(DES)REGULAR EM TEMPOS DE PANDEMIA

de ESPECIALIDADE
ASSUNTOS REGULAMENTARES

apifarma

EXPERIÊNCIAS, APRENDIZAGENS E PERSPECTIVAS DE FUTURO

18 de Dezembro de 2020

Ana Cristina Lopes
Departamento de Assuntos Técnicos e Científicos

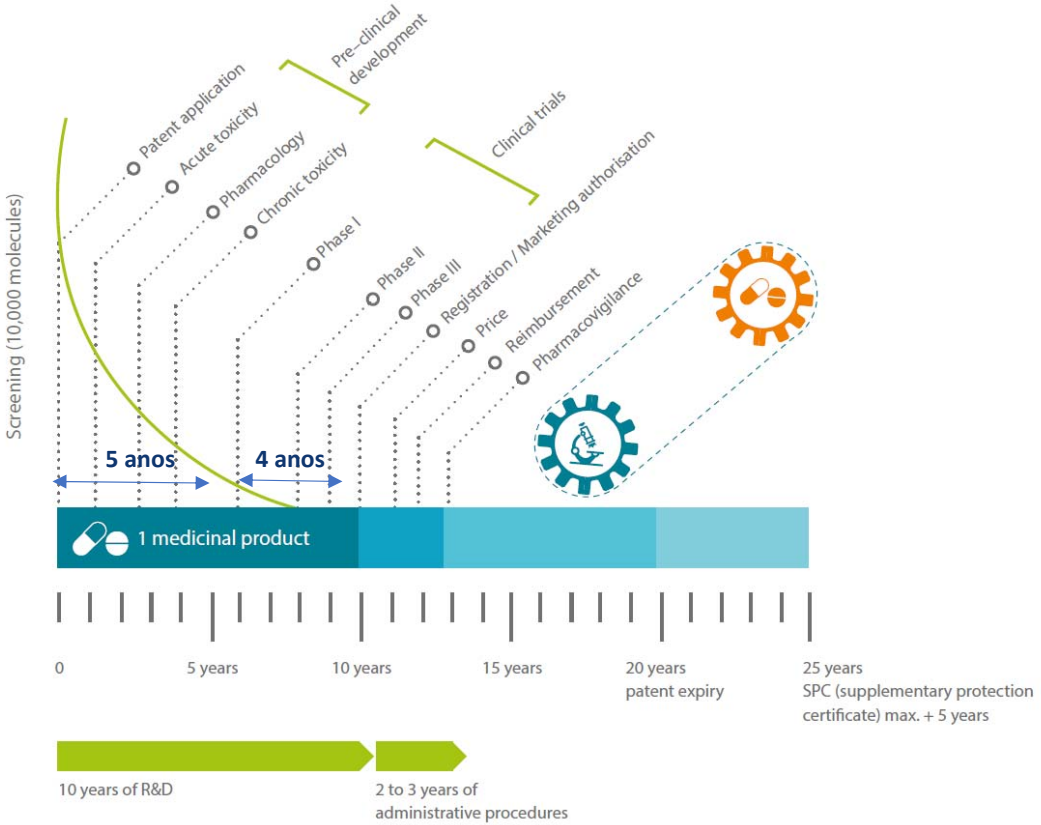
APIFARMA

DESAFIOS COLOCADOS PELO SURTO COVID-19 (I&D)

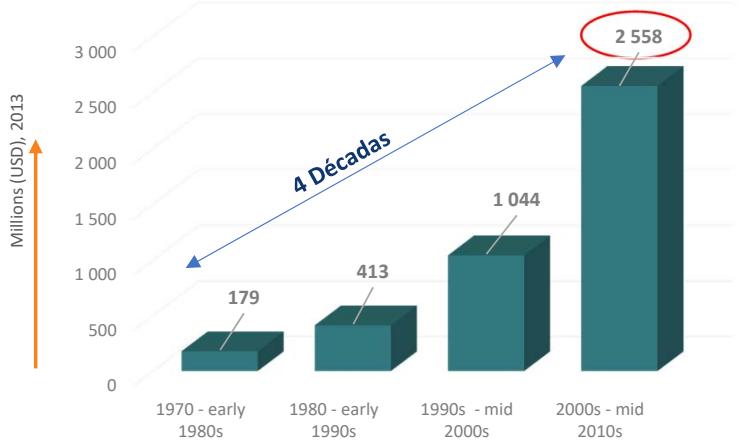
de ESPECIALIDADE ASSUNTOS REGULAMENTARES

- O desenvolvimento de novos medicamentos/vacinas seguros e eficazes contra o coronavírus representa uma solução duradoura para a pandemia e uma pedra angular da resposta da UE ao surto de coronavírus. *[CE; COM(2020) 245 final]*

1) Longo percurso de I&D: 10-15 anos



2) O custo de desenvolvimento de novos medicamentos aumentou de forma exponencial nas últimas décadas



1) EFPIA. The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data. 2020

2) Joseph. A. DiMasi, Henry G. Grabowski, Ronald W.Hansen, Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs, Journal of Health Economics, 47 (2016), 20–33

RESPOSTA DA UNIÃO EUROPEIA CONTRA A COVID-19

de ESPECIALIDADE ASSUNTOS REGULAMENTARES

COMISSÃO EUROPEIA

Bruxelas, 17.6.2020
COM(2020) 245 final

COMUNICAÇÃO DA COMISSÃO AO PARLAMENTO EUROPEU, AO CONSELHO EUROPEU, AO CONSELHO E AO BANCO EUROPEU DE INVESTIMENTO

Estratégia da UE para as vacinas contra a COVID-19

A Comissão pretende encontrar uma vacina no prazo de 12-18 meses quando normalmente o processo demora 10 anos.

