

## MDCG 2020-6

Nařízení (EU) 2017/745: klinické důkazy potřebné u zdravotnických prostředků s dřívější certifikací CE podle směrnice 93/42/EHS nebo 90/385/EHS

Průvodce pro výrobce a oznámené subjekty

Duben 2020

Tento dokument byl schválen Koordinační skupinou pro zdravotnické prostředky (MDCG) zřízenou podle článku 103 nařízení (EU) 2017/745 (MDR). MDCG tvoří zástupci všech členských států a předsedá jí zástupce Evropské komise. S ohledem na skutečnost, že tento dokument není dokumentem Evropské komise, nelze na něj pohlížet jako na dokument vyjadřující oficiální postoj Evropské komise. Žádné z postojů vyjádřených v tomto dokumentu nejsou právně závazné. Závazný výklad práva Unie může poskytnout pouze Soudní dvůr Evropské unie.

Nařízení (EU) 2017/745: klinické důkazy potřebné u zdravotnických prostředků s dřívější certifikací CE podle směrnice 93/42/EHS nebo 90/385/EHS

Průvodce pro výrobce a oznámené subjekty

## Obsah

1. Definice.....	4
1.1. Pojmy definované v článku 2 MDR.....	4
1.2. Další pojmy nedefinované článkem 2 MDR .....	4
2. Referenční dokumenty.....	6
3. Rozsah .....	6
4. Úvod a souvislosti .....	7
5. Obecné aspekty .....	8
6. Pokyny ke konkrétním aspektům klinického hodnocení legacy devices.....	10
6.1. Část A, odst. 1 písm. a) přílohy XIV: vypracovat a aktualizovat plán klinického hodnocení .....	10
6.2. Část A odst. 1 písm. b) přílohy XIV: identifikace dostupných klinických údajů .....	11
6.2.1. Zdroje klinických údajů před uvedením na trh.....	12
6.2.2. Zdroje klinických údajů po uvedení na trh .....	12
6.3. Část A odst. 1 písm. c) přílohy XIV: posouzení klinických údajů.....	12
6.4. Část A odst. 1 písm. d) přílohy XIV: získání nových klinických údajů .....	13
6.5. Část A odst. 1 písm. e) přílohy XIV: analýza klinických údajů .....	14
Příloha I – části MEDDEV 2.7/1 rev. 4, které jsou stále platné podle MDR pro použití těchto pokynů .....	18
Příloha II – Plán klinického hodnocení pro legacy devices.....	19
Příloha III – Navržená hierarchie klinických důkazů pro ověření shody s příslušnými GSPR podle MDR .....	20

Tento dokument s pokyny není právně závazný. Byl vytvořen za přispění příslušných národních orgánů, průmyslu a relevantních zúčastněných osob, a tudíž by měl být uznáván jako zavedené postupy. Jeho záměrem je rovněž podpořit harmonizovaný přístup s ohledem na klinické údaje poskytující dostatečné klinické důkazy pro prokázání shody s příslušnými obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost (General Safety and Performance Requirements, GSPR) platnými v jednotlivých členských státech Evropské unie.

## 1. Definice

### 1.1. Pojmy definované v článku 2 MDR

Následující pojmy jsou používány v souladu s definicemi uvedenými v nařízení (EU) 2017/745 o zdravotnických prostředcích (MDR):

- „účinnost“,<sup>1</sup>
- „riziko“,<sup>2</sup>
- „určený účel“,<sup>3</sup>
- „určení poměru přínosů a rizik“,<sup>4</sup>
- „klinické hodnocení“,<sup>5</sup>
- „klinická zkouška“,<sup>6</sup>
- „klinické údaje“,<sup>7</sup>
- „klinický důkaz“,<sup>8</sup>
- „klinická funkce“<sup>9</sup>

Je třeba upozornit, že klinická funkce může vyvstávat v důsledku „přímých nebo nepřímých léčebných účinků“, „a tím při použití v souladu s účelem určeným výrobcem dosáhnout klinického přínosu“; viz poznámky k relevanci pro klinický přínos níže,

- „klinický přínos“<sup>10</sup>  
Je třeba upozornit, že klinický přínos může být buď přímý, nebo nepřímý; např. prostředky, jako jsou vodičí dráty, mohou pomáhat ostatním zdravotnickým prostředkům dosáhnout jejich určeného účelu, aniž by samy měly přímou terapeutickou nebo diagnostickou funkci,
- „generická skupina prostředků“.<sup>11</sup>

### 1.2. Další pojmy nedefinované článkem 2 MDR

Další pojmy, které nejsou přesně definovány v článku 2 MDR, ale které jsou zásadní při hodnocení poměru přínosů a rizik a závěrů z klinického hodnocení:

- „Legacy devices“: jedná se o všechny zdravotnické prostředky, pro něž byl vydán certifikát CE podle směrnice 93/42/EHS o zdravotnických prostředcích (MDD) nebo směrnice 90/385/EHS o aktivních implantabilních zdravotnických prostředcích (AIMDD).

---

<sup>1</sup> Čl. 2 odst. 22 MDR.

<sup>2</sup> Čl. 2 odst. 23 MDR.

<sup>3</sup> Čl. 2 odst. 12 MDR.

<sup>4</sup> Čl. 2 odst. 24 MDR.

<sup>5</sup> Čl. 2 odst. 44 MDR.

<sup>6</sup> Čl. 2 odst. 45 MDR.

<sup>7</sup> Čl. 2 odst. 48 MDR.

<sup>8</sup> Čl. 2 odst. 51 MDR.

<sup>9</sup> Čl. 2 odst. 52 MDR.

<sup>10</sup> Čl. 2 odst. 53 MDR.

<sup>11</sup> Čl. 2 odst. 7 MDR.

- „Zavedené technologie“: tento pojem je použit v čl. 52 odst. 5 a v čl. 61 odst. 8 MDR; není však v těchto člancích definován. Pojem se neomezuje na prostředky uvedené v čl. 61 odst. 6 písm. b); čl. 61 odst. 8 výslovně uvádí, že toto zahrnuje prostředky podobné vyňatým prostředkům uvedeným ve výčtu v čl. 61 odst. 6 písm. b), které by do tohoto výčtu mohly být doplněny v budoucnosti. Společné rysy prostředků, které se považují za zavedené technologie, spočívají v tom, že pro všechny tyto prostředky platí následující:
  - o mají relativně jednoduchý, společný a stabilní návrh s minimálním vývojem,
  - o jejich generická skupina prostředků vykazuje dobře známou bezpečnost a v minulosti v ní nevznikaly bezpečnostní problémy,
  - o disponují dobře známou charakteristikou klinické funkce a jejich generická skupina prostředků představuje prostředky, které jsou standardem péče, přičemž v indikacích a v nejnovějším vývoji docházelo jen k minimálním úpravám,
  - o jsou na trhu již dlouho.
 Proto veškeré prostředky, které splňují tato kritéria, lze považovat za „zavedené technologie“.
- „Vědecká platnost“, „vědecky platný“: tyto pojmy se v MDR používají v souvislosti s plánováním a vyhodnocováním klinických údajů a závěrů z nich odvozovaných<sup>12</sup>. Klinická hodnocení se musí řídit „definovaným a metodicky správným postupem“<sup>13</sup>, u nichž se vědecká platnost implicitně očekává. Pojem „vědecká platnost“ v sobě nese takové koncepty, jako je přiměřenost koncepce studie a kontroly zkreslení, vhodnost a relevance výzkumných otázek, přiměřenost velikosti vzorku a statistických analýz, úplnost údajů, přiměřenost období následného sledování a vhodnost závěrů vycházejících z objektivních důkazů. Část 9.3.1 MEDDEV 2.7/1 rev. 4 uvádí pokyny k vyhodnocení metodické kvality a vědecké platnosti podle MDD/AIMDD, které jsou v rámci MDR stejně platné a lze je považovat za použitelné tam, kde se v těchto pokynech odkazujeme na „vědeckou platnost“.
- „Míra klinických důkazů“: tento pojem je v MDR užit v souvislosti s požadavky na prokázání shody s příslušnými GSPR a celkovým poměrem přínosů a rizik<sup>14</sup>. Je chápán jako množství a kvalita důkazů (tedy charakterizace kvalitou, kvantitou, úplností a statistickou platností apod.) potřebných k prokázání bezpečnosti, účinnosti a závěru k poměru přínosů a rizik zdravotnického prostředku. Nelze jej zaměňovat s pojmem „úroveň důkazů“ („levels of evidence“), jak je chápe medicína založená na důkazech, který se používá při hodnocení koncepcí studií a tvoří pouze část pojmu „míra klinických důkazů“. Informace k posouzení míry klinických důkazů daného prostředku jsou uvedeny v části 6.3 a 6.5 písm. d) tohoto dokumentu.
- „Nejnovější vývoj“: IMDRF/GRRP WG/N47 uvádí následující definici: aktuální stádium vývoje technických možností a/nebo přijaté klinické praxe ve vztahu k výrobkům, procesům a léčbě pacientů, vycházející z příslušných konsolidovaných poznatků vědy, techniky a praxe.

