

KLINICKÁ HODNOCENÍ PROVÁDĚNÁ DLE CTR 536/2014 – POŽADAVKY PRO PART I

MUDr. Eva Hrušková Reinová

Ing. Ivana Pravdová

Klinická hodnocení (KH) prováděná dle CTR 536/2014

- **Nově předložená KH do CTIS**
 - **Od 31. 1. 2023 již všechny nové studie**
- **Překlápěná KH = Transitional trials (TCT)**
 - jedná se o KH jež byla schválena dle Direktivy (Clinical trial directive 2001/20/EC = CTD), ale zadavatel je chce nově překlopit do CTIS a nadále je již provádět v souladu s CTR
 - Harmonizované
 - Konsolidované

Nově předkládaná KH do CTIS

Part I

Požadavky na klinickou a preklinickou dokumentaci:

- **Průvodní dopis** – nutné uvést všechny relevantní informace včetně toho, jaký dokument slouží jako je RSI, Není nutný v Čj; **důrazně doporučujeme uvést seznam předkládané dokumentace (lze i jako samostatný dokument)**
- **Protokol**
- **Synopse protokolu v Čj**
- **Investigator´s Brochure nebo SmPC**
- **Doplňující dokumentaci, pokud má zadavatel k dispozici (DMC Charter; Scientific Advice, PIP atd.)**
- **Platba – požadavek na platbu bude zaslán v rámci validací**

POZOR – NIKDY NE SKEN BEZ MOŽNOSTI VYHLEDÁVÁNÍ

Nově předkládaná KH do CTIS

Part I

Požadavky na farmaceutickou dokumentaci:

- **IMPD-Q/SIMPD-Q** – pro všechny IMPs i neregistrované AxMPs
- **Dokumenty SVP** – povolení k výrobě/dovozu, prohlášení QP
- **Štítky v českém jazyce**

Nově předkládaná KH do CTIS – Změny v požadavcích na farmaceutickou dokumentaci

Značení (Chapter X):

- Povinnost značit i auxiliary medicinal products (AxMP)
- U registrovaných IMPs a AxMP je ve většině případů dostačující originální značení registrovaného přípravku (Article 67)
- Povinnost uvádět dobu použitelnosti i na primárním obalu (Annex VI A.2)
 - 6.9.2022 bylo vydáno Nařízení komise v přenesené pravomoci, kterým se mění příloha VI Nařízení 536/2014 – tato povinnost byla odstraněna

! Pouze jediná možnost doplnění chybějících informací a dokumentů

Approval with condition – omezené možnosti použití, pouze doplnění informací/dokumentů, o kterých zadavatel nemohl dopředu vědět

Transitional trials (TCT)

Dokument Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers – version 6.2 September 2022

- Ohledně transitional trials pojednává kapitola 11 – upraveno v rámci jednání států s Evropskou komisí
- Nutné překlopit všechny studie, které **nebudou ukončeny v EU tzn. mají alespoň jedno aktivní centrum v EU do 30. 1. 2025**
- **Od chvíle, kdy je studie „překlopena“ do CTIS, vztahují se na ni všechny požadavky dané CTR včetně transparency**
- Pozor – v QnA uveden termín „transitioning application“, ale CTR tento pojem nezná – jedná se o termín pro potřeby CTIS – při předložení do CTIS nutné zaškrtnou, zda se jedná či nejedná o transitional trial

Transitional trials (TCT)

Dokument Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers – version 6.2 September 2022

- Smyslem není znovu přehodnocovat již posouzenou dokumentaci
- Lze předkládat jen do těch států, **kde již byla studie schválena a ve kterých aktuálně probíhá**, nové státy lze přidávat až po úspěšném překlopení studie do CTIS
- U studií, které byly posouzeny v rámci VHP doporučujeme jako RMS žádat stejný stát, který byl RMS i ve VHP
- Lze překlápět pouze ty studie, u nichž současně neběží posuzování dodatků na národní úrovni v rámci EU/EEA dle Direktivy

Transitional trials (TCT)

**Dokument Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers –
version 6.2 September 2022**

11. 5 Question: What are the conditions for switching the regulatory framework of a trial from the clinical trials Directive to the Clinical Trials Regulation?

463 Only clinical trials that comply with the principles of the CTR and the documentary requirements in Annex I can be transitioned.

In order to transition a multinational clinical trial, it is required that all documents common to all Member States concerned (i.e. those documents covered by the part I assessment report) other than the protocol will be harmonised across Members States (e.g. Investigator's Brochure, Investigational Medicinal Product Dossier).