O que propõe a UE

uma parte significativa do financiamento virá dos
2,7 mil milhões de EUR do Instrumento de Apoio de Emergência
https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/health/coronavirus-respons...

apifarma

https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/coronavirus-vaccines-strategy_pt

RESPOSTA DA UNIÃO EUROPEIA CONTRA A COVID-19
Em matéria de Vacinas:

de ESPECIALIDADE ASSUNTOS REGULAMENTARES

OBJECTIVOS:

- Garantir a **qualidade, a segurança e a eficácia** das vacinas.
- Garantir o **acesso em tempo útil** dos Estados-Membros e da sua população às vacinas e, ao mesmo tempo, liderar o esforço de solidariedade a nível mundial.
- Garantir a todos na UE um **acesso equitativo e a preços acessíveis** a uma vacina acessível logo que possível.
- A *estratégia para as vacinas* deve servir de **ponto de referência para os Estados-Membros** na formulação das respectivas estratégias nacionais.

2 PILARES:

- **Garantir a produção** de uma quantidade suficiente de vacinas na UE através de **acordos prévios de aquisição** com produtores de vacinas através do Instrumento de Apoio de Emergência. Para além desses acordos, será possível mobilizar financiamento adicional e outras formas de apoio.
- **Adaptar as regras da UE** à actual urgência, a fim de **acelerar o desenvolvimento, a autorização e a disponibilidade de vacinas**, mantendo simultaneamente os padrões de qualidade, segurança e eficácia das vacinas.

https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/coronavirus-vaccines-strategy_pt

apifarma

INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO Medicamentos & Vacinas:

MILKEN INSTITUTE FasterCures

COVID-19 TREATMENT AND VACCINE TRACKER

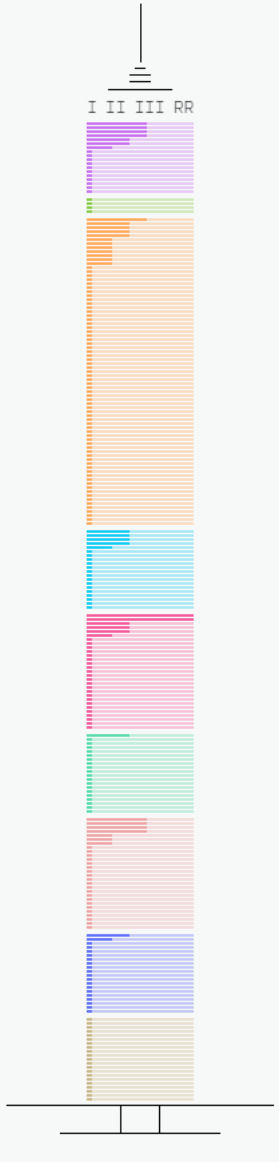
LAST UPDATED: **DECEMBER 1, 2020 3:10 PM** PACIFIC

FasterCures, a center of the Milken Institute, is currently tracking the development of treatments and vaccines for COVID-19 (coronavirus). This tracker contains an aggregation of publicly-available information from validated sources.

Explore detailed information on each development:

TREATMENTS	VACCINES
319	237
TOTAL	TOTAL

https://www.covid-19vaccinetracker.org/



FARTHEST ALONG*	CLINICAL PHASE
BioNTech/Fosun/Pfizer	Regulatory Review
Moderna	Regulatory Review
Univ. of Oxford/AstraZeneca	III
Sinovac/Instituto Butantan	III
Wuhan Inst./Sinopharm	III
Beijing Inst./Sinopharm	III
Gamaleya Research Inst.	III
CanSino Biologics	III
Janssen Pharma	III
Novavax	III

* Ranked by entry into latest phase of development. Clinical phases move when it is publicly reported that the product has been dosed in a trial.

VACCINE CATEGORIES

- Inactivated Virus
- Live Attenuated Virus
- Protein Subunit
- DNA-Based
- RNA-Based
- Replicating Viral Vector
- Non-Replicating Viral Vector
- Virus-Like Particle
- Other Vaccines

CLINICAL TRIAL PHASE

I	Phase One
II	Phase Two
III	Phase Three
RR	Regulatory Review

apifarma

REGULAR EM TEMPOS DE PANDEMIA

de ESPECIALIDADE ASSUNTOS REGULAMENTARES

Apoio ao desenvolvimento e acesso atempado dos doentes aos medicamentos que atendem a necessidades médicas não satisfeitas

INSTRUMENTOS LEGAIS

- Autorização condicional
- Autorização em circunstâncias excepcionais
- Avaliação acelerada
- Reg. Medicamentos Órfão, Terapias Avançadas

