Clínicos na União Europeia, em particular estudos multinacionais.
- ✓ Harmonização do processo de aprovação entre EMs, bem como introdução de um procedimento de avaliação coordenada.
- ✓ Incrementar a transparência da informação de Ensaios Clínicos, dos seus resultados e conclusões.

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Principais diferenças Diretiva EU 2001/20

- ✓ O âmbito continua limitado a estudos interventivos com medicamentos experimentais, com definições específicas para Ensaio Clínico, Ensaio Clínico com mínima intervenção e estudos sem intervenção.

- ✓ Otimização do processo de submissão e estabelecimento da avaliação coordenada através do Portal Europeu de Ensaios Clínicos - *Clinical Trials Information System* (CTIS).

- ✓ Decisão única por EM (Autoridade Nacional + Comissão de Ética).

- ✓ Avaliação coordenada em que um dos EM é o Relator e os restantes EMs envolvidos contribuem para a avaliação.

- ✓ Autorização do Ensaio Clínico expira caso não sejam incluídos participantes até 2 anos após autorização.

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Principais diferenças Diretiva EU 2001/20

- ✓ Garantia de independência por parte dos envolvidos na validação e avaliação de Ensaios Clínicos, em relação a promotores, centros de investigação, investigadores e entidades financiadoras dos estudos, bem como livres de qualquer influência indevida.
- ✓ Reforço da proteção dos participantes e consentimento informado, com modalidades específicas.
- ✓ Avaliação coordenada da informação de segurança.
- ✓ Maior transparência da informação durante a realização e nos resultados dos estudos.
- ✓ Acções de controlo específicas e individuais realizadas pela Comissão Europeia em cada EM para verificar a implementação do Regulamento.

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Entrada em aplicação e período de transição

- ✓ Regulamento adotado pelo Parlamento Europeu em abril de 2014 e publicado em maio de 2014.
- ✓ Desenvolvimento complexo de Sistema de Informação de Ensaios Clínicos (CTIS).
- ✓ Aplicável seis meses após a publicação Jornal Oficial da União Europeia.

L 275/2 EN Official Journal of the European Union 31.7.2021

(6) Regulation (EU) No 536/2014 is to apply as from six months after the publication of a notice in the *Official Journal of the European Union* in accordance with Article 99, second paragraph, of that Regulation. This Decision should therefore enter into force as a matter of urgency,

HAS ADOPTED THIS DECISION:

Article 1

The EU portal and the EU database have achieved full functionality and meet the functional specifications, as referred to in Article 82(2) of Regulation (EU) No 536/2014.

