



PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

Kliničko ispitivanje medicinskog sredstva –prikaz slučaja

The efficiency and tolerability of Avaricon® Hemor medical device on symptoms and clinical features of different degree of hemorrhoids compared to placebo: Double blind randomized prospective clinical study

Dr sci med Miroslav Mitrović, klinički farmakolog
Menadžer razvoja portfolija Pharmanova

Beograd, 18.11.2021



UVOD

- Medicinska sredstva doživljavaju značajne promene na polju registracionih aktivnosti i prateće dokumentacije
- Postojanje CE znaka i usaglašenost registracione dokumentacije sa EU regulativom su neophodni preduslovi za prometovanje MD proizvoda u Srbiji i EU zemljama
- Klinička ispitivanja su jedan deo neophodnih uslova za dobijanje CE sertifikata EU
- Ovaj sertifikat izdaju sertifikaciona tela, odobrena od strane regulatornih vlasti EU



Ključni dokumenti vezani za ispitivanje

- Klinička studija koja je usaglašena sa pravilima definisanim od strane EU „ The process of clinical evaluation and compliance with Regulation (EU) 2017/745 and MEDDEV.2.7.1 Rev.4“
- Protokol, mesto sprovođenja kliničkog ispitivanja
- Kvalifikovani i sertifikirani istraživači
- Kvalifikovane i sertifikirane ustanove

IZVEŠTAJI

- CLINICAL EVALUATION
- CLINICAL INVESTIGATION REPORT



Clinical Evaluation Report - Table of Contents

1	Summary	4	
2	Introduction	4	
3	Investigational device	8	
4	Clinical investigation plan	8	
5	Results	8	
6	Discussion and conclusion	8	
7	Ethics	10	
8	Investigators and administrative structure of investigation	11	
9	Signatures	12	
10	Annexes	19	
10.1	Clinical investigation plan		
10.2	Results		
10.3	Instructions for use		
10.4	Principal investigators		
10.5	Other parties		
10.6	Data		
10.7	Audit certificate		
10.8	Ethics		
	References		14



OPIS kliničke studije – Clinical Evaluation Report

- Title: Pre-marketing evaluation of medical device, which is necessary to be conducted for compiling a technical file, required for issuing CE marking on the product
- The purpose of the investigation: The main goal of the investigation is assessment of the efficacy and tolerability of a new topical medical device containing sodium hyaluronate (HA), Calendula extract (CE), Hamamelis extract (HE) and essential oil from Mentha piperita (MPO) as major ingredients.
- Secondary goals are measuring of degree of adherence and compliance compared with placebo as well as assessment of product safety, by monitoring of reporting of adverse reactions.
- Date of clinical study completion: 11.03.2019. – 08.04.2019.



OPIS i zaključci studije

- Population: 49 patients with a diagnosed hemorrhoidal disease divided into 2 groups (treated and placebo group)
- The clinical investigation method: Randomised, double-blind, placebo-controlled monocentric study.

Results:

- Avaricon Hemor medical device was more effective compared to placebo in reducing symptoms of all types hemorrhoidal disease.

Conclusion:

- Examined medical device appears to be efficient with good tolerability and safety profile which indicates its possible implementation in different therapeutically protocols for management of hemorrhoidal disease

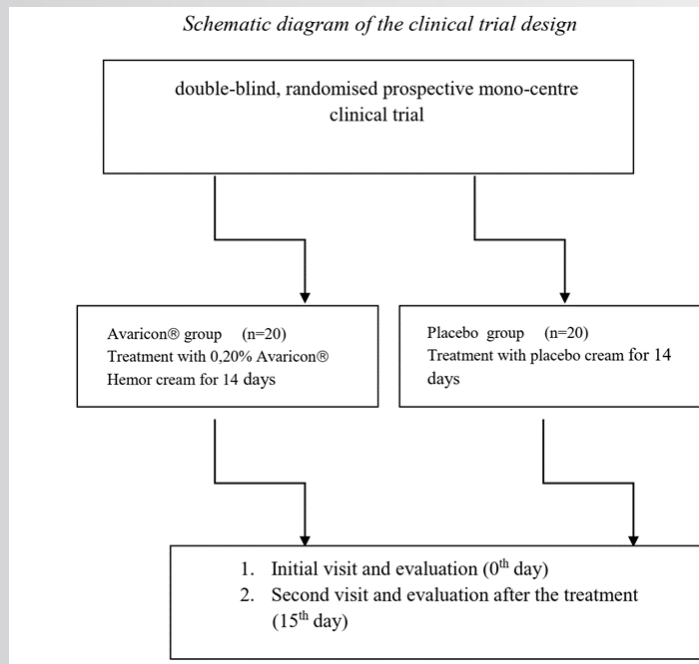


A brief description of the organization of the clinical investigation

- This study was designed as randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled mono-centre trial. It will be conducted at the Center for Gastroenterology, Clinic for Internal Medicine, Clinical center Kragujevac.
- Study will involve 40 patients of both sexes with diagnosis of hemorrhoidal disease belonging to grade I-III diagnosed at the initial visit at gastroenterologist.
- Study population will randomly be assigned to AVARICON® Hemor group (n=20) and placebo group (n=20). AVARICON® Hemor group involves patients who will apply 2-3 times per day 0.5-1 cm of 0,20% AVARICON® HEMOR crem for 14 days according to manufacturer's instructions on affected site externally.
- The study will fulfill both the criteria for double blind and randomized studies by coding of participants, drug and the placebo thus minimizing or avoiding bias.



