

VOLUNTARY HARMONIZATION PROCEDURE (VHP)+ COMPLEX INNOVATIVE DESIGN (CID)

MUDr. Lucie Kraváčková

CTFG - Clinical Trials Facilitation Group+ VHP

- Od r. 2007 práce na projektu VHP
(Voluntary Harmonization Procedure)
- Duben 2009 - pilotní fáze VHP
- Pokračování VHP- poslední revize guidance
June 2016 Version 4
- VHP plus

Klíčová charakteristika VHP

- ☉ Pouze 1 elektronická dokumentace poslaná na 1 adresu (Protokol, Investigator's Brochure, IMPD)
- ☉ Zajištění dodržení časových lhůt - 60 dní
- ☉ Harmonizovaná vědecká diskuze (není třeba hledat specif. modifikace pro jednotlivé státy, konsolidovaný list připomínek – GNA, větší bezpečnost pro pacienty)
- ☉ Předstupeň posouzení KH než nabude účinnosti „Nařízení pro KH č. 536/2014“ - „Regulation No. 536/2014“ v rámci Evropy

Fáze VHP (celková max. doba pos. - 60 dní)

- 🕒 **Fáze 1** - předložení žádosti (CTA) prostřednictvím VHP s uvedením státu, kde zadavatel plánuje provést KH → **iniciální validace CT**- prováděno administrátorem KH
- 🕒 **Fáze 2** - zhodnocení referenčním státem tzv. **Assessment Report (AR)** → vyjádření se ostatních *účastnících se států*
- 🕒 **Fáze 3** - formální **předložení žádosti národně** , tj. každé národní autoritě, která studii v rámci VHP schválila

Fáze 3 - předložení národně- 10 dní

- ☉ Po schválení VHP ve Fázi 2 - **předložení CTA** zadavatelem **do 20 dní**
- ☉ **Posouzení národní - do 10 dní**
- ☉ Předložení **průvodního dopisu** tzv. „cover letter“ **s prohlášením o shodě předkládané dokumentace včetně všech schválených verzí s odpovídajícími daty**
- ☉ **Předložení schvalovacího dopisu** vydaného v rámci VHP schvalovací procedury s uvedením všech dokumentů včetně verzí a dat
- ☉ Předložení dokumentace dle KLH 20 - Protokol, IB, IMPD, **IP/IS, doklad o zaplacení náhrady výdajů** a event. **plné moci** + odpověď na event. „comments“ jednotlivých států

Fáze 3 - národní - pokračování

- Validace CTA národně hlavně z hlediska právní úplnosti, plných mocí atd.
- Kontrola **shody dokumentace** s VHP schválenou dokumentací jednotlivými posuzovateli (tj. posouzení kliniky, prekliniky a kvality)
- Navíc posouzení a event. připomínkování IP/IS
- Schválení národní autoritou do 10 dní v případě, že vše vyhovuje národním požadavkům, tedy i včetně IP/IS a splněných event. komentářů vydaných v rámci VHP posouzení*

Předkládání Dodatků - možnost 2. kola VHP

- Podstatné dodatky (SA) k Protokolu, Investigator's Brochure, IMPD
- Zadavatel může předkládat buď veškeré podstatné dodatky přes VHP nebo vše pouze národně - VHP uzavřeno
- Posouzení SA v délce 35 dní
- Připomínky nejsou možné, pouze klarifikace
- V případě připomínek - GNA → zamítnutí Dodatku
- Možnost předložit znovu - doba posouzení zkrácena na 20 dní
- Předložení SA zadavatelem národně v 10 dnech od schválení ve VHP
- Posouzení národně do 7 dní

2. kolo VHP – nově přistupující státy k VHP

- ☉ Počet přidanych dalších států nesmí překročit
iniciální počet států
- ☉ Podmínkou = zadavatel předložil všechny SA přes
VHP a musí být schváleny
- ☉ KH již schválené ve VHP musí být již v původních
státech schváleno národně
- ☉ Lhůta 60 dní - nově přistupující státy se vyjádří
k updatu AR referenčního státu