Article 2

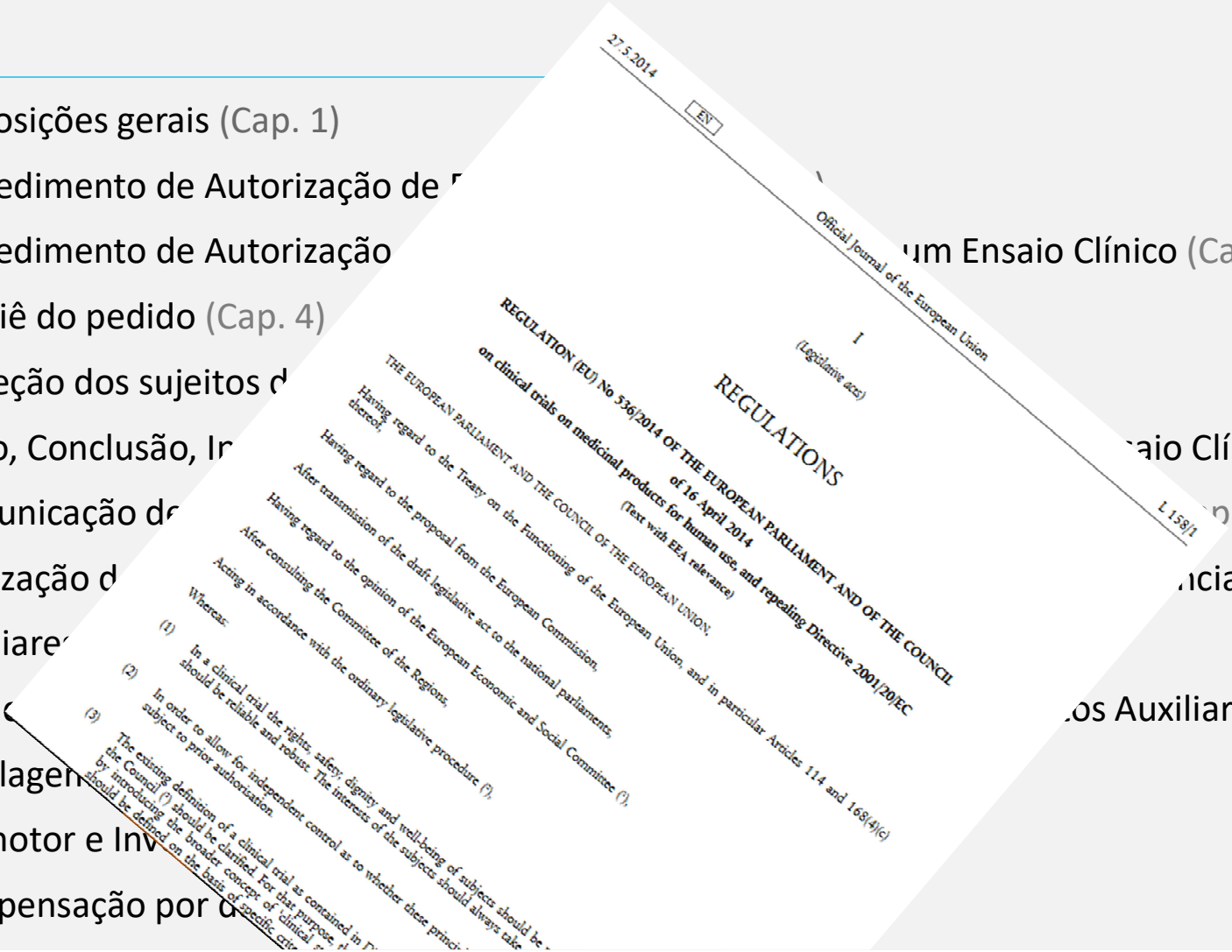
This Decision shall enter into force on the day of its publication in the *Official Journal of the European Union*.

- ✓ Período máximo de transição de 3 anos após data de aplicação do Regulamento.

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Estrutura

- Disposições gerais (Cap. 1)
- Procedimento de Autorização de
- Procedimento de Autorização um Ensaio Clínico (Cap. 3)
- Dossiê do pedido (Cap. 4)
- Proteção dos sujeitos d
- Início, Conclusão, In aio Clínico (Cap. 6)
- Comunicação de p. 7)
- Realização d ncia, Medicamentos Auxiliare
- Fabric os Auxiliares (Cap. 9)
- Rotulagem
- Promotor e Inv
- Compensação por d



27.5.2014 EN Official Journal of the European Union L 158/1

I
(Legislative acts)

REGULATIONS

REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC
(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,
Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union, and in particular Articles 114 and 168(4)(c) thereof,
Having regard to the proposal from the European Commission,
After transmission of the draft legislative act to the national parliaments,
Having regard to the opinion of the European Economic and Social Committee (1),
After consulting the Committee of the Regions,
Acting in accordance with the ordinary legislative procedure (2),
Whereas:
(1) In a clinical trial the rights, safety, dignity and well-being of subjects should be
(2) In order to allow for independent control as to whether these princi
should be reliable and robust. The interests of the subjects should always take
(3) The existing definition of a clinical trial as contained in D
the Council (3) should be clarified. For that purpose, t
by introducing the broader concept of clinical
should be defined on the basis of specific crit