<sup>12</sup> Příloha XV, kap. I, čl. 2, body 2.1 a 2.6 MDR.

<sup>13</sup> Čl. 61 odst. 3 MDR.

<sup>14</sup> Čl. 61 odst. 1, příloha IX, bod 5.1. MDR

Pozn.: nejnovější vývoj zahrnuje to, co je aktuálně a obecně přijímáno jako správná praxe v oblasti technologií a lékařství. Nejnovější vývoj nemusí nutně znamenat technicky nejmodernější řešení. Nejnovější vývoj zde popisovaný se někdy označuje jako „obecně uznávaný nejnovější vývoj“.

- „Určené použití“: MDR definuje „určený účel“, nikoliv však „určené použití“. „Určené použití“ je třeba považovat za pojem stejného významu jako „určený účel“.
- „Indikace“, „indikace pro použití“: odkazuje na klinický stav, který má být předmětem diagnostiky, prevence, monitorování, léčby, mírnění, kompenzace, náhrady, úpravy nebo kontroly stavu s pomocí zdravotnického prostředku. Pojem je třeba odlišit od pojmu „určený účel/určené použití“, který popisuje účinek prostředku. Každý prostředek má určený účel/určené použití, ale ne všechny prostředky mají indikaci (např. zdravotnické prostředky s určeným účelem dezinfekce nebo sterilizace prostředků).
- „Podobný prostředek“: prostředky spadající do téže generické skupiny prostředků. Tu MDR definuje jako soubor prostředků majících stejný nebo podobný určený účel nebo společnou většinu technologie, což umožňuje, aby byly klasifikovány genericky bez zohlednění konkrétních vlastností<sup>15</sup>.

## 2. Referenční dokumenty

Tento dokument poskytuje doplňující pokyny k požadavkům kapitoly VI MDR a její přílohy XIV a odkazuje na následující dokumenty pokynů k MDD/AIMDD:

- MEDDEV 2.7/1 rev. 4: Clinical evaluation: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies under Directives 93/42/EEC and 90/385/EEC
- MEDDEV 2.12/2 rev 2: Post Market Clinical Follow-Up Studies: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies

## 3. Rozsah

Cílem tohoto dokumentu je poskytnout pokyny k předkládání dostatečných klinických důkazů potřebných k prokázání shody s příslušnými GSPR, a to v souladu s čl. 61 odst. 1 MDR, v případě tzv. legacy devices, s certifikací CE podle směrnice 93/42/EHS (MDD) nebo 90/385/EHS (AIMDD).

Cílem tohoto dokumentu je poskytnout výrobcům a oznámeným subjektům pokyny k přípravě na proces posuzování shody podle MDR.

Tento dokument neposkytuje vyčerpávající pokyny k postupu nebo metodice vztahující se ke klinickému hodnocení. Pokyny jsou obecné a neomezují se na žádnou technologii konkrétního prostředku ani třídu rizika. Nicméně popisu principů v části 3 je v textu věnována zvláštní pozornost prostředkům popsaným v čl. 61 odst. 6.

---

<sup>15</sup> Čl. 2 odst. 7 MDR.

#### 4. Úvod a souvislosti

Cílem této části je poskytnout úvod do problematiky a souvislosti, nikoliv pozměnit interpretaci MDR.

Čl. 61 odst. 1 MDR uvádí:

*Ověření shody s příslušnými obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost stanovenými v příloze I za běžných podmínek určeného použití prostředku a hodnocení nežádoucích vedlejších účinků a přijatelnosti poměru přínosů a rizik uvedené v příloze I bodech 1 a 8 musí být založeny na klinických údajích poskytujících dostatečné klinické důkazy, případně včetně relevantních údajů podle přílohy III.*

*Výrobce upřesní a odůvodní míru klinických důkazů nezbytnou k prokázání shody s příslušnými obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost. Míra klinických důkazů musí být přiměřená s ohledem na vlastnosti prostředku a jeho určený účel.*

*S tímto cílem výrobci naplánují, provedou a zdokumentují klinické hodnocení v souladu s tímto článkem a přílohou XIV částí A.*

Čl. 61 odst. 4 MDR uvádí, že klinické zkoušky se provádějí u prostředků třídy III a u implantabilních prostředků, avšak konkrétní výjimky z tohoto požadavku jsou stanoveny jak v tomto článku, tak v čl. 61 odst. 5 a čl. 61 odst. 6. Prostředky zařazené mezi tyto výjimky spojuje skutečnost, že byly již dříve uvedeny na trh (čl. 61 odst. 6) nebo se u nich prokázala rovnocennost s prostředkem, který byl již uveden na trh (čl. 61 odst. 5).

Čl. 61 odst. 6 písm. a) a b) dále rozlišují mezi těmi legacy devices (čl. 61 odst. 6 písm. a)), které byly uvedeny na trh podle směrnice 93/42/EHS nebo 90/385/EHS a konkrétním souborem prostředků představujících zavedenou technologii (WET) (čl. 61 odst. 6 písm. b)).

Je třeba upozornit na následující:

- Veškeré takovéto výjimky z provedení klinické zkoušky vyžadují, aby klinické hodnocení vycházelo z dostatečných klinických údajů.
- Základní požadavky na klinické hodnocení vztahující se na legacy devices a popsané v čl. 61 odst. 6 písm. a) a na prostředky podle čl. 61 odst. 6 písm. b) jsou stejné: „dostatečné klinické údaje“ a soulad s případnou společnou specifikací. Rozdíl mezi oběma skupinami spočívá v tom, že u prostředků uvedených v čl. 61 odst. 6 písm. b) se výslovně nevyžaduje předchozí certifikace podle uvedených směrnic, aby mohly být prostředky vyňaty z požadavku na provedení klinické zkoušky, který se jinak vztahuje na prostředky třídy III a na implantabilní prostředky.
- Jak směrnice, tak MDR vyžadují, aby množství a kvalita údajů dostačovaly pro prokázání bezpečnosti, účinnosti a přijatelnosti poměru přínosů a rizik: jak směrnice, tak MDR požadují, aby klinické důkazy byly spolehlivé a vědecky platné.