FERRAMENTAS DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO

- Aconselhamento científico
- Aconselhamento paralelo EMA /Org. ATS
- Vias de aprovação adaptativas
- PRIME: Medicamentos Prioritários

APOIO PRESTADO PELA EMA

- Orientações e procedimentos (flexibilidade regulamentar)
- Gabinete de apoio às PME's
- Task Force: apoio à Inovação (ITF); COVID-19 (ETF)

APOIO PRESTADO PELAS AUTORIDADES NACIONAIS

- Gabinetes de apoio à inovação
- Ensaios Clínicos
- Uso compassivo & Programas de acesso precoce

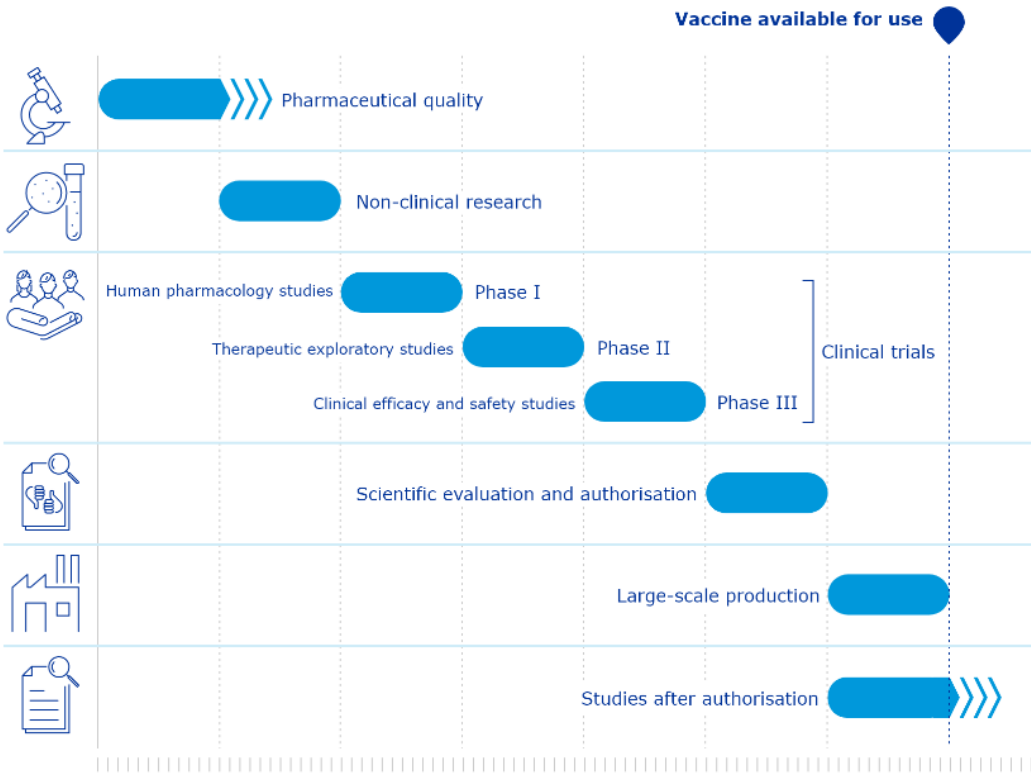
* Instrumentos usados em relação às vacinas COVID19

apifarma

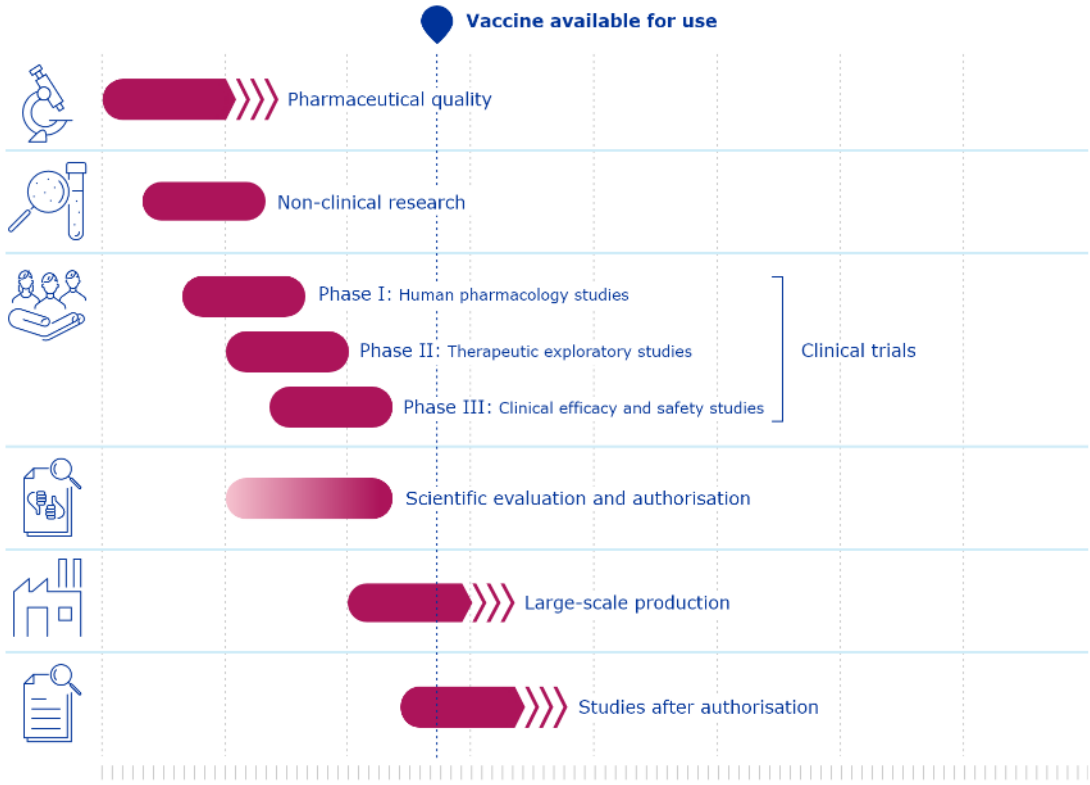
INSTRUMENTOS REGULAMENTARES ACELERADOS (1/3)