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Estrutura

- Supervisão Pelos Estados Membros, Inspeções e Controlos pela União (Cap. 13)
- Infraestrutura Informática (Cap. 14)
- Taxas (Cap. 16)
- Atos de Execução e Atos Delegados (Cap. 17)
- Disposições diversas (Cap. 18)
- Disposições finais (cap. 19)
  - Anexo 1 – Dossiê de Pedido de Autorização para um primeiro pedido
  - Anexo 2 – Dossiê de Pedido de Alteração Substancial
  - Anexo 3 – Comunicação de Informações de Segurança
  - Anexo 4 – Conteúdo do Resumo dos Resultados dos Ensaios Clínicos
  - Anexo 5 – Conteúdo do Resumo dos Resultados dos Ensaios Clínicos para Leigos
  - Anexo 6 – Rotulagem de Medicamentos Experimentais e Medicamentos Auxiliares
  - Anexo 7 – Tabela de Correspondência

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Procedimento de submissão e autorização

- **Dossiê único** de submissão por Protocolo de Ensaio Clínico, requisitos elencados no Anexo I do Regulamento.

- **Submissão na União Europeia** realizada através de um **ponto único**, CTIS, independentemente do número de Estados-Membros participantes.

- **Um** Estado-Membro **Relator** (EMR) por cada Ensaio Clínico.

- **Prazos** são **definidos** pelo Regulamento – Incumprimento:

  - ✓ Caducidade por falta de resposta atempada de Promotores
  - ✓ Autorização tácita ultrapassado prazo pelos Estados-Membros

- **Decisão única por Estado-Membro** com referência a avaliação científica e ética.

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Procedimento de submissão e autorização

- **Dossiê de submissão** partes independentes: **Parte I** – Informação científica comum aos EMs
  Parte II – Informação nacional, especifica por EM

- **Liderança da avaliação** da informação científica (Parte I) realizada pelo **EMR**

- No caso de Ensaios Clínicos multinacionais, esta **avaliação** ocorre em **3 fases**:
  - ✓ Avaliação do pedido – relatório de avaliação preliminar realizado pelo EMR
  - ✓ Análise coordenada – todos os Estados-Membros em Causa (EMC) fazem revisão da avaliação e partilham os seus comentários
  - ✓ Consolidação – consolidação de relatório final da Parte I

- **Cada EM** realiza a **avaliação** informação nacional contida na **Parte II.**

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Procedimento de submissão e autorização

- **Decisão única** por EM (Parte I + Parte II)

- **Conclusão Parte I** para cada EMC é **coincidente** com **conclusão do RMS**, **excepto** quando:
  - ✓ Participantes em Ensaio Clínico receberiam tratamento inferior quando comparado com a prática clínica nesse EM
  - ✓ Violação de regras estabelecidas no direito nacional do EM
  - ✓ Considerações em matéria de segurança dos participantes, de fiabilidade ou robustez dos dados partilhados durante a fase de análise coordenada da avaliação, que permaneçam por esclarecer.

- No caso do EMC discordar da conclusão do EMR na avaliação da Parte I, comunica e justifica essa decisão através do portal **CTIS.**

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Procedimento de submissão e autorização

- Qualquer EMC, **indefere o pedido** de Autorização de Ensaio Clínico, quando:
  - ✓ Discorda da conclusão sobre a avaliação da Parte I
  - ✓ O resultado da avaliação da Parte II é negativo