VHP- Plus

- 👁 **VHP plus** - u některých států jsou do VHP zapojeny i **EK-
společné posouzení *pouze* Investigator's Brochure a
Protokolu v termínech daných VHP**
- 👁 **Naše účast od února 2018** - (edukace MEK, SP,
koordinace SÚKLeM, společné posouzení IB, Protokolu)
- 👁 Zadavatel při předložení žádosti o posouzení KH ve VHP
proceduře uvede, zda žádá i o zapojení MEK a zároveň
vybere a označí jednu ze seznamu 11 MEK
- 👁 Vytíženost EK [http://www.sukl.cz/leciva/dulezita-
informace-pro-zadatele-o-klinicke-hodnoceni-vhp-1](http://www.sukl.cz/leciva/dulezita-informace-pro-zadatele-o-klinicke-hodnoceni-vhp-1)
- 👁 Netýká se Dodatků, pouze iniciální podání

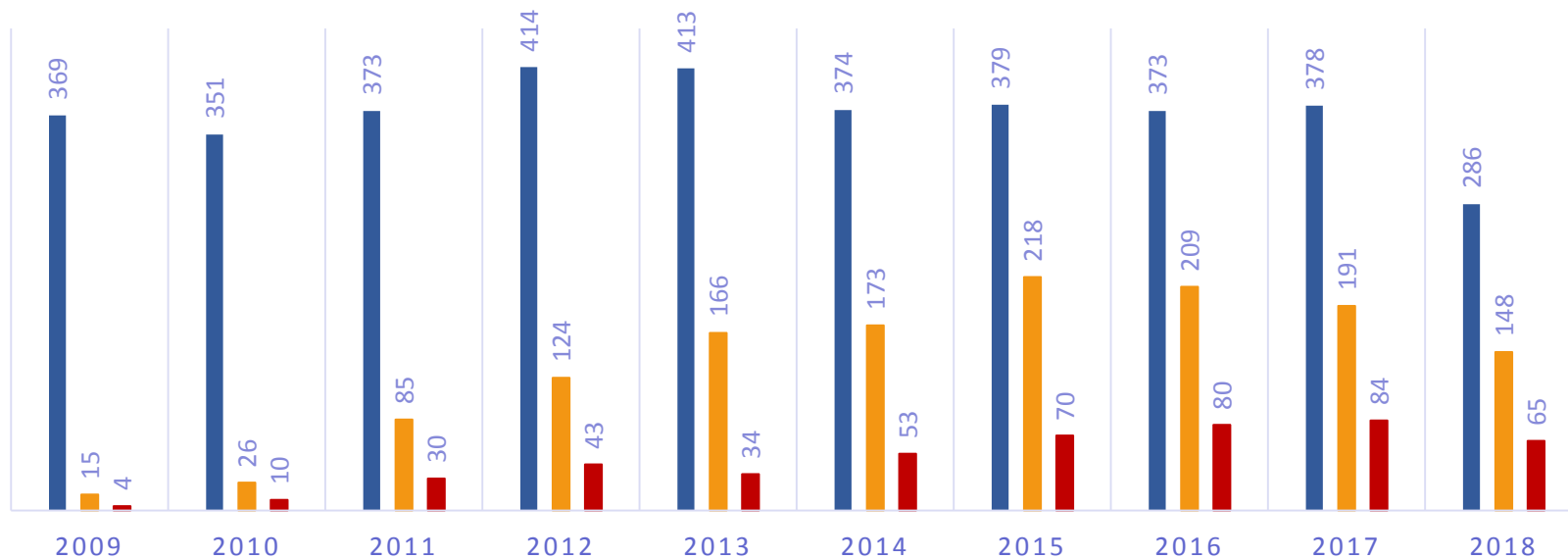
Nejčastější chyby při národním podání

- ☉ Není prohlášení o shodě
- ☉ Opožděné předložení – možné po domluvě
- ☉ SA - 1 „package“ ve VHP (při národním podání platby jednotlivě za IB, Protokol, IMPD – předkládat pouze elektronicky)
- ☉ Bez VHP pouze administrativní SA; ostatní, kde jsou podstatné změny přes VHP;
- ☉ Změna RSI - podstatná změna
- ☉ SA mimo VHP - možnost stažení nebo konec VHP

Nejčastější chyby při národním podání

- ☉ Již neplatné povolení - zcela výjimečně resubmission národně → ve VHP zachována kontinuita
- ☉ USM (Urgent Safety Measures) - pouze národně, následuje-li SA = prostřednictvím VHP
- ☉ Změna zadavatele, legal representative řešena národně
- ☉ CTA ve VHP - core data; národně CTA dle pokynu KLH-20