- O desenvolvimento de novas vacinas é reduzido no tempo, aplicando o amplo conhecimento adquirido com as vacinas já aprovadas:

Processo regulamentar de referência (padrão)



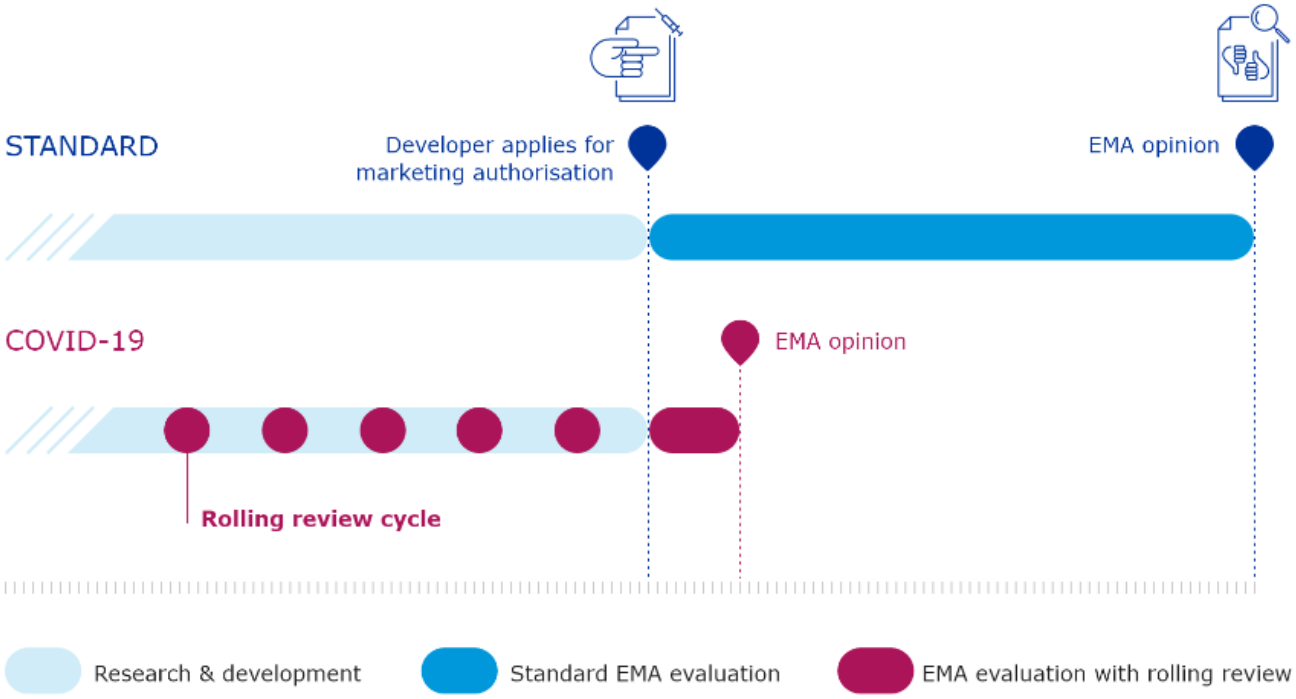
Processo regulamentar para as Vacinas COVID19

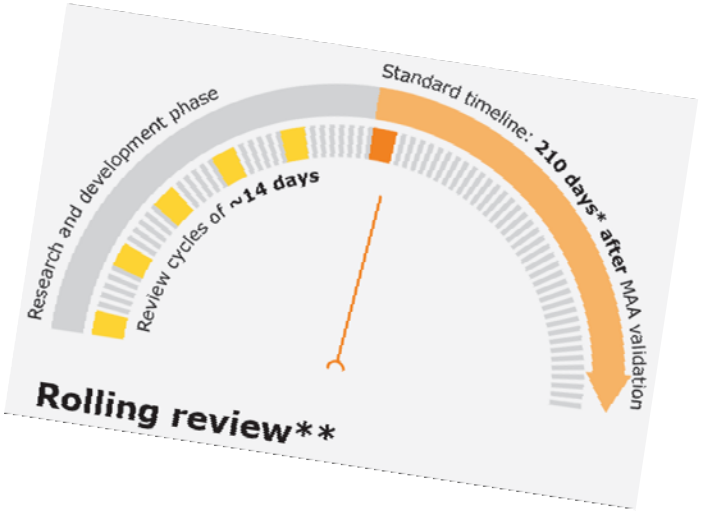


https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring

INSTRUMENTOS REGULAMENTARES ACELERADOS (2/3)