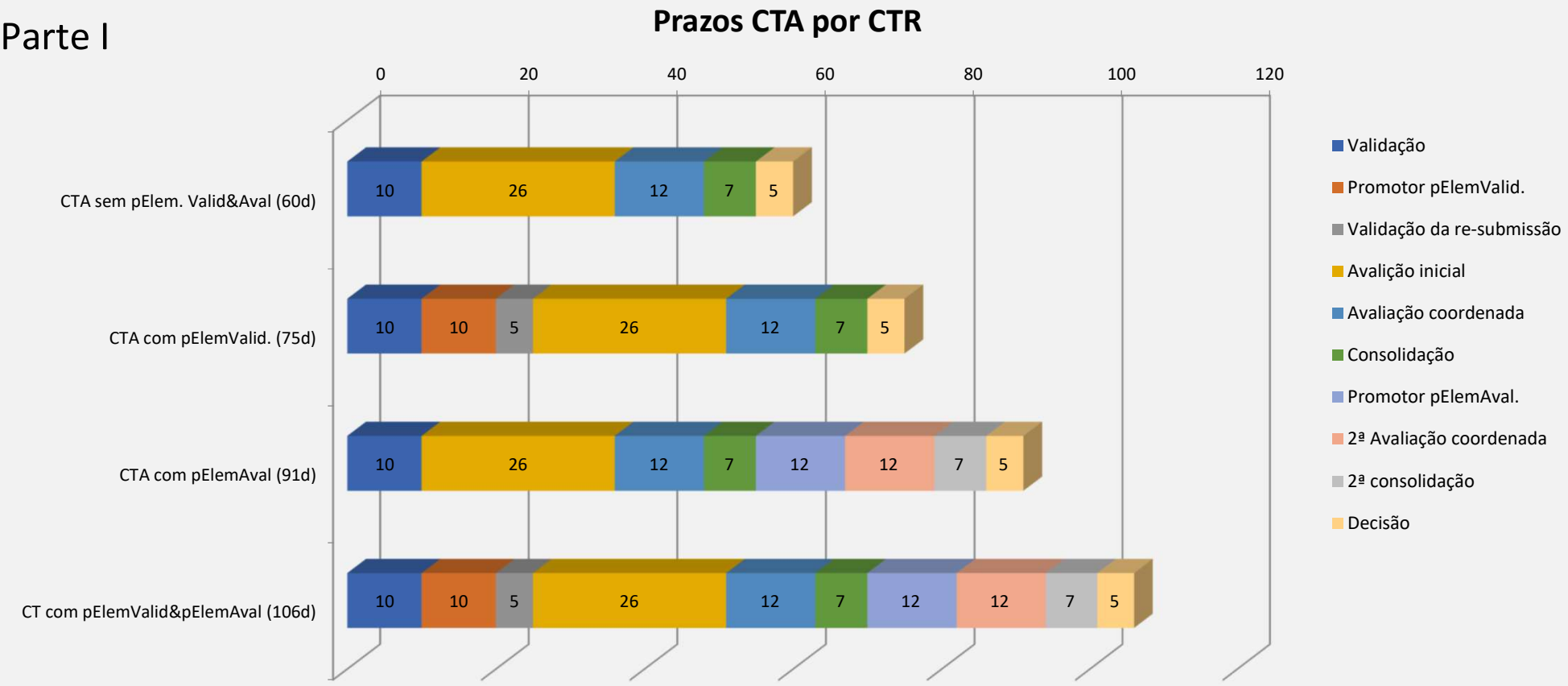
- Se a avaliação da Parte I, pelo EMR, tiver conclusão negativa esse resultado é adotado por todos os EMC.

- A Autorização de um Ensaio Clínico expira, se após 2 anos, não forem incluídos participantes nesse EMC.

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Procedimento de submissão e autorização

Parte I



Prazos para a Parte II compatíveis com a Parte I.

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Outros procedimentos

- **Alterações Substanciais** – Após a autorização de um Ensaio Clínico, qualquer alteração com impacto na segurança ou direitos dos participantes ou na fiabilidade e robustez dos dados recolhidos deverá ser submetida e autorizada previamente à sua implementação.

- **Alterações** a um Ensaio Clínico **que não são substanciais**, mas são **relevantes para** a sua **supervisão**.

- **Adição** de um novo **Estado-Membro** – Submissão e autorização de Ensaio Clínico por novo Estado-Membro não envolvido na avaliação inicial.

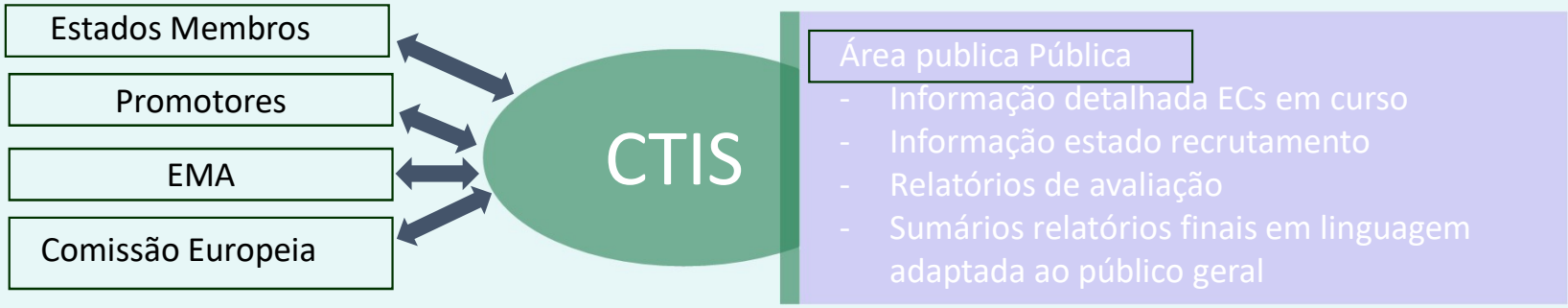
- Notificação de início de estudo, conclusão, interrupção temporária, conclusão antecipada, medida de segurança urgente, e de infrações graves.