Čl. 61 odst. 10)<sup>16</sup> umožňuje použít k prokázání shody s GSPR neklinické údaje:

*Aniž je dotčen odstavec 4, pokud není prokázání shody s obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost vycházející z klinických údajů považováno za vhodné, musí být podáno náležité odůvodnění pro každé takové vynětí na základě výsledků řízení rizik výrobce a při zvážení specifík interakce mezi prostředkem a lidským tělem, určené klinické funkce a prohlášení výrobce.*

<sup>16</sup> Viz pokyny MDCG k šabloně CEAR, kde jsou uvedeny poznámky související s použitím čl. 61 odst. 10.

Čl. 61 odst. 10 nelze vztáhnout na prostředky třídy III ani na implantabilní prostředky. Ve výjimečných případech lze čl. 61 odst. 10 použít na všechny další klasifikace prostředků.

## 5. Obecné aspekty

Pojem „dostatečný klinický důkaz“ MDR nedefinuje. Samotná definice pojmu „klinický důkaz“ obsahuje výraz „dostatečný“, ten se však vztahuje k množství a kvalitě klinických údajů a výsledků klinického hodnocení, „které jsou v dostatečném množství a kvalitě, aby umožňovaly kvalifikovaně posoudit, zda je prostředek bezpečný a dosáhne daného klinického přínosu nebo přínosů při použití v souladu s účelem určeným výrobcem“.<sup>17</sup> Dále MDR zmiňuje dostatečný klinický důkaz v článku 61, který stanoví, že ověření shody s příslušnými obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost musí být založeno na dostatečných klinických důkazech. „Dostatečný klinický důkaz“ se tedy chápe jako „aktuální výsledek kvalifikovaného posouzení, jež došlo k závěru, že prostředek je bezpečný a dosahuje určených přínosů“. Je důležité poznamenat, že klinické hodnocení je proces, v němž je třeba toto kvalifikované posuzování provádět kontinuálně.

Oproti směrnicím 93/42/EHS a 90/385/EHS uvádí MDR více podrobností a další požadavky k procesu klinického hodnocení, a to pro účely ověření shody s příslušnými GSPR. Získávání klinických údajů a jejich vyhodnocení poskytující dostatečné klinické důkazy jsou součástí přístupu ke zdravotnickým prostředkům zohledňujícího celý jejich životní cyklus.

MDR posiluje řadu důležitých faktorů, které jsou relevantní pro klinické hodnocení. Mezi ně patří tyto:

- Požaduje se zvážení **alternativních dostupných možností léčby** pro potvrzení přijatelnosti poměru přínosů a rizik.<sup>18</sup>
- **Přijatelnost poměru přínosů a rizik** musí být založena na klinických údajích poskytujících dostatečné klinické důkazy, včetně případných relevantních údajů ze sledování po uvedení na trh.<sup>19</sup>
- **Zavádí se pojem „klinický důkaz“**, přičemž výrobce musí uvést a odůvodnit **míru klinických důkazů** se zohledněním vlastností prostředku a určeného účelu.<sup>20</sup>
- **Zařazení údajů o sledování po uvedení na trh (PMS)**, především pak údajů o následném klinickém sledování po uvedení na trh (PMCF) do procesu klinického hodnocení.<sup>21</sup> Požaduje se, aby výrobci vytvořili plán sledování po uvedení na trh v souladu s přílohou III MDR, přičemž klinické údaje vyplývající z tohoto PMS budou začleněny do klinického hodnocení.
- Znění MDR nyní obsahuje **definici rovnocennosti**<sup>22</sup> i postupu jejího prokazování<sup>23</sup>.

---

<sup>17</sup> Čl. 2 odst. 51 MDR.

<sup>18</sup> Čl. 61 odst. 3 písm. c) MDR.

<sup>19</sup> Čl. 61 odst. 1 a příloha III MDR.

<sup>20</sup> Čl. 61 odst. 1 MDR.

<sup>21</sup> Čl. 61 odst. 1 a 11 MDR.

<sup>22</sup> Část A, bod 3 přílohy XIV MDR.

<sup>23</sup> MDCG 2020-5 Klinické hodnocení – rovnocennost. Průvodce pro výrobce a oznamené subjekty.

- Je stanovena **definice „klinických údajů“**.<sup>24</sup>

Až dojde na první posouzení shody legacy device podle MDR, lze zohlednit klinické údaje z doby před uvedením a po uvedení na trh vytvořené pro účely posouzení podle směrnic MDD/AIMDD. Vzhledem k tomu, že požadavky i pokyny se v průběhu času měnily, nemusí vždy platit, že klinické údaje použité pro posouzení shody podle těchto směrnic poskytnou dostatečné klinické důkazy požadované MDR. Legacy devices, které byly uvedeny na trh, byly předmětem posouzení shody, a tedy se předpokládá, že byly podloženy klinickými údaji<sup>25</sup>. Klinické údaje po uvedení na trh vytvořené pro účely posouzení shody podle směrnic MDD/AIMDD se stanou základem pro proces klinického hodnocení legacy devices podle MDR.

V době platnosti certifikátů vystavených podle směrnic MDD/AIMDD platí požadavky MDR na sledování po uvedení na trh od data použitelnosti MDR. Legacy devices tedy nejsou vyňaty z dalších požadavků MDR vztahujících se ke sledování po uvedení na trh, včetně následného klinického sledování po uvedení na trh. Je třeba vytvářet a aktualizovat PMS údaje a plány klinického hodnocení a zprávy o klinickém hodnocení. Klinické hodnocení legacy devices vyhovující nařízení MDR musí obsahovat identifikaci dostupných klinických údajů i jejich posouzení/analýzu/hodnocení, což povede k prokázání shody s GSPR stanovenými MDR na základě klinických údajů poskytujících dostatečné klinické důkazy v rámci přístupu zohledňujícího celý životní cyklus prostředku.

Pokyny Evropské komise MEDDEV 2.12/2 ke studiím PMCF uvádějí různé případy, kdy může být studie PMCF odůvodněná:<sup>26</sup>

- **Cesta zvolená pro klinické hodnocení:** tam, kde se certifikace CE u legacy devices zakládala na rovnocennosti, mohou být studie PMCF nezbytné. Pokyny Evropské komise MEDDEV 2.12/2 k PMCF rovněž uvádějí, že v případě, že klinické hodnocení pro účely prvního posouzení shody vycházelo výhradně z klinických údajů rovnocenných prostředků, oznámený subjekt provádějící certifikaci ověří, zda byly studie PMCF provedeny,<sup>27</sup> a to v souladu s příslušnými ustanoveními směrnic.<sup>28</sup>
- **Faktory související s prostředkem:** existuje řada faktorů souvisejících s prostředkem, u nichž může být nutno provést studie PMCF.<sup>29</sup>

Při posuzování shody u legacy devices podle MDR je důležité ověřit, zda studie PMCF považované za nezbytné podle MDD/AIMDD (a případně podle MDR v přechodném období) byly řádně provedeny a výsledky plně zohledněny v klinickém hodnocení pro účely posouzení shody podle MDR.

Pokyny k obecnému postupu provádění klinických hodnocení jsou také k dispozici v MEDDEV 2.7/1 rev. 4. Tyto pokyny byly vytvořeny s ohledem na MDD a AIMDD a mají sloužit jako vodítko k několika vědeckým a klinickým aspektům, které jsou relevantní pro provádění klinického hodnocení. Právně je však závazné pouze znění MDR; části týkající se MDR jsou uvedeny v příloze I tohoto dokumentu.

---

<sup>24</sup> Článek 2 odst. 48 MDR.

<sup>25</sup> S výjimkou případů, kdy byla prokázána adekvátnost neklinických zkoušek (Příloha X bod 1.1 písm. d) MDD; příloha 7, bod 1.5 AIMD).