- Os procedimentos de avaliação acelerados (*fast-track*) permitem dar resposta aos requerentes num curto espaço de tempo:





* Excluding time given to companies to provide responses
** An ad hoc procedure used in the context of a public health emergency

https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring

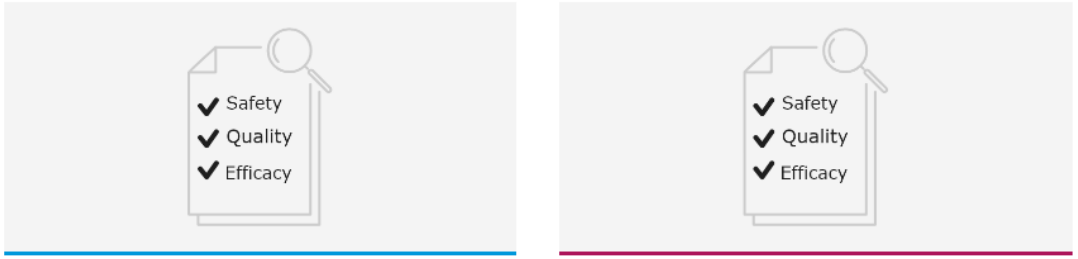
INSTRUMENTOS REGULAMENTARES ACELERADOS (3/3)

de ESPECIALIDADE ASSUNTOS REGULAMENTARES

- Mesmos Standards exigidos, aumento de Recursos & Capacidade de Fabrico:

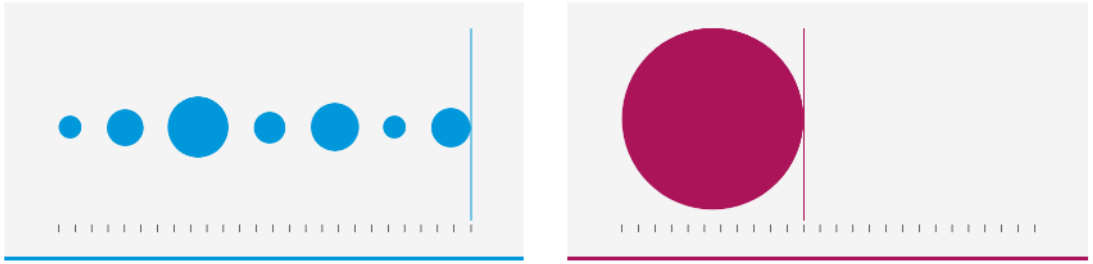
Regulatory standards

COVID-19 vaccines must be approved according to the same standards that apply to all medicines in the EU



Resources

COVID-19 vaccine development mobilises more resources simultaneously.

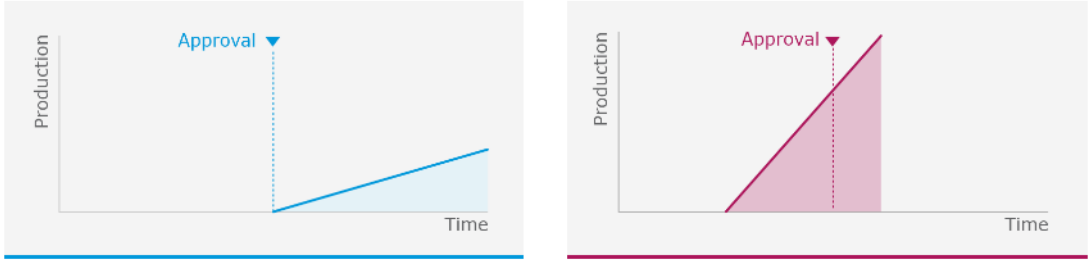


Continuous dialogue

COVID-19 vaccine development is supported by early, continuous dialogue between developers and a dedicated group of regulatory experts.

Manufacturing

Companies are expanding manufacturing and production capacity to ensure efficient vaccine deployment.



Standard vaccines

COVID-19 vaccines

apifarma

ACORDOS DE AQUISIÇÃO PRÉVIA (Comissão Europeia)

de ESPECIALIDADE ASSUNTOS REGULAMENTARES

Critérios de Financiamento

- Solidez da abordagem científica e da tecnologia utilizada.
- Rapidez e capacidade de entrega de quantidades suficientes de vacinas em 2020 e 2021.
- Custo.
- Partilha dos riscos e cobertura de responsabilidade exigida.
- Diferentes tecnologias cobertas.
- Capacidade de produção na EU.
- Solidariedade mundial: o compromisso de disponibilizar doses das futuras vacinas aos países parceiros, a fim de pôr termo à pandemia mundial.
- Colaboração precoce com os reguladores da UE com a intenção de solicitar uma autorização de introdução no mercado da UE para a(s) vacina(s) candidata(s).