- **Medidas corretivas.**

- **Avaliação coordenada de segurança.**

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Sistema de Informação de Ensaios Clínicos - CTIS



- O CTIS é a ferramenta essencial que torna possível a aplicação do Regulamento Europeu de Ensaios Clínicos
- Desenvolvimento contou com EMs e representantes dos Promotores
- Portugal apostou integrar grupo restrito EMs que desenvolveram o CTIS à cerca de 5 anos, existindo uma colaboração intensa e diária.
  - ✓ Levantamento de requisitos
  - ✓ Membro do grupo de Coordenação Europeu para o desenvolvimento CTIS
  - ✓ Integração da equipa Europeia das Autoridades Competentes de desenvolvimento da área de negócio
  - ✓ Participação ativa na definição prática de funcionalidades para cumprimento de requisitos
  - ✓ Participação na verificação de implementação de funcionalidades
  - ✓ Testes de usabilidade do sistema
  - ✓ Formação a formadores designados pelos vários EMs encarregues disseminação de informação nos seus países
  - ✓ Participação no desenvolvimento de materiais formativos disponibilizados pela EMA

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Transparência da informação

- O Regulamento de Ensaios Clinícos prevê que toda a informação contida no CTIS esteja disponível ao público, com exceção de:

  - ✓ Dados pessoais.
  - ✓ Informação comercial confidencial, considerando o estado de autorização no mercado do medicamento, a menos que exista um interesse público que se sobreponha.
  - ✓ Comunicações confidenciais entre Estados-Membros decorrente da avaliação de processos.
  - ✓ Supervisão de Ensaios Clínicos pelos Estados-Membros.

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Transparência da informação

Regras de publicação divulgadas em Outrubro de 2015:

Appendix, on disclosure rules, to the "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited - EMA/42176/2014"

• Contém discrição sobre "quando" e "que" documentos podem ser tornados públicos, dependendo da fase de desenvolvimento.

Publicação:

- ✓ Categoria 1: Fase I, bioequivalência/biodisponibilidade e biosimilares
- ✓ Categoria 2: Fase II e III
- ✓ Categoria 3: Fase IV e ensaios clínicos com a mínima intervenção

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Implementação em Portugal

- Estabelecido memorando de entendimento relativo à avaliação INFARMED,IP-CEIC.

- Projeto piloto - agrega a cooperação INFARMED,IP-CEIC; nesse contexto teve 6 submissões de Ensaios Clínicos, primeiras conclusões positivas (INFARMED,IP e CEIC já cooperam desde 2013 na avaliação conjunta do âmbito do VHP).

- Portugal integra grupo restrito de EMs que coopera ativamente no desenvolvimento do CTIS sob gestão da EMA e Supervisão da Comissão Europeia – Lançamento a 31 de janeiro 2022.

- Portugal coopera junto da EMA no desenvolvimento de materiais formativos para utilização do CTIS pelos *Stakeholders* – Materiais e conteúdos publicados na página da EMA.

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Implementação em Portugal

- Portugal participa ativamente nos Grupos Europeus de Ensaios Clínicos CTFG e CTEG, que articulam o desenvolvimento de documentos orientadores dirigidos a Promotores, *Questions&Answers* sobre Regulamento, templates, documentos orientadores, no site da Comissão Europeia: Volume X Eudralex e no site dos HMA/CTFG.