Transitional trials (TCT)

464. With regards to the protocol, **sponsors are required to have a harmonised or consolidated protocol approved under the CTD, prior to transitioning.** A harmonised protocol is one where an identical protocol that includes identical trial procedures in all countries has been approved across all EU Member States, whereas a consolidated protocol is one in which there are differences in procedures in different Member States, but the protocol document itself is identical) (see: CTFG Best Practice Guide for sponsors of multinational clinical trials with different protocol versions approved in different Member States under Directive 2001/20/EC that will transition to Regulation (EU) No 536/2014).

465. It is the sponsor's responsibility to assess this compliance and declare in the cover letter that the clinical trial is in line with the requirements for transitioning from CTD to CTR as referred in point 477 of this Q&A document.

Transitional trials (TCT)

477. In the cover letter, the name of the ethics committee who has given a positive opinion on the clinical trial under CTD and the EudraCT number shall be included. It is expected that the ethics committee who carried out the initial assessment has remained responsible for the assessment of substantial amendments in the same trial. When this is not the case, the sponsor shall submit the name(s) of the ethics committee(s) that approved the latest versions of the protocol.

Transitional trials (TCT)

Harmonizované KH

- Všechny dokumenty byly již schváleny v jednotné podobě jednomyslně všemi účastními se státy.
- Většinou VHP

Konsolidované KH

- Některé dokumenty mají národně specifické požadavky, jež jsou shrnuty v nově vzniklém dokumentu. Tento dokument musí reflektovat všechny již schválené národní požadavky jednotlivých států.

Harmonizované KH

Předloží se všechna již schválená dokumentace (Protokol, synopse protokolu v Čj, IB nebo SmPC, IMPD, **NE DIL**) s výjimkou následujících dokumentů, které jsou potřeba doplnit nově:

- aktualizované prohlášení QP
- aktualizované štítky (v případě, že původní uvádějí EudraCT číslo)

POZOR – Ve všech dokumentech je potřeba změnit EudraCT number za EU number, jež vygeneruje CTIS.

Konsolidované KH

Předloží se všechna již schválená dokumentace + konsolidovaná dokumentace (Protokol, synopse protokolu v Čj, IB nebo SmPC, IMPD, **NE DIL**) s výjimkou dokumentů, které jsou potřeba doplnit nově.

V průvodním dopise je nutné uvést, které dokumenty jsou konsolidované.

U konsolidovaných dokumentů se v průvodním dopise popíše příslušné změny.

- Např. do protokolu doporučujeme dát sekci „National Requirements“, kde budou uvedeny požadavky jednotlivých států.

Konsolidované KH – aktualizovaná farmaceutická dokumentace

- Q-IMPD – u aktualizovaného dokumentu vyznačit změny formou revizí nebo přiložit souhrn změn
- Aktualizované prohlášení QP – musí být vydáno pro danou studii (EU CT číslo místo EudraCT)
- Aktualizované štítky v českém jazyce – číslo protokolu nebo EU CT číslo jako referenční kód umožňující identifikaci daného KH

Transitional trials (TCT)

**Dokument Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers –
version 6.2 September 2022**

11.6 Question: How shall a sponsor proceed in case of mono-national clinical trials?

469. Answer: The sponsor shall submit an initial application (article 5 of the CTR) which relies on the existing dossier already assessed and authorized by the Member State. The process will require a new cover letter and all application data (Part I and II) to be completed in CTIS.

Transitional trials (TCT)

470. For Part I, the latest authorised versions of the following documents need to be provided as a minimum in the transitioning clinical trial application:

- protocol (as authorised by the Member State in question);
- Investigator's brochure (IB);
- Good manufacturing Process (GMP) relevant documents;
- Investigational medicinal product dossier (IMPD);
- documents related to non-investigational medicinal products (i.e. auxiliary medicinal products under the CTR), (if applicable).

471. For Part II, the latest authorised versions of the subjects' information sheet and the informed consent form are those documents that are required as a minimum.

472. It is important that the sponsor submits the additional documentation on top of what is being required in point 470 and 471 in the transitioning clinical trial application, if these documents are available.

Transitional trials (TCT)

454. When the sponsor **cannot provide** certain documents listed in annex I of the Regulation, it should upload a blank document clarifying that this aspect was assessed by National Competent Authority (NCA) and/or Research Ethics Committee (REC) and therefore is covered by the conclusion of the assessment under the CTD.

455. Documents that were been replaced by a blank document will need to be submitted as part of the first substantial modification application after the authorisation of the transition application. If the first substantial modification to the application is a part I change, the sponsor should complete all elements related to Part I of the dossier. If the first substantial modification would be a part II change, the sponsor should complete all elements related to part II of the dossier.