Acordos com Fabricantes de Vacinas

Acordo para a aquisição de potenciais vacinas contra a COVID-19, *uma vez comprovada a sua segurança e a eficácia*:

- **AstraZeneca:** compra de **300 milhões de doses**, com a opção de compra de +100 milhões de doses;
- **Sanofi-GSK:** compra de até **300 milhões de doses**;
- **Janssen Pharmaceutical NV (grupo J&J):** compra de **200 milhões de doses**, com a possibilidade de adquirir +200 milhões de doses;
- **BioNTech-Pfizer:** compra de **200 milhões de doses**, com a opção de compra de +100 milhões de doses;
- **CureVac:** compra de **225 milhões de doses**, com a opção de compra de +180 milhões de doses;
- **Moderna:** compra de **80 milhões de doses**, com a opção de compra de +80 milhões de doses.

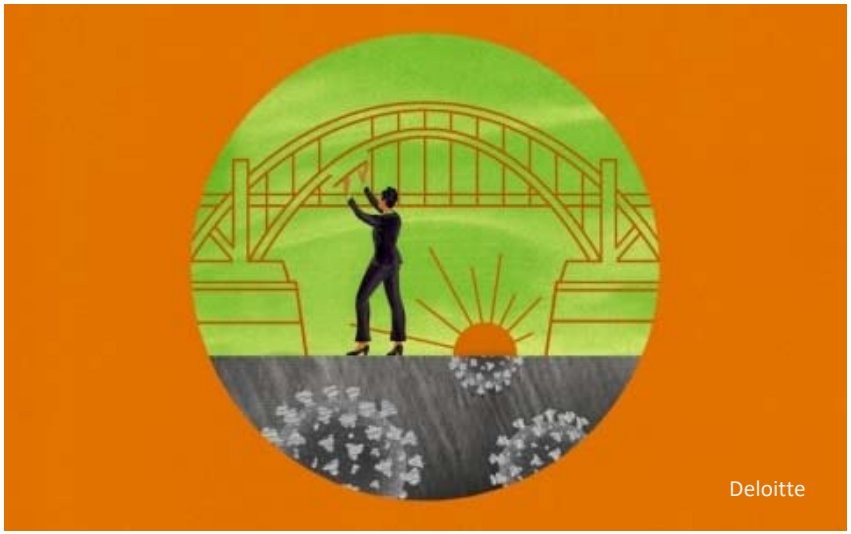
https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/coronavirus-vaccines-strategy_pt

apifarma

DESAFIOS AO FUNCIONAMENTO DO MERCADO EUROPEU

de ESPECIALIDADE
ASSUNTOS
REGULAMENTARES

DOS MEDICAMENTOS PARA A
COVID-19



AOS MEDICAMENTOS ESSENCIAIS
PARA AS POPULAÇÕES

apifarma

DESAFIOS AO FUNCIONAMENTO DO MERCADO EUROPEU
(Des)Abastecimento do Mercado

de ESPECIALIDADE ASSUNTOS REGULAMENTARES

- **CADEIA DE FABRICO** afectada a nível global:
  - ✓ Diminuição da **capacidade de produção** (RH afectados; *scale-up* de lotes)
  - ✓ **Proibições de exportação** de países terceiros (proibição imposta pela Índia para APIs)

- **REFORÇO DE STOCKS -** necessidade de aumentar inventário:
  - ✓ **Procura crescente por medicamentos essenciais**, em particular os utilizados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) & Reserva Estratégica de Medicamentos
  - ✓ Disponibilidade dos medicamentos para condições clínicas menores (ex: paracetamol, ibuprofeno) com problemas e condicionada – **problemas na matéria-prima e adquiridos de forma crescente pela população não afectada**

- **LOGÍSTICA** (transporte de carga):
  - ✓ Transporte Terreste – limitações nas fronteiras
  - ✓ Transporte Aéreo – redução de voos

Inquérito APIFARMA com 2 períodos de monitorização:
- 1º período: 15/03 – 15/05/2020
- 2º período: 15/05 – 15/07/2020

NOTA: *Análise sumária e não extensiva do impacto, com várias questões associadas ao longo do tempo, relacionadas com a evolução do surto*

apifarma

DESAFIOS AO FUNCIONAMENTO DO MERCADO EUROPEU
(Des)Abastecimento do Mercado | Resposta Europeia

1) A Comissão Europeia, a EMA e os Chefes de Agências de Medicamentos (HMA) publicaram **recomendações para os promotores de ensaios clínicos** sobre como gerir a condução de ensaios clínicos no contexto da pandemia da doença por coronavírus (COVID-19).

2) Elaboração de **documento de Perguntas e Respostas (Q&A)** ➲ sobre questões regulamentares e **medidas de flexibilização** que se apliquem no contexto de COVID-19: possível flexibilidade no cumprimento das regras relativas às BPF e BPD; procedimento acelerado quanto às alterações aos termos de AIM, exportação, etc.

3) Criação de **ponto único de contacto da Indústria (I-SPOC)** para permitir que as empresas farmacêuticas **reportem directamente à EMA** as situações de ruptura ou falta de medicamentos críticos (produtos autorizados por via central e nacional) & medicamentos experimentais.