- Foi disponibilizado no site do INFARMED, IP, e divulgado nas redes sociais no dia 12-01-2022, informação dirigida sobre a aplicação do Regulamento em PT e na UE bem como *links* específicos para acesso rápido a conteúdos relevantes.

- Manhã informativa sobre Regulamento de Ensaios Clínicos com participação INFARMED, IP, CEIC e APIFARMA a 19-01-2022.

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Implementação em Portugal – Publicação site INFARMED, IP

Novo Regulamento Europeu de Ensaios Clínicos

Imprimir Partilhar

Regulamento dos Ensaios Clínicos e CTIS

A condução dos ensaios clínicos na União Europeia (UE) será objeto de uma alteração profunda quando o Regulamento dos Ensaios Clínicos (Regulamento (UE) n.º 536/2014) entrar em aplicação a **31 de janeiro de 2022**. O regulamento harmoniza os processos de submissão, supervisão dos ensaios clínicos na UE através do Sistema de Informação de Ensaios Clínicos (CTIS).

...rada único para a submissão de informações relativas aos ensaios clínicos na UE e no Espaço Económico Europeu ...de trabalho destinado aos promotores de ensaios clínicos e às organizações que com eles trabalham, um ...des dos Estados-membros da UE e dos países do EEE e à Comissão Europeia, bem como um ...e irá auxiliar os promotores de ensaios clínicos na preparação e compilação dos ...ão relacionada com os mesmos e objeto de avaliação; ...ar as atividades dos Estados-membros da UE, dos países do EEE e ...os ensaios clínicos conduzidos na UE e no EEE ...TIS, enquanto a EMA é ...egulamento de

Período de transição/*Transition period* | Processamento de Ensaios Clínicos/*Processing Clinical Trials* | Registo no CTIS/*Register for CTIS*

Registo de uma Organização/*Register an Organization* | Taxas/*Fees* | Preparação para o CTIS/*Preparation for CTIS* | Links úteis/*Links*

Período de transição

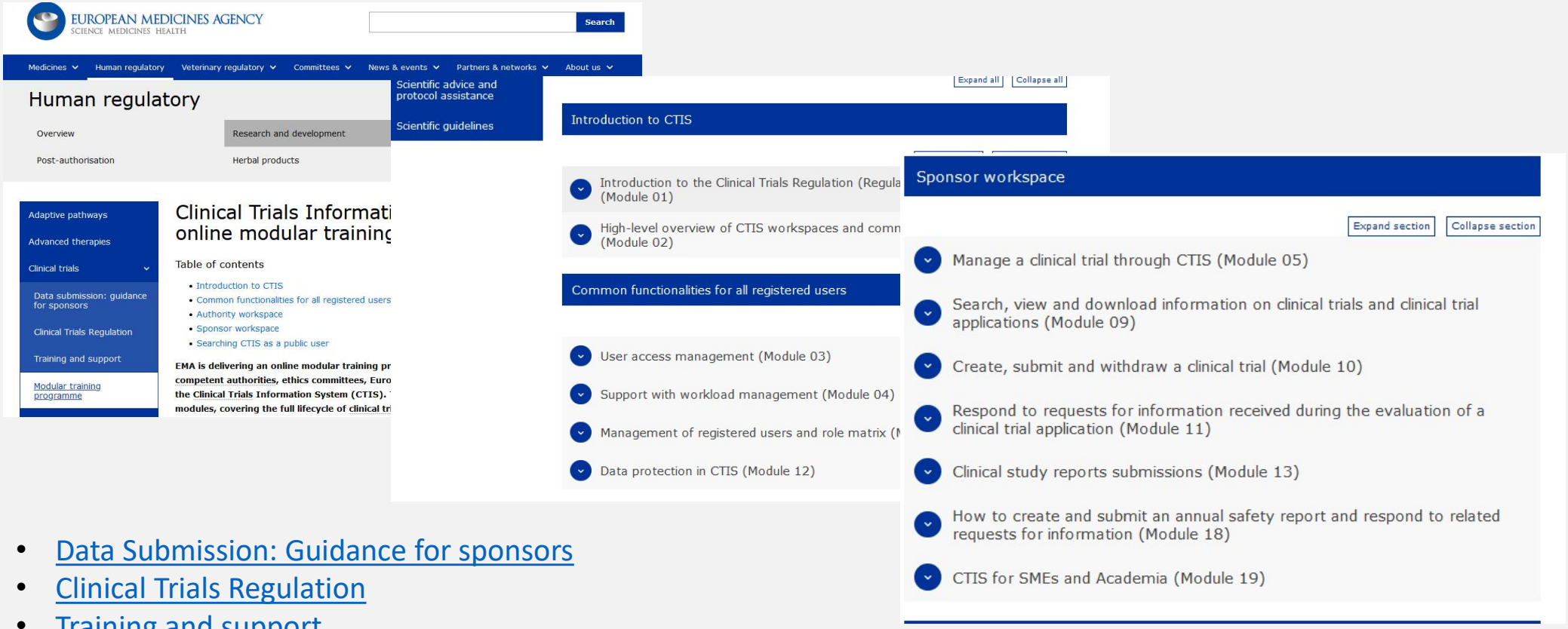
O Regulamento dos Ensaios Clínicos prevê um período de transição para o CTIS de três anos.