CTs vs VHP



■ *CTA all submitted in CZ*

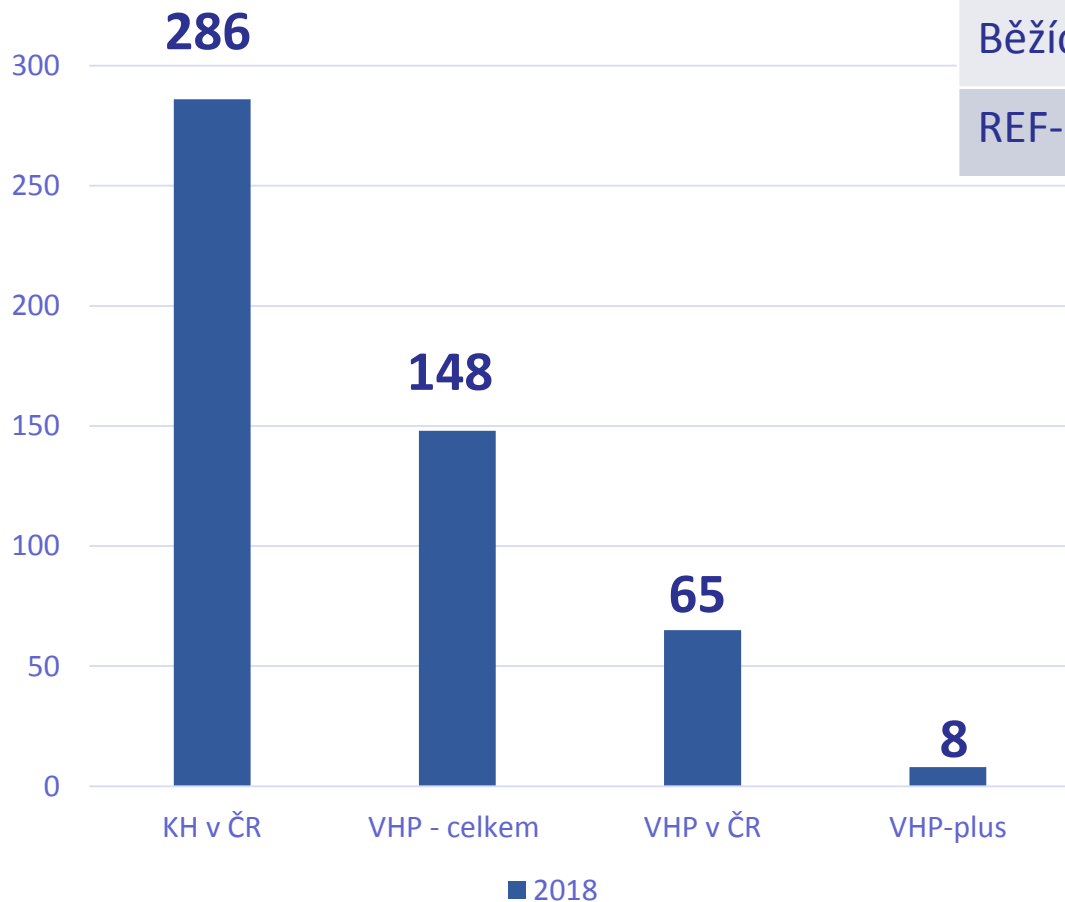
■ *VHP submitted in EU*

■ *VHP submitted and assessed in CZ*

	Request for participation	Participation in VHP	Request to be ref.-NCA	We were ref.-NCA
2015	90	71	9	9
2016	81	80	28	22
2017	84	83	24	17

statistika VHP 2018

350



Celkový počet žádostí	10
Vyřízené procedury	2
Běžící procedury	6
REF-NCA ČR	3


Účast MEK ve VHP-plus

TN+IKEM	3
FNKV	1
FN Motol	1
FN Olomouc	1
FN HK	1
FN Ostrava	1

Komplexní inovativní designy (CID)

- 👁️ Cílem je léčba šitá na míru dle specifických genetických mutací speciálně v onkologii, ale může být i v jiných indikacích
- 👁️ Zrychlení vývoje přípravku
- 👁️ Zrychlení dostupnosti léčby pro pacienty
- 👁️ Snížení nákladů, optimalizace, zefektivnění zdrojů, inovativní postupy (operační, organizační, statistické atd.)