4) Definição de uma **lista medicamentos prioritários** utilizados em unidades de cuidados intensivos (UCI). Os medicamentos incluídos na lista são **monitorizados quanto a possíveis rupturas/faltas em cada um dos mercados**. Neste âmbito, podem ser tomadas medidas de acompanhamento, nomeadamente serem encontradas alternativas terapêuticas, aumentar a produção durante o surto ou outras.

apifarma

MEDIDAS DE FLEXIBILIZAÇÃO REGULAMENTAR (1/3)

➲ EMA Q&A, Revision 3 – 1 July 2020

1. Autorização de Introdução no Mercado:

- Os EM's podem autorizar um medicamento que já tenha sido autorizado noutro Estado-Membro da UE de acordo com o Art. 126.º-A da Directiva 2001/83/CE.
- Os países podem, ainda, utilizar as **possibilidades previstas na Directiva 2001/83/CE**, incluindo o uso compassivo ou a autorização de distribuição de um medicamento não autorizado nos termos do nº2, Art. 5º da Directiva 2001/83/CE.
- Avaliação imediata dos pedidos, que respondam a **necessidades urgentes no âmbito da resposta à pandemia**.

2. Renovações:

- Considerando que os TAIMs podem ter dificuldades em cumprir com o prazo legal, prevê-se que, antes do prazo previsto para a apresentação do pedido de renovação, e com um pedido justificado, o titular de AIM possa entrar em contacto com a Autoridade e ser-lhe concedida o **adiamento de apresentação do processo completo**.

3. Aplicação da *Sunset Clause*:

- Caso o TAIM não proceda a uma colocação efectiva do medicamento no mercado, no prazo de três anos a contar da AIM, esta deixará de ser válida. As situações de atraso devido à pandemia COVID-19 podem ser consideradas ao abrigo de um **pedido de isenção** em circunstâncias excepcionais e por razões de saúde pública.

4. GMP's:

- Alteração(ões) na cadeia de fabrico: **procedimento de validação automática** que permita a rápida implementação de alterações de fornecedores e/ou locais de fabrico/libertação de lotes.
- A alteração pode vir a ser avaliada mais tarde, sendo que TAIM pode assumir a responsabilidade de a implementar desde logo e garantir a cadeia de abastecimento.

apifarma

MEDIDAS DE FLEXIBILIZAÇÃO REGULAMENTAR (2/3)

➲ EMA Q&A, Revision 3 – 1 July 2020

5. Certificados BPF e autorizações de fabrico e de importação:

- Tendo em conta as dificuldades e restrições para se proceder a revalidação dos certificados BPF para os locais de fabrico/ importação de substâncias activas e/ou produtos acabados no EEE, a sua **validade deve ser estendida até o final de 2021**, sem a necessidade de acções adicionais por parte do respectivo Titular.

6. Adaptação às funções e responsabilidades do *Qualified Person* (QP) considerando as restrições às viagens e outras decorrentes da pandemia:

- Deve ser aceite a **certificação remota de lotes**, assente nas regras de BPF da UE, desde que o QP tenha acesso a todas as informações necessárias para permitir a certificação do lote.
- A documentação é naturalmente registada e arquivada.
- As obrigações /responsabilidades do QP permanecem inalteradas.

7. Alterações de Qualidade:

- No contexto da pandemia COVID19, os TAIM com dificuldades para executar os controlos de qualidade previstos na autorização de introdução no mercado devido, entre outros, a um aumento significativo da capacidade de fabrico, devem continuar a garantir a qualidade mas contar com a flexibilidade das autoridades competentes.
- Possibilidade de apresentar um **esquema de controlo adaptado baseado no risco**. Este pedido deve ser apresentado como uma alteração em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão.

[Outras medidas (excepcionais) *não previstas*, mas importantes para os TAIM em Portugal, seria assumir a generalidade dos pedidos de alteração como notificações de implementação imediata. Posteriormente estas viriam a ser avaliadas, no âmbito de um procedimento regulamentar, como já é feito nalguma situações].

apifarma

MEDIDAS DE FLEXIBILIZAÇÃO REGULAMENTAR (3/3)

➲ EMA Q&A, Revision 3 – 1 July 2020

8. Farmacovigilância (FV):

- Embora nas actuais circunstâncias excepcionais, alguns TAIMs possam ter dificuldades em cumprir com os prazos, é essencial **garantir a notificação de todos os casos individuais graves (ICSRs - *Individual Case Study Report*) no prazo de 15 dias** estabelecido na Directiva 2001/83/CE.
- A notificação de ICSRs pode ser alargada, tendo por base a seguinte ordem de priorização:
  - Notificação de ICSRs graves relacionados com medicamentos utilizados para o tratamento/prevenção de microorganismos na origem da pandemia;
  - Notificação de outros ICSRs sérios;
  - Notificação de ICSRs não graves relacionados relacionados com medicamentos utilizados para o tratamento/prevenção de microorganismos na origem da pandemia;
  - Notificação de outros ICSRs não sérios.
- Quando os TAIMs fizerem uso desta possibilidade, devem colocar uma **nota no dossier principal do sistema de FV registando essa prática**.