Transitional trials (TCT)

11.7 Question: How should a sponsor proceed in case of multinational clinical trials?

479. Answer: A multinational clinical trial approved under CTD is a trial conducted in different Member States under the **same EudraCT number**.

480. If clinical trials conducted under the same EudraCT number in different Member States are not sufficiently **harmonised**, a sponsor needs to harmonise them via substantial amendments under CTD in order to be able to transition them as one trial under the Clinical Trials Regulation. (see: CTFG Best Practice Guide for sponsors of multinational clinical trials with different protocol versions approved in different Member States under Directive 2001/20/EC that will transition to Regulation (EU) No 536/2014).

Transitional trials (TCT)

481. Alternatively, for trials where full harmonization of the protocol to be submitted in the part I of the application can not be achieved due to different national requirements, a sponsor needs to prepare a **consolidated protocol** (reflecting the common core provisions and capturing the minor differences as regards the nationally authorised trials

485. The sponsor shall **submit an initial application** (article 5 of the Clinical Trials Regulation) **which relies on the existing dossier already assessed and authorized by the Member States.** The process will require a new cover letter and all application data(Part I and II) to be completed in CTIS.

Transitional trials (TCT)

In order to switch the regulatory framework applicable to a multinational trial from the Directive to the Regulation, for Part I and in accordance with Article 5 of the CTR, the latest authorised versions of the following documents need to be provided as minimum in the transitioning clinical trial application.:

- Harmonised or consolidated protocol;
- IB (latest harmonised version);
- GMP relevant documents;
- IMPD (latest harmonised version);
- documents related to non-investigational medicinal products (i.e. auxiliary medicinal products under the CTR, if applicable).

486. For part II, the latest approved versions of the subjects' information sheet and the informed consent form are those documents that are required as a minimum in the transitioning clinical trial application.

Transitional trials (TCT)

487. **It is important that the sponsor submits the additional documentation on top of what is being required in point 484 and 485 in the transitioning clinical trial application, if these documents are available.** When the sponsor **cannot provide** certain documents listed in annex I of the Regulation, it should upload a blank document clarifying that this aspect was assessed by National Competent Authority (NCA) and/or Research Ethics Committee (REC) and therefore is covered by the conclusion of the assessment under the CTD. Updates to those documents will be required in line with Q&A 11.9. Redacted versions of the documents are expected when necessary in compliance with transparency requirements (see Q&A 11.14)

Transitional trials (TCT)

488. **Documents that were been replaced by a blank document will need to be submitted as part of the first substantial modification application after the authorisation of the transition application.** If the first substantial modification to the application is a part I change, the sponsor should complete all elements related to Part I of the dossier. If the first substantial modification would be a part II change, the sponsor should complete all elements related to part II of the dossier.

Transitional trials (TCT)

11.12 Question: What should a sponsor do in case an urgent substantial modification is required after the submission of the application for transitioning a clinical trial to the Clinical trials Regulation?

502. Answer: A sponsor should take necessary measures and inform the Reporting Member State (RMS) and other Member States concerned. A RMS may decide to speed up the transitioning procedure to allow a sponsor to introduce an application for a substantial modification under the Regulation. **The RMS may also advise the sponsor to withdraw the request for transitioning the trial and submit the request for substantial amendment under the Clinical Trials Directive.** The sponsor can then resubmit the request for transitioning the trial once the decision on the substantial amendment by all MSC under the CTD is issued.

Transitional trials (TCT)

11.13 Question: What are the applicable transparency requirements?

503. Answer: Documents submitted by the sponsor in the application dossier for the transition of a clinical trial to the Clinical Trials Regulation will **fall under the transparency requirements**, as any other application dossier, and will be made publicly available.

504. **Notifications and reports issued under the CTD for an ongoing trial do not fall retroactively under the transparency requirements** (e.g. inspection reports, notifications) and do not need to be introduced into CTIS.

505. Any new notification as of the moment of the transition of a trial will fully fall under the transparency rules of the Clinical Trials Regulation (the transparency rules applicable to the Portal will apply to them, including deferrals for making certain documents publicly available).

Nedostatky CTIS

- Nelze nahrát soubory větší než 10 Mb
- Nelze nahrát Zipy
- Datum zahájení studie nelze zadat zpětně – problém u TCT – dát jako datum zahájení datum schválení v CTIS (QnA odst.494)
- Při každé resubmission se změní poslední dvojčíslí u EU number
- CTIS často padá – lapsed studies – snaha o řešení mimo CTIS
- Notifikace chodí i těm státům/zadavatelům, kterým nepatří
- Problémy s OMS
- Přetíženost EMA service desk

Dotazy k CTR na ctis-dpo@sukl.cz