<sup>26</sup> MEDDEV 2.12/2, odst. 5 [https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/current-directives/guidance\\_en](https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/current-directives/guidance_en)

<sup>27</sup> MEDDEV 2.12/2, odst. 8.

<sup>28</sup> Příloha II odst. 4, příloha II odst. 7, příloha III, příloha V odst. 6 a příloha VI odst. 6 směrnice 93/42/EHS a příloha II odst. 4, příloha II odst. 7, příloha III a příloha V odst. 6 směrnice 90/385/EHS.

<sup>29</sup> MEDDEV 2.12/2, odst. 5.

## 6. Pokyny ke konkrétním aspektům klinického hodnocení legacy devices

Části 6.1 – 6.5 níže obsahují pokyny k jednotlivým etapám procesu klinického hodnocení podle části A odst. 1 přílohy XIV MDR.

### 6.1. Část A, odst. 1 písm. a) přílohy XIV: vypracovat a aktualizovat plán klinického hodnocení<sup>30</sup>

Výrobci musí vypracovat plán klinického hodnocení splňující požadavky odst. 1 písm. a) přílohy XIV MDR.

Prvky plánu vztahující se k období před uvedením na trh popsané v poslední odrážce odst. 1 písm. a) přílohy XIV MDR (první studie na člověku, studie proveditelnosti a pilotní studie) se obecně nevztahují na legacy devices, jejichž návrh nebo indikace zůstávají nezměněné. Nicméně souvislosti plánu, jak je popisují odrážky 1-7, a základ PMCF popsaný v odrážce 8 odst. 1 písm. a) přílohy XIV jsou považovány za relevantní a nezbytné pro prokázání souladu s MDR. Příloha II tohoto dokumentu pokynů uvádí minimální obsah plánů klinického hodnocení u legacy devices. Další pokyny týkající se konkrétních pododrážek odst. 1 písm. a) přílohy XIV MDR jsou uvedeny níže.

- a. Určení relevantních GSPR (odst. 1 písm. a) odrážka 1 přílohy XIV): plánování klinických hodnocení podle směrnic vyžadovalo identifikaci příslušných základních požadavků (Essential Requirements, ER), u nichž prokázání shody vyžadovalo klinické údaje. Výrobce by měl provést analýzu GSPR požadovaných MDR, aby stanovil, zda splnění dalších požadavků MDR vyžaduje další údaje na podporu klinických důkazů. Toho by bylo možno dosáhnout pomocí analýzy nedostatků z hlediska nových požadavků stanovených MDR nebo provedením zcela nové analýzy k MDR. Jak je uvedeno v části 3, čl. 61 odst. 10 nelze uplatnit u zdravotnických prostředků třídy III ani u implantabilních prostředků; může se však vztahovat na některé nebo všechny požadavky pro ověření shody s relevantními GSPR u všech ostatních klasifikací prostředků, bude-li řádně odůvodněno.
- b. Specifikace určeného účelu, cílových skupin, indikací, kontraindikací (odrážky 2-3 odst. 1 písm. a) přílohy XIV MDR): dodatek A3 MEDDEV 2.7/1 rev. 4 uvádí doplňující informace k příloze II MDR týkající se popisu prostředku, které mohou být relevantní pro plánování klinických hodnocení. Výrobce musí zajistit, aby vstupy do plánu klinického hodnocení byly v souladu s údaji „na označení, v návodu k použití nebo v propagačních nebo prodejních materiálech či prohlášeních“<sup>31</sup> a s aktualizovanými dokumenty řízení rizik daného prostředku.
- c. Podrobný popis určených klinických přínosů s příslušnými a konkrétními výslednými klinickými parametry (odrážka 4 odst. 1 písm. a) přílohy XIV MDR): odst. 2 písm. b) dodatku A7 MEDDEV 2.7/1 rev. 4 uvádí doplňující informace týkající se definice klinických přínosů. Odst. 2 písm. c) dodatku A7 MEDDEV 2.7/1 rev. 4 poskytuje relevantní informace ohledně kvantifikace přínosů a stanovení příslušných výsledných parametrů, které mohou být užitečné pro plánování klinického hodnocení.
- d. Specifikace kvalitativních a kvantitativních aspektů klinické bezpečnosti a účinnosti (odrážky 5-7 odst. 1 písm. a) přílohy XIV MDR): výrobce musí stanovit míru klinických důkazů požadovaných u hodnoceného prostředku a oznámený subjekt ji musí ověřit.

<sup>30</sup> Část A, odst. 1 přílohy XIV MDR.

<sup>31</sup> Čl. 2 odst. 12 MDR.

Míra klinických důkazů musí být přiměřená z hlediska vlastností prostředku a jeho určeného účelu.<sup>32</sup>

Navržená míra klinických důkazů by měla brát v úvahu specifikaci metod, které budou použity při zkoumání kvalitativních a kvantitativních aspektů klinické funkce a klinické bezpečnosti, s jasným odkazem na stanovení zbytkových rizik a vedlejších účinků. Dodatek A6 MEDDEV 2.7/1 rev. 4 popisuje příklady studií s nedostatečnou klinickou platností pro prokázání adekvátní klinické funkce a/nebo klinické bezpečnosti. Příslušné pokyny jsou uvedeny i v odst. 9.3.2 MEDDEV 2.7/1 rev. 4. Zohlednit je nutno i určené klinické přínosy pro pacienty, s příslušnými a konkrétními výslednými klinickými parametry, i orientační seznam a specifikaci parametrů, jež mají být použity k určení přijatelnosti poměru přínosů a rizik u různých indikací a určeného účelu nebo účelů prostředku v souladu s nejnovějším vývojem v oblasti lékařství.<sup>33</sup>

U zdravotnických prostředků, které byly předmětem posouzení shody podle směrnic, by mělo být možné předložit jasné odůvodnění míry klinických důkazů požadované pro prokázání shody na základě klinických údajů poskytujících dostatečné klinické důkazy na konci etapy analýzy údajů. Je třeba, aby výrobci určili přínosy a rizika hodnoceného prostředku, zohlednili dostupné alternativní způsoby léčby a klinické posouzení zbytkových rizik souvisejících s prostředkem, a teprve poté zdůvodnili míru klinických důkazů. Výsledkem tohoto kroku by měla být možnost učinit závěr, zda se jedná o prostředek, u něž je stanoven jednoznačně příznivý, nebo marginální poměr přínosů a rizik, pokud se vezmou v úvahu alternativní možnosti. U přípravků s marginálním poměrem přínosů a rizik je třeba zvláštní pozornost věnovat jak fázi prvního posouzení shody, tak fázi návrhu sledování po uvedení na trh nebo následného klinického sledování prostředku.

Parametry, jež mají být podle MDR použity k „určení přijatelnosti poměru přínosů a rizik u různých indikací a určeného účelu nebo účelů prostředku“, musí vycházet z nejnovějšího vývoje v lékařství.<sup>34</sup> Odstavec 8.2. MEDDEV 2.7/1 rev. 4 uvádí, jak lze identifikovat údaje o aktuálně nejnovějším vývoji v lékařství.

## **6.2. Část A odst. 1 písm. b) přílohy XIV: identifikace dostupných klinických údajů<sup>35</sup>**

Je důležité identifikovat všechny dostupné zdroje klinických údajů z fáze před uvedením na trh i po uvedení na trh. To zahrne všechny klinické údaje vytvořené a uchovávané výrobcem, jakož i klinické údaje rovnocenných nebo podobných prostředků<sup>36</sup>. Klinické údaje jsou definovány v MDR a zdroje údajů jsou konkretizovány v čl. 2 odst. 48. V částech 6.2.1 a 6.2.3 níže jsou uvedeny doplňující pokyny k používání těchto zdrojů údajů pro legacy devices.