- De 31 de janeiro de 2022 a 31 de janeiro de 2023, os promotores de ensaios clínicos podem optar por submeter os seus pedidos de ensaios clínicos ao abrigo da Diretiva dos ensaios clínicos (Diretiva 2001/20/CE) através da submissão de processos a nível nacional, ou ao abrigo do Regulamento dos Ensaios Clínicos através do CTIS;
- A partir de 31 de janeiro de 2023, todos os novos pedidos de ensaios clínicos na UE e no EEE devem ser submetidos ao abrigo do Regulamento dos Ensaios Clínicos através do CTIS;
- Até 31 de janeiro de 2025, os ensaios aprovados ao abrigo da Diretiva dos ensaios clínicos que ainda estejam em curso terão de ser transferidos para o procedimento ao abrigo do Regulamento dos Ensaios Clínicos e para o CTIS.

Página INFARMED, IP – Área Ensaios Clínicos – Novo Regulamento Europeu de Ensaios Clínicos

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Informação útil site EMA – Área dedicada aos Ensaios Clínicos



- Data Submission: Guidance for sponsors
- Clinical Trials Regulation
- Training and support
- Modular training programme

REGULAMENTO EUROPEU DE ENSAIOS CLÍNICOS

Informação útil site Comissão Europeia

European Commission

Public Health

European Commission > Public Health > Medicinal produ

EudraLex - Volume 10 - Clin

PAGE CONTENTS

Set of documents applicable to clinical trials authorised under Directive 2001/20/EC

Set of documents applicable to clinical trials that will be authorised under Regulation EU No 536/2014, once it becomes applicable

Latest updates

Documents

Volume 10 of the Union" contains g

A number of docum changes required b were prepared to c

In order to make a Directive 2001/20/E authorised under R on the Eudralex Vol

Until the Clinical Tri to the Clinical Trials

During the transitio becomes applicable respectively accord

EudraLex – Volume X

Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers – draft September 2021

September 2021

The rules governing medicinal products in the European Union
VOLUME 10 - Guidance documents applying to clinical trials

CLINICAL TRIALS REGULATION (EU) NO 536/2014

DRAFT

QUESTIONS & ANSWERS

VERSION 4.1

Submitted for discussion to the Expert Group on Clinical Trials.

Note: Certain sections of this Q&A document are not yet complete. Updated versions of the Q&A will be published progressively.

Document history:	
Date of discussion of draft by the expert group on Clinical Trials	Q&As were discussed progressively since December 2014.
Date of publication:	On application of the Clinical

transformation

on 4.1

cussed within
ersions of the

and the

licable except
ctive.

rly clinical trials

with investigational medicinal products - EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 (July 2017)

Infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento
e Produtos de Saúde, I.P.

Obrigado!

joel.passarinho@infarmed.pt
ensaios.clínicos@infarmed.pt

www.infarmed.pt
http://m.infarmed.pt

https://twitter.com/INFARMED_IP

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