9. Rotulagem:

- Possibilidade de **conceder isenções totais ou parciais a certos requisitos de rotulagem e embalagem** previstos no nº3, art.63º da Directiva 2001/83/CE para resolver problemas graves de disponibilidade de medicamentos.
- Deve ser aceite que a **rotulagem e o folheto informativo do produto possa constar numa outra língua** que não a do Estado-Membro onde o medicamento é comercializado.
- Nestas circunstâncias excepcionais, deve ainda ser aceite que **algumas informações específicas nacionais não apareçam na embalagem/rotulagem** ou que a **apresentação possa diferir das apresentações aprovadas no Estado-Membro** onde o produto é comercializado.

apifarma

DESAFIOS AO FUNCIONAMENTO DO MERCADO EUROPEU
(Des)Abastecimento do Mercado | Resposta Nacional

1) Reserva Estratégica de Medicamentos | Despacho 3219/2020, 11Mar.:

- ✓ **Aquisição por todas as unidades hospitalares do SNS**, dos medicamentos constantes da lista REM → **Reforço stock em 20%**
- ✓ **Inclusão (inicial) dos medicamentos constantes da REM na Lista de Notificação Prévia (LNP)** – implicando necessidade de autorização por parte do INFARMED I.P. para exportação ou distribuição para outros Estados-membros da EU (*entretanto retirados com a Delib. que aprova a LNP de 29/04/2020*)
- ✓ **Monitorização de forma específica a disponibilidade destes medicamentos**: TAIMs e distribuidores por grosso informam, semanalmente, do stock disponível dos referidos medicamentos nas suas instalações, bem como das aquisições e vendas semanais

2) Outras iniciativas alinhadas com as medidas de flexibilização regulamentar, na área dos ensaios clínicos, agilização de 'vias verdes' (fronteiras)

3) Operação Luz Verde: medicamentos hospitalares dispensados em Farmácia Comunitária

apifarma

DESAFIOS AO FUNCIONAMENTO DO MERCADO EUROPEU
(Des)Abastecimento do Mercado | Ainda alguns Desafios!

de ESPECIALIDADE ASSUNTOS REGULAMENTARES

O QUE DEFENDE A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA? Garantir a optimização ao nível do Abastecimento & Uso do Medicamento

1) Garantir a **plena utilização da capacidade de fabrico** (ex: em caso de indisponibilidade de APIs/incapacidade de fabrico do fornecedor habitual devem ser considerados outros fornecedores).

2) **Flexibilidade Regulamentar** (ex: processos de autorização para importação e exportação devem ser acelerados, como a notificação para efeitos de importação).

3) Levantamento de **restrições à exportação.**

4) Implementação plena de **'Vias Verdes'** nos transportes (ex: fazer cumprir plenamente as vias verdes, não só para permitir o transporte de medicamentos, mas também para matérias-primas, produtos intermédios e APIs).

5) Garantir a **comunicação entre os parceiros** para uma visão geral e completa sobre a disponibilidade (ex: articulação entre as autoridades e os pontos de contacto da IF, i-SPOC).

6) Assegurar o **uso racional dos medicamentos** e melhorar a utilização dos medicamentos disponíveis no hospital (ex: seguir protocolos hospitalares validados).

apifarma

EM CENÁRIO DE PANDEMIA POR COVID-19

de ESPECIALIDADE ASSUNTOS REGULAMENTARES

O COMPROMISSO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA PARA COMBATER O NOVO CORONAVÍRUS (COVID-19)

Garantimos a continuidade dos tratamentos a todos os doentes

As empresas farmacêuticas em Portugal continuam a assegurar que os medicamentos, as vacinas e os dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* continuam a chegar a todos os que deles necessitam.

Portugal conta com o esforço nacional de todas as empresas: colaboradores em teletrabalho, e todos os colaboradores que asseguram a produção, a distribuição, a logística e a dispensa nas farmácias.

A par, apoiámos projetos especificamente criados para permitir a entrega de medicamentos, habitualmente de dispensa hospitalar, em casa de doentes – Operação Luz Verde e Fundo de Emergência abem: Covid-19.

Apoiamos a Sociedade, as Autoridades e o Sistema de Saúde no terreno

A APIFARMA e as empresas farmacêuticas suas associadas já doaram mais de 3,2 milhões de euros para apoiar a aquisição de equipamento para os profissionais que combatem a COVID-19 e material para análises e ensaios de diagnóstico ao coronavírus.

Os apoios destinam-se a entidades do Serviço Nacional de Saúde, autarquias, instituições de ensino, prestadores de saúde particulares, organizações não governamentais, associações de doentes, entre outras.

Contribuímos também para a Resposta Global à COVID-19, uma iniciativa da Comissão Europeia para acelerar o desenvolvimento, a produção e o acesso a vacinas, diagnósticos e tratamentos.

Demos prioridade à investigação de Vacinas, Medicamentos e Diagnósticos

Existem hoje quase 100 vacinas candidatas e mais 200 medicamentos em investigação. E estão em curso mais de 800 ensaios clínicos para responder, com eficácia e segurança, a esta pandemia.

Mobilizámos os nossos investigadores, partilhámos conhecimento, colaborámos com as autoridades e organizações públicas de investigação. Tudo para acelerar a descoberta e disponibilizar ao Mundo a solução para a pandemia.

Logo que se alcançar uma vacina ou medicamento de qualidade, segurança e eficácia comprovadas, será dada total prioridade à sua disponibilização junto da população, em condições de equidade. Esta é parte da nossa missão.

apifarma

Obrigada

Cristina Lopes
Directora de Assuntos Técnicos e Científicos, APIFARMA

cristina.lopes@apifarma.pt