Je třeba upozornit, že kromě prostředků, na něž lze použít čl. 61 odst. 10, MDR vyžaduje, aby ověření shody s příslušnými GSPR vycházelo z klinických údajů podle definice v čl. 2 odst. 48. Podpůrné či vysvětlující informace však mohou poskytnout i další druhy údajů: sem mohou spadat údaje vyvozené z hodnocení nejnovějšího vývoje, hodnocení klinických údajů podobných prostředků (jak popisuje část 1.2 tohoto dokumentu), zkoušek použitelnosti nebo simulovaného použití apod. Souhrn aspektů souvisejících s využíváním zdrojů klinických a neklinických údajů je uveden v příloze III tohoto dokumentu.

<sup>32</sup> Čl. 61 odst. 1 MDR.

<sup>33</sup> Část A, odst. 1 písm. a), 5. odrážka přílohy XIV MDR.

<sup>34</sup> Část A, odst. 1 přílohy XIV MDR.

<sup>35</sup> Pokyny ohledně identifikace klinických údajů jsou uvedeny v části 8 a dodatku A4 a A5 MEDDEV 2.7/1 rev. 4.

<sup>36</sup> Kapitola 5, MDCG 2020-05 Klinické hodnocení – rovnocennost. průvodce pro výrobce a oznámené subjekty.

### 6.2.1. Zdroje klinických údajů před uvedením na trh

Pro účely legacy devices mohou zdroje klinických údajů před uvedením na trh zahrnovat následující:

- Zprávy o klinické zkoušce daného prostředku
- Zprávy o klinické zkoušce nebo jiných studiích uváděných v odborné literatuře k prostředku, u něž lze prokázat rovnocennost s daným prostředkem v souladu s MDR
- Zprávy publikované v recenzované odborné literatuře k dalším klinickým zkušenostem s daným prostředkem nebo prostředkem, u něž lze prokázat rovnocennost s daným prostředkem
- Další údaje před uvedením na trh, např. kazuistiky popisující zkušenosti s používáním daného prostředku, jako jsou zprávy o používání prostředku ve výjimečných situacích z humanitárních či humanitárních důvodů. Upozornujeme, že tento druh údajů před uvedením na trh může oproti výše uvedeným druhům údajů více podléhat zkreslení.

Je třeba poznamenat, že čl. 2 odst. 48 MDR uvádí užší definici toho, z čeho sestávají zdroje klinických údajů, na rozdíl od směrnic, které umožňují, aby ke klinickému hodnocení přispívaly nepublikované zprávy o dalších klinických zkušenostech. Takovéto údaje mohou tvořit informativní kontext pro klinické hodnocení legacy devices.

### 6.2.2. Zdroje klinických údajů po uvedení na trh

Zdroje klinických údajů po uvedení na trh představují údaje shromážděné po první certifikaci CE podle směrnic (nebo před zavedením nové indikace či varianty návrhu). Ty mohou zahrnovat:

- Klinické údaje o PMS, hlášení o stížnostech a příhodách
- Studie PMCF, včetně klinických zkoušek po uvedení na trh
- Nezávislé klinické studie prováděné s použitím prostředku<sup>37</sup>
- Registry prostředků
- Údaje získané z literatury

U zavedených technologií může klinické hodnocení vycházet z údajů pocházejících od podobných prostředků, a to za podmínek uvedených v části 6.5 písm. e). Pokud se u legacy devices používají klinické údaje rovnocenných prostředků, musí být prokázána rovnocennost v souladu s požadavky MDR.<sup>38,39</sup>

### 6.3. Část A odst. 1 písm. c) přílohy XIV: posouzení klinických údajů

Soubory klinických údajů by měly být předmětem posouzení z hlediska jejich relativního přispění k celkovému klinickému hodnocení. Je důležité uskutečnit analýzu metodické kvality údajů získaných z různých zdrojů, aby bylo možno určit a posoudit úroveň důkazu, zkreslení, ostatních inherentních slabých stránek nebo ostatních možných nedostatků.

Klinické zkoušky, ostatní zdroje klinických údajů a zdroje klinických údajů po uvedení na trh mohou vykazovat různou metodickou kvalitou, a posouzení koncepce těchto studií je tedy důležité.

---

<sup>37</sup> Včetně např. prostředků používaných během klinických hodnocení léčivých látek, příslušenství nebo jiných zdravotnických prostředků, kde je prostředek jednoznačně identifikován.

<sup>38</sup> Příloha XIV a čl. 2 odst. 48 MDR.

<sup>39</sup> MDCG 2020-5 Klinické hodnocení – rovnocennost. Průvodce pro výrobce a oznámené subjekty.

Příklady studií s nedostatečnou vědeckou platností pro prokázání klinické funkce a/nebo klinické bezpečnosti jsou uvedeny v dodatku A6 MEDDEV 2.7/1 rev. 4 (General principles of clinical evaluation). Používání údajů o vigilanci je obecně vhodné pro identifikaci jakýchkoliv nových rizik, příhod v dílčích populacích, zkoumání trendů ve zprávách o PMS apod. Co se týče využití údajů o sledování po uvedení na trh pro účely posouzení shody, je důležité mít na paměti, že nekontrolované zdroje klinických údajů – jako jsou např. údaje z hlášení stížností nebo příhod – nemusejí vždy poskytovat spolehlivé údaje z hlediska výskytu rizik a nemohou poskytnout odhad nejistoty, tj. interval spolehlivosti. Vzhledem k omezením hlášení stížností nelze použití odhadů, jako je [počet příhod nebo stížností] / [počet prodaných prostředků] obecně považovat za dostatečné pro poskytnutí průkazu bezpečnosti; jejich použití by se mělo omezovat na případy, kde se údaje z klinických zkoušek před uvedením na trh nebo po uvedení na trh či ze studií PMCF nepovažují za vhodné.

Další informace k používání informací odvozených z údajů o vigilanci, údajů z registrů prostředků, sérií kazuistik, dokumentace pacientů a dalších údajů o používání jsou uvedené v odst. 9.3.1 písm. c) MEDDEV 2.7/1 rev. 4.

Posouzení klinických údajů je třeba provádět pomocí ověřených/validovaných nástrojů hodnocení. Mezi příklady patří nástroje posuzování metodické kvality vyvinuté výzkumnými a vědeckými pracovníky v oboru lékařství pro účely hodnocení publikovaných klinických údajů, jako např. příloha F IMDRF MDCE WG/N56 ke klinickému hodnocení, nástroj Cochrane Collaboration pro randomizovaná klinická hodnocení (RTC), MINORS (metodický index pro nerandomizované studie), Reischův nástroj (pro nerandomizované intervenční studie), stupnice Newcastle-Ottawa Scale (NOS) pro posuzování kvality nerandomizovaných studií v metaanalýzách. Jejich podrobný popis a výčet hlavních komponent jednotlivých nástrojů je uveden v práci „The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review“, jejímiž autory jsou Zeng X, Zhang Y, Kwong JS et al.<sup>40</sup> Tento výčet není vyčerpávající. V budoucnosti mohou být k dispozici další validované nástroje.

#### **6.4. Část A odst. 1 písm. d) přílohy XIV: získání nových klinických údajů**

Legacy devices, u nichž se PMCF řídí pokyny MEDDEV 2.12/2, by za běžných okolností měly mít shromážděné údaje o samotných prostředcích z fáze po uvedení na trh. V případě, že údaje z fáze po uvedení na trh k samotnému prostředku (včetně PMCF) nejsou natolik komplexní, aby poskytly dostatečný klinický důkaz, a prokázání rovnocennosti již nelze podle definice rovnocennosti podle MDR uskutečnit, možná bude zapotřebí získat nové údaje před certifikací CE podle MDR.