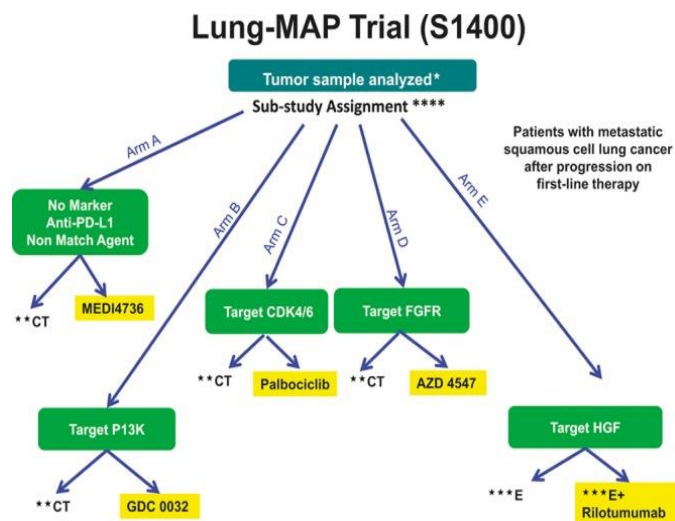
Co si představíme pod CID?

 Randomizovaná CTs – „zlatý standard“ → Integrated Protocol Design (IPD) → Adaptive Platform Design (APD) (budoucnost???)

 Umbrella CTs

 Basket CTs

 Platform CTs (APD) → mix



Co si představíme pod CID?

Umbrella CTs / Basket CTs

Basket vs. Umbrella

Novel precision medicine trial designs

Umbrella trial
1 type of cancer
Different genetic mutations (●●●)

Basket trial
Multiple types of cancer
1 common genetic mutation (●)

¹<http://iamanetwork.com/journals/jiamaoncology/fullarticle/2591161>

Basket vs. Umbrella

Umbrella
Test the impact of different drugs on different mutations in a single type of cancer

Basket
Test the effect of one or more drugs on one or more single mutations in a variety of cancer types

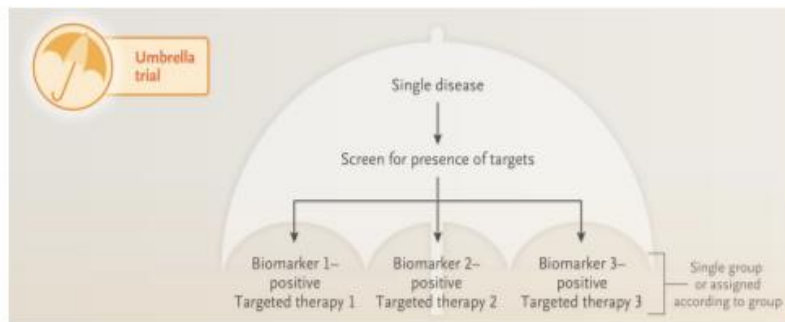
¹Herbst RS et al. (2015). *Clin Cancer Res* 21: 1514-1524.

Co si představíme pod CID?

Umbrella CT → 1 typ nádoru + 3 testované přípravky + různé mutace

Umbrella Trial: Definition

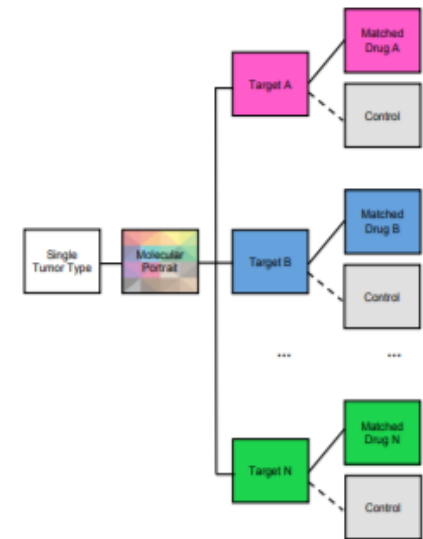
- ▶ Umbrella Trial: A master protocol where all patients (and all sub-trials) share a common tumor type ("the umbrella")



1

¹Woodcock and LaVange. NEJM 2017;377:62-70.