Šema istraživanja



Guidelines followed:

- 1.EN ISO 14155 v2:2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice (www.iso.org)
- 2.Good Laboratory Practice (www.ich.org)



PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

A list of investigators, including their affiliations (can be given in an annex)

Sponsor responsible investigator :

- Prof dr Vladimir Jakovljevic, Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Department for Physiology, President of Society of Physiologists of Serbia

Coordinate investigator :

- Prof dr Natasa Zdravkovic Petrovic, Director of Clinic for gastroenterology, Clinical Center Kragujevac, Republic of Serbia

The names and addresses of any third parties (such as core laboratories, CROs, consultants or other contractors) that contributed to the clinical investigation (can be given in an annex);

The names and addresses of the sponsor(s) or sponsors' representative(s).

Sponsor: Pharmanova d.o.o. Obrenovac; **Responsible person:** Mr Pharm Aleksandra Mirić

Monitor: Dr Miroslav Mitrović, Clinical pharmacologist

Mesto, datum



Ključni izazovi tokom evaluacije rezultata kliničkog ispitivanja

The process of clinical evaluation and compliance with Regulation (EU) 2017/745 and MEDDEV.2.7.1 Rev.4

- Opis procesa informisanog pristanka ispitanika sa jasnim prikazom procesa, dokaza o postojanju dokumentacije (osiguranje ispitanika, informisanost pacijenata, organizacija i prikaz tehničke dokumentacije)
- Jasan opis nezavisnog odnosa sponzora i istraživača, kao i dokaz da su istraživači kvalifikovani i sertifikirani (GCP,...), posebno u situaciji kada se istraživanja sprovode van EU (KC Kragujevac)
- Proizvođač mora da priloži dokaze da je MD (način primene i klinička praksa) usaglašen sa sličnim proizvodima registrovanim u EU ili da dostavi neophodnu dokumentaciju koja će shodni EU regulativi biti jasno definisana
- Obratiti pažnju na pripremu detaljnog spiska OSOBA učesnika istraživanja, posebno iz oblasti statistike (ko –autorstvo), gde je potrebno obratiti pažnju na precizni opis procesa studije (randomizacija, veličina uzorka, opis formiranja statističkog uzorka, usaglašenost sa EU preporukama). Preporuka je da se ovaj deo posebno i detaljno obradi u okviru studijske diskusije, a po potrebi dodati i dodatna pojašnjenja u formi kratkih formi



Ključni izazovi tokom evaluacije rezultata kliničkog ispitivanja

- Protokol/dizajn studijskog ispitivanja i statističke metode mora da bude usaglašen sa aktuelnim EMA preporukama. Ovaj deo mora biti jasno definisan adekvatnim izjavama odnosno potvrdama od strane istraživačkog tima.
- Statistička analiza i razlike između ispitivanih grupa mora da bude jasna, precizna i opisana u skladu sa metodom/protokolom korišćenja).
- Reference moraju biti jasne, precizne. Nije potrebno zatrpavati izveštaj referencama, već one moraju da budu logične.
- Klinička procena moraju jasno da potvrde da je medicinski proizvod u skladu sa definisanim indikacijama i namenom korišćenja koje je proizvođač predvideo.
- Nuspojave i mogući rizici moraju biti jasno opisani i adekvatno procenjeni. Mora postojati jasan plan ovih aktivnosti u okviru protokola, shodno planu istraživanja (starost ispitanika)
- Jasno definisati uticaj MD na trudnoću, laktaciju.
- Zaključci ispitivanja od strane istraživača, moraju biti striktno usaglašeni sa definisanim indikacijama i rezultatima kliničkog istraživanja shodno protokolu.



Ključni izazovi tokom evaluacije rezultata kliničkog ispitivanja

- Finalni izveštaji moraju da budu jasno definisani i potpisani od strane učesnika istraživanja, poštujući šemu protokolskog ispitivanja, počev od glavnog istraživača od strane sponzora, glavnog istraživača i ko-istraživača, kao i od strane definisanih stručnih osoba od strane proizvođača (dostavljaju neophodne informacije, sertifikate o proizvodu)
- Pripremiti plan post-marketinškog ispitivanja, koji mora biti usaglašen sa EMEA pravilima



Ključni izazovi tokom evaluacije rezultata kliničkog ispitivanja- ZAKLJUČAK

- Tokom sprovođenja kliničke evaluacije i kreiranja finalnog izveštaja, Pharmanova je registrovala postojanje 12 neusaglašenosti u odnosu na zvanične preporuke notifikacionog tela, što je uspešno i u relativnom kratkom periodu otklonjeno
- Dobar i kvalifikovni istraživački tim, kvalitetan proizvod sa jasnim indikacionim preporukama, usaglašenost sa EMEA propisima, kao i postojanje ekspertskeg savetodavnog vođenja samog procesa istraživanja su ključni preduslov za dobijanje pozitivnog stava notifikacionog tela



PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

Prikaz publikovanog kompletnog rada sa referencom

Nataša Zdravković, Jovana Bradić, Jelena Živić, Berislav Vekić, Sergey Bolevich and Vladimir Jakovljević. THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF AVARICON® HEMOR MEDICAL PREPARATION IN THE TREATMENT OF HEMORRHOIDS COMPARED TO PLACEBO – A PROSPECTIVE DOUBLE BLIND RANDOMIZED CLINICAL STUDY. Med Pregl 2019; LXXII (11-12): 339-345. Novi Sad.

Originalni naučni rad

UDK 616.147.17:615.454.1.036

<https://doi.org/10.2298/MPNS1912339Z>

Mesto, datum