Obecně platí, že u legacy devices musí před certifikací CE podle MDR existovat dostatečné klinické důkazy pro potvrzení bezpečnosti, účinnosti a přijatelnosti určeného poměru přínosů a rizik ve vztahu k nejnovějšímu vývoji, přičemž takovéto prokázání by nemělo vycházet z nových studií PMCF započatých podle MDR k překlenutí nedostatků (např. indikací nepodporovaných klinickými důkazy). Tam, kde se pro potvrzení bezpečnosti a účinnosti používají jiné důkazy, např. výsledky preklinických zkoušek apod, jak je popsáno v čl. 61 odst. 10 MDR, mohou se uskutečnit studie PMCF pro potvrzení těchto závěrů.

---

<sup>40</sup> J Evid Based Med. 2015 Feb;8(1):2-10. doi: 10.1111/jebm.12141. Review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25594108>

## 6.5. Část A odst. 1 písm. e) přílohy XIV: analýza klinických údajů

Cílem této fáze je stanovit, zda všechny shromážděné a posouzené klinické údaje, jak bylo popsáno v předchozích fázích, dohromady prokazují shodu s příslušnými GSPR. Aby bylo možno určit poměr přínosů a rizik, je nezbytné identifikovat přínosy a rizika související s prostředkem a případnými alternativními prostředky. Praktické pokyny jsou uvedeny v odst. 10 MEDDEV 2.7/1 rev. 4.<sup>41</sup>

Prokázání souladu s GSPR, relevantními pro daný prostředek, musí vycházet z následujícího:

- Použití spolehlivých, odůvodněných a solidních analytických metod (kvalitativních, kvantitativních, případně obojích)
- Výsledky uskutečněných komplexních analýz
- Identifikace veškerých chybějících údajů a/nebo nedostatků
- Stanovení potřeb PMCF

### a. Klinické přínosy

Klinickým přínosem se rozumí „*pozitivní dopad prostředku na zdraví jednotlivce vyjádřený jako smysluplný, měřitelný, s klinickým výsledkem nebo výsledky relevantními pro pacienty, včetně výsledku nebo výsledků týkajících se diagnostiky, nebo pozitivní dopad na léčbu pacientů nebo na veřejné zdraví*“.<sup>42</sup> Typ klinického přínosu pojícího se s prostředkem závisí na hodnoceném prostředku a jeho určeném účelu. Příklady klinických přínosů a jejich kvantifikace jsou uvedeny v dodatku A7. odst. 2 písm. b) a písm. c) MEDDEV 2.7/1 rev. 4.

Je třeba poznamenat, že zatímco přímé klinické přínosy je třeba podložit klinickými údaji, nepřímé klinické přínosy lze prokázat i pomocí jiných důkazů, jako jsou:

- Údaje o preklinickém a laboratorním testování (např. soulad se standardy výrobku nebo obecnými specifikacemi)
- Údaje z praxe, jako jsou registry, informace odvozené ze záznamů v pojistných databázích apod.
- Údaje o jiném prostředku, který se používá s předmětným prostředkem, pro nějž neexistují přímé klinické údaje (např. údaje o stentu použité pro odůvodnění bezpečnosti a účinnosti vodícího drátu).

Určení míry klinických důkazů potřebné pro prokázání nepřímého klinického přínosu musí vycházet z důkladného posouzení rizik a vyhodnocení krátkodobých, střednědobých i dlouhodobých klinických rizik (např. vodící drát – přestože se používá přechodně – může představovat dlouhodobé klinické riziko, pokud způsobí disekci cévy).

### b. Rizika

Rizikem se rozumí kombinace pravděpodobnosti toho, že dojde k újmě, a závažnosti takové újmy.<sup>43</sup> MDR vyžaduje, aby výrobci zavedli, zdokumentovali, použili a udržovali systém řízení rizik.<sup>44</sup> Norma ISO 14971<sup>45</sup> stanoví takovýto postup řízení

<sup>41</sup> Tato kapitola zahrnuje odkazy na MDD; namísto toho by měly být uplatněny požadavky MDR, tj. odkaz na „základní požadavky“ je třeba nahradit GSPR a odkaz na PMCF je třeba nahradit příslušnými požadavky MDR, tj. v části B přílohy XIV.

<sup>42</sup> Čl. 2 odst. 53 MDR.

<sup>43</sup> Čl. 2 odst. 23 MDR.

<sup>44</sup> Čl. 10 odst. 2 MDR.

<sup>45</sup> Zdravotnické prostředky – Aplikace managementu rizika na zdravotnické prostředky.

rizik souvisejících se zdravotnickými prostředky jako součást průběžného přístupu zohledňujícího celý životní cyklus prostředku. Příloha I MDR vyžaduje, aby výrobci snižovali rizika do maximální možné míry, k čemuž musí odhadovat a vyhodnocovat rizika vznikající při určeném použití a při důvodně předvídatelném nesprávném použití nebo s nimi související.<sup>46</sup>

Stanovení toho, zda riziko vyžaduje získání klinických údajů na podporu buď pravděpodobnosti a závažnosti určité újmy, nebo efektivity opatření ke kontrole rizika, je nutno provádět individuálně,<sup>47</sup> přičemž rozhodnutí o tom, zda je třeba získat další klinické údaje, norma ISO 14971 neupravuje, a mělo by se jednat o výstup z procesu klinického hodnocení.

Posouzení aspektů hodnocení rizik a posouzení počtu pacientů potřebného ke získání dostatečných údajů je uvedeno v dodatku A7 MEDDEV 2.7/1 rev. 4.

### c. Určení poměru přínosů a rizik, nejnovější vývoj, alternativní možnosti léčby

MDR vyžaduje, aby veškerá rizika, která se mohou pojit s používáním prostředku, odpovídala „*vysoké úrovni ochrany zdraví a bezpečnosti, a to s ohledem na nejnovější vývoj,*“<sup>48</sup> a aby stanovení přijatelnosti poměru přínosů a rizik bylo „*v souladu s nejnovějším vývojem v oblasti lékařství*“.<sup>49</sup>

Je důležité mít na paměti, že zdravotnický prostředek může být použit pro indikaci, pro kterou existuje řada alternativních způsobů léčby. Ty mohou zahrnovat použití léčivých přípravků, jiných zdravotnických prostředků nebo souvisejících lékařských zákroků, jejich různé kombinace nebo možnost stav neléčit. Proto, aby bylo možno u legacy devices určit poměr přínosů a rizik, je třeba zohlednit i aktuální alternativy. Vhodnost a relevantnost alternativní možnosti léčby závisí na široké škále faktorů, včetně povahy systému zdravotní péče a preferencí pacienta. Jako pomůcku k popisu alternativních možností je nutno popsat „nejnovější vývoj“ v léčbě indikovaného zdravotního stavu se zohledněním alternativních možností léčby. Nejnovější vývoj v tomto kontextu lze považovat za obecně přijatou nejúčinnější možnost léčby pro určený účel relevantní pro zvažovaný prostředek. Kliničtí hodnotitelé se někdy nemusí shodnout na tom, co je nejnovější vývoj, a pokud k takovýmto názorovým rozdílům dojde, je třeba je popsat a zohlednit v maximální možné míře. V takovýchto případech se vezme v úvahu důkladné vyhodnocení výsledků z publikovaných klinických studií vysoké metodické kvality. Tam, kde to bude vhodné, je třeba rovněž věnovat zvláštní pozornost pokynům k léčbě vycházejících ze zásad medicíny založené na důkazech. Nové a inovativní technologie zdravotnických prostředků mohou být ovlivněny rychle postupujícím nejnovějším vývojem v konkrétní indikaci, a pokud tomu tak je, je třeba na to též upozornit.

Aspekty, které ovlivňují přijatelnost přínosů a rizik, jsou uvedeny v dodatku A7. odst. 2 písm. e) a v dodatku A7. odst. 4 MEDDEV 2.7/1 rev. 4.

<sup>46</sup> Kapitola 1, odst. 3 písm. c) přílohy I MDR.

<sup>47</sup> ISO14971:2007, str. v uvádí, že vnímání rizika jednotlivcem může záviset na řadě faktorů, včetně jeho kulturního a sociálně-ekonomického prostředí a podmínkách vzdělání v dané společnosti, skutečného a vnímaného zdravotního stavu pacienta a na mnoha dalších faktorech.

<sup>48</sup> Kapitola 1, odst. 1 přílohy I MDR.

<sup>49</sup> Část A, odst. 1 písm. a) přílohy XIV MDR.

#### d. Míra klinických důkazů dostupných pro prokázání shody na základě klinických údajů poskytujících dostatečné klinické důkazy

MDR vyžaduje, aby výrobce odůvodnil a specifikoval míru klinických důkazů. Výrobce musí požadovanou míru klinických důkazů určit, specifikovat a odůvodnit v procesu klinického hodnocení. Tato míra musí být dodatečná pro prokázání shody s příslušnými GSPR.

Aby mohl výrobce při zvažování dostupné míry klinických důkazů stanovit dostatečnost, může při zkoumání klinických údajů využít široce dostupných a validovaných nástrojů. Tyto nástroje jsou nástroji posouzení metodické kvality vyvinuté vědeckými a výzkumnými pracovníky v oboru lékařství k posouzení publikovaných klinických údajů.<sup>50</sup> Mezi příklady takových nástrojů patří nástroj Cochrane Collaboration pro RCT nebo kontrolní seznam NOS pro analytické studie (viz poznámka pod čarou č. 40). Viz MEDDEV 2.7.1 rev 4, odst. 9.3.2 „How to determine the relevance of a data set for the clinical evaluation“, kde jsou uvedeny další informace.

#### e. Absence klinických údajů poskytujících dostatečný klinický důkaz

Je třeba, aby výrobci uskutečnili analýzu nedostatků s ohledem na požadavky stanovené MDR. Budou-li zjištěny nedostatky v údajích, existují různé možnosti, jak je překlenout.

Ačkoliv preferovanou metodou shromažďování klinických údajů v rámci studií PMCF může být u některých výrobků kontrolovaná klinická zkouška, existují i jiné možnosti, jak shromáždit relevantní klinické údaje v dané oblasti, aby bylo možno doplnit nedostatky v klinických údajích. Mezi další možnosti patří, mimo jiné, systematické rešerše klinických údajů publikovaných v literatuře, hodnocení výsledků ze studií PMCF, jako jsou např. vědecky spolehlivé a klinicky relevantní dotazníky<sup>51</sup> nebo registry. Vědecky spolehlivé studie běžně zahrnují následující (nejedná se však o kompletní výčet):

- Jednoznačně formulované výzkumné otázky, cíle a související sledované parametry
- Vyhodnocení potenciálních zdrojů zkreslení nebo narušení studie a vliv těchto faktorů na potenciální platnost výsledků
- Koncepce studie s patřičným odůvodněním a plánem statistické analýzy
- Plán analýzy údajů a postupu k vyvození patřičných závěrů.

Pokud neexistují dostatečné podpůrné klinické důkazy vztahující se k deklarovanému určenému účelu<sup>52</sup>, včetně indikací a prohlášení, jak je potřeba, výrobci zúží určený účel hodnoceného prostředku do doby, než bude podpořen dostupnými klinickými důkazy.

Jak je uvedeno v části 4, některé legacy devices mohou disponovat omezenými klinickými údaji, zvláště tehdy, pokud byly uvedeny na trh před zveřejněním směrnic. V některých případech může být nutné, aby výrobce uskutečnil PMCF, aby získal nové údaje pro tyto legacy devices před certifikací CE podle MDR, zatímco v jiných případech, především u prostředků standardní péče s nízkým rizikem, kde v nejnovějším vývoji dochází jen k minimálním změnám, může být možné prokázat shodu s příslušnými GSPR pomocí omezenějšího souboru klinických údajů.

Prostředky dříve certifikované podle směrnic nemusí být považovány za prostředky s dostatečnými klinickými údaji pro účely certifikace podle MDR. Důvody mohou být tyto:

<sup>50</sup> Navržené nástroje lze využít i u nepublikovaných údajů.

<sup>51</sup> Klinicky relevantní a pokud možno validované.

<sup>52</sup> Čl. 2 odst. 12 MDR.

- Změny v nejnovějším vývoji
- Údaje z PMS mohou identifikovat nová rizika nebo poskytnout ujasnění ohledně indikací a kontraindikací
- U prostředků certifikovaných dříve podle příloh směrnice k systému kvality nemusely být vybrány vzorky před žádostí o certifikaci podle MDR, a klinické důkazy tedy nemusely být přezkoumány ze strany oznámeného subjektu
- MDR zavádí nové požadavky k použití rovnocennosti, které mohou zmenšit celkový objem údajů dostupných pro prokázání shody s příslušnými GSPR
- MDR stanoví explicitnější definici toho, co tvoří klinické údaje, což může vést k vyloučení některých dříve používaných zdrojů údajů.

Přestože směrnice stanoví, že údaje se budou ve fázi po uvedení na trh shromažďovat pro všechny prostředky<sup>53</sup>, v praxi shromážděné údaje nemusí splnit kritéria MDR, pokud byly prostředky považovány za standard péče a nepojily se s žádnými bezpečnostními obavami. Stabilní, zavedené technologie vykazující určenou účinnost a nepojící se s žádnými bezpečnostními obavami, u nichž nedošlo k žádné inovaci, pravděpodobněji nebudou předmětem výzkumu, a tedy údaje v literatuře mohou být omezené nebo nemusí existovat vůbec. V některých případech může být nezbytné, aby výrobce provedl PMCF, a tak získal nové klinické údaje o těchto prostředcích před certifikací podle MDR, a to i tehdy, pokud se jedná o zavedené prostředky přítomné na trhu po několik desetiletí, aby bylo možno vyhodnotit jejich bezpečnost a klinickou funkci ve vztahu k pokroku v nejnovějším vývoji.

Ve výjimečných případech, především u prostředků standardní péče s nízkým rizikem, kde dochází jen k minimálním změnám v nejnovějším vývoji a prostředek je klasifikován jako prostředek spadající do skupiny „zavedených technologií“ (viz část 1.2 a příloha III tohoto dokumentu), může být odůvodněna nižší míra klinických důkazů jako dostačující pro ověření shody s příslušnými GSPR. To může být podpořeno klinickými údaji z PMS za předpokladu, že byl zaveden systém řízení kvality pro systematické shromažďování a analýzy veškerých hlášených stížností a příhod a že shromážděné údaje podporují bezpečnost a účinnost prostředku.

---

<sup>53</sup> Příloha II část 3.1 odrážka 7, příloha IV část 3, příloha V část 3.1 odrážka 8, příloha VI část 3.1 odrážka 8, příloha VII část 4 MDD.

## **Příloha I – části MEDDEV 2.7/1 rev. 4, které jsou stále platné podle MDR pro použití těchto pokynů**

Uvedené části MEDDEV 2.7/1 rev. 4 se považují za relevantní pro MDR, neboť obsahují užitečné informace týkající se toho, jak provádět činnosti související s klinickým hodnocením:

- 6.4. Kdo by měl provádět klinické hodnocení?
- 8. Identifikace relevantních údajů (fáze 1)
- 9. Vyhodnocení relevantních údajů (fáze 2)
- 10. Analýza klinických údajů (fáze 3). Tato kapitola obsahuje odkazy na MDD; namísto toho je třeba uplatnit požadavky MDR
- A3. Popis prostředku – obvyklý obsah
- A4. Zdroje literatury
- A5. Protokol literární rešerše a vyhledávání v literatuře, hlavní prvky
- A6. Hodnocení klinických údajů – příklady studií s nedostatečnou vědeckou platností pro prokázání odpovídající klinické funkce a/nebo klinické bezpečnosti
- A7.2. Posouzení shody s požadavkem na přijatelný profil přínosů a rizik
- A7.3. Posouzení shody s požadavkem na účinnost
- A7.4. Posouzení shody s požadavky na přijatelnost nežádoucích vedlejších účinků
- A10. Návrh kontrolního seznamu pro vydání zprávy o klinickém hodnocení.

## Příloha II – Plán klinického hodnocení pro legacy devices<sup>54</sup>

Upravený plán klinického hodnocení pro legacy devices by měl zahrnovat minimálně:<sup>55</sup>

- Identifikaci těch GSPR, které vyžadují podporu relevantními klinickými údaji
- Specifikaci určeného účelu prostředku<sup>56</sup>
- Jednoznačné určení zamýšlených cílových skupin s jednoznačnými indikacemi a kontraindikacemi
- Podrobný popis určených klinických přínosů pro pacienty s příslušnými a specifikovanými výslednými klinickými parametry
- Strategii pro určení, analýzu a posouzení alternativních způsobů léčby<sup>57</sup>
- Specifikaci metod, jež mají být využity k přezkoumání kvalitativních a kvantitativních aspektů klinické bezpečnosti s jasným odkazem na stanovení zbytkových rizik a vedlejších účinků
- Orientační seznam parametrů, které se použijí – se zohledněním nejnovějšího vývoje v lékařství – pro stanovení přijatelnosti poměru přínosů a rizik v různých indikacích a pro určený účel nebo účely prostředku
- Specifikaci řešení otázek poměru přínosů a rizik v souvislosti s konkrétními složkami, jako je např. používání léčiv, neživých zvířecích nebo lidských tkání
- Strategii a metodiku pro identifikaci, analýzu a posouzení veškerých relevantních dostupných klinických údajů ve světle změněné definice klinických údajů
- Důkazy o rovnocennosti, jsou-li do klinického hodnocení zahrnuty klinické údaje rovnocenného prostředku
- Určení požadované míry klinických důkazů, která bude vhodná vzhledem k charakteristice prostředku a jeho určenému účelu.<sup>58,59,60</sup>
- Strategii a metodiku pro systematické shromažďování, sumarizaci a hodnocení údajů o sledování po uvedení na trh, aby bylo možno prokázat nepřetržitou bezpečnost a účinnost a rozsah stížností na bezpečnost a účinnost zjištěných u legacy devices.<sup>61</sup>

---

<sup>54</sup> Odst. 4.11 přílohy VII MDR.

<sup>55</sup> Dodatek A3 MEDDEV 2.7/1 rev. 4 uvádí informace, jež mohou být relevantní pro plánování klinických hodnocení. Výrobce musí zajistit, aby vstupy do plánu klinického hodnocení odpovídaly „označení, návodu, propagačním či prodejním materiálům nebo prohlášením“ prostředku a aktualizovaným dokumentům řízení rizik prostředku.

<sup>56</sup> Aby bylo možno zcela identifikovat určený účel nebo účely legacy device, musí výrobce zvážit údaje, které se předpokládají na označení, v návodu k použití nebo v propagačních či prodejních materiálech nebo prohlášeních, která se pro prostředek očekávají. Typické prvky určeného účelu jsou k dispozici v dodatku A3 MEDDEV 2.7/1 rev. 4.

<sup>57</sup> Čl. 61 odst. 3 písm. c) MDR.

<sup>58</sup> Čl. 61 odst. 1 MDR.

<sup>59</sup> Navrhovaná míra klinických důkazů by měla zohlednit specifikaci metod, které budou použity pro přezkoumání kvalitativních a kvantitativních aspektů klinické bezpečnosti, s jasným odkazem na stanovení zbytkových rizik a vedlejších účinků.

<sup>60</sup> Aby bylo možno stanovit míru klinických důkazů, je nezbytné určit přínosy a rizika hodnoceného prostředku a zohlednit dostupné alternativní možnosti léčby a klinické posouzení režimů poruchy souvisejících s prostředkem.

<sup>61</sup> Článek 83 MDR a příloha III MDR.

### Příloha III – Navržená hierarchie klinických důkazů pro ověření shody s příslušnými GSPR podle MDR

Zdroje klinických údajů z fáze před uvedením na trh a po uvedení na trh jsou popsány v části 6.2.1 a 6.2.2 tohoto dokumentu. Rovněž se odkazuje na klinické důkazy, jež mohou poskytnout kontextuální, podpůrné či vyjasňující informace pro prokázání shody s příslušnými GSPR. Navržená hierarchie důkazů a aspektů, které je třeba zohlednit, je uvedena v tabulce níže, s řazením zhruba od nejsilnějších k nejslabším (mohou se uplatnit určité odchylky v závislosti na konkrétním prostředku, GSPR, pro který se důkazy požadují, a kvalitě jednotlivých zdrojů údajů):

Pořadí	Typy klinických údajů a důkazů	Aspekty / poznámky
1	Výsledky vysoce kvalitních <sup>62</sup> klinických zkoušek vztahujících se na všechny varianty prostředku, jeho indikace, populace pacientů, trvání léčebného účinku apod.	Toto nemusí být proveditelné nebo nezbytné u určitých zavedených prostředků s širokými indikacemi (např. legacy sutury třídy IIb, které bylo možno používat v každé myslitelné populaci pacientů).
2	Výsledky vysoce kvalitních klinických zkoušek s některými nedostatky	Nedostatky musí být odůvodněny/vyřešeny pomocí jiných důkazů v souladu s řádným posouzením rizik a prohlášeními o zdravotnickém prostředku, jeho klinické bezpečnosti, účinnosti a přínosech. Za předpokladu, že nedostatky mohou být odstraněny, by měl existovat vhodný plán PMCF řešící zbytková rizika. V opačném případě výrobci zúží určený účel prostředku do doby, než budou získány dostatečné klinické údaje.
3	Výsledky z vysoce kvalitních systémů shromažďování klinických údajů, jako jsou registry <sup>63</sup>	Existují dostatečné důkazy kvality údajů shromážděných v registru <sup>64, 65?</sup> Jsou prostředky adekvátně zastoupeny? Jsou údaje odpovídajícím způsobem stratifikovány? Jsou sledované parametry vhodné z hlediska bezpečnosti, účinnosti a sledovaných parametrů identifikovaných v plánu klinického hodnocení?
4	Výsledky studií s potenciálními metodickými nedostatky, kde však lze i přesto údaje kvantifikovat a odůvodnit přijatelnost <sup>66</sup>	Do této kategorie spadá řada literárních zdrojů, a z důvodu takových omezení, jako jsou chybějící informace, publikační zkreslení, zkreslení vlivem časové prodlevy apod.

<sup>62</sup> Viz aspekty posuzování údajů popsané v části 6.3 těchto pokynů.

<sup>63</sup> Upozorňujeme, že aspekty/poznámky uvedené v bodě 2 se vztahují i na tyto studie.

<