Umbrella Trial: General Schema



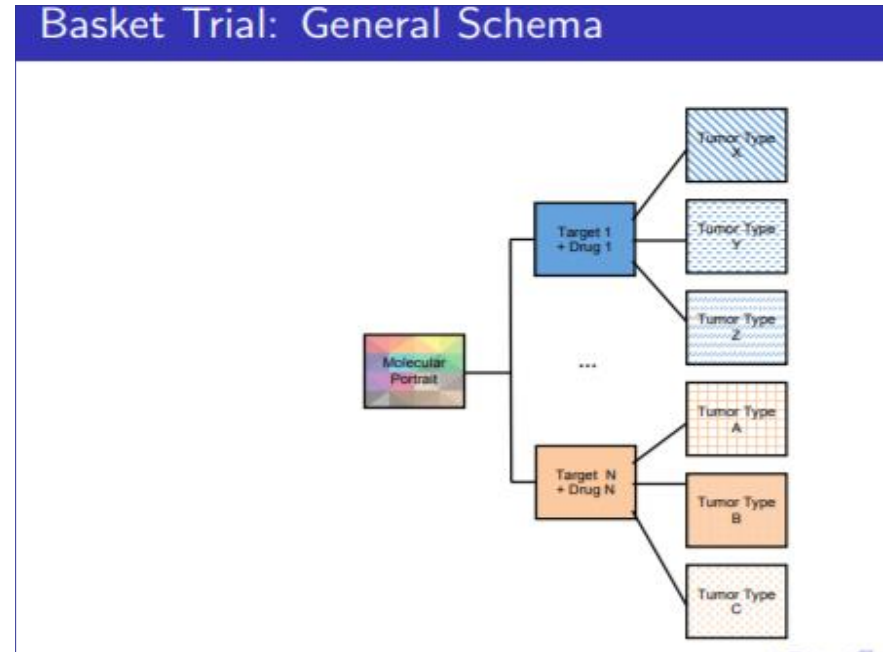
Co si představíme pod CID?

- Basket CTs (BRAF+ mutace → Vemurafenib → melanom+nemelanomové indikace; Crizotinib → ALK, MET biomarkery)

Basket Trial: Definition

► **Basket Trial:** A master protocol where each sub-trial enrolls multiple tumor types (“the basket”)

¹<https://www.mskcc.org/blog/clinical-trial-shows-promise-basket-studies-drugs>



Co si představíme pod CID?

- 👁 Master Protocol → substudie, subprotokoly, kohorty; s jedním IMP, více IMP, kombinací několika IMPs; substudie jako SA?
- 👁 EudraCT number – jedinečný identifikátor → problém → otázka transparentnosti a zveřejnění dat rok po skončení KH → MP by měl obsahovat kapitolu “Data publication policy”
- 👁 Přidání nového IMP → nová studie

Co musí být zajištěno?

- 👁 Bezpečnost subjektů hodnocení!
- 👁 Guideline „Risk proportionate approaches in clinical trials“ zveřejněno v Eudralexu
- 👁 Vědecké opodstatnění
- 👁 Validace biomarker testů (CE značka nebo jasné zdůvodnění zadavatele, jak je zajištěna validita)
- 👁 Pacient by neměl dostat horší léčbu, než-li je standard
- 👁 Integrita Protokolu
- 👁 Transparentnost
- 👁 Validita získaných výsledků

Předpoklad pro schválení regulační autoritou

- 👁️ Jedna přemostující vědecká hypotéza pro Master Protocol nebo Adaptive Platform Design (APD)
- 👁️ Předem specifikovaná pravidla pro zahájení, ukončení v jednotlivých podskupinách, pro event. znovu zařazení pacientů, společné primární endpointy, podobná zařazovací a vyřazovací kritéria, kontrola možných interakcí, zakázaná medikace
- 👁️ Preferovány subprotokoly jako jednotlivé studie s jedinečným EudraCT číslem nikoliv SA
- 👁️ Transparentnost, přehlednost a srozumitelnost pro zkoušející
- 👁️ Interim analýzy - IDMC

Předpoklad pro schválení regulační autoritou

- 👁 Zajištěný „ safety reporting“
- 👁 Monitoring v místě provádění
- 👁 Počet subprotokolů (substudií) omezen
- 👁 Scientific Advice na národní úrovni
- 👁 VHP
- 👁 Vše pouze doporučení → → **závěr** → → **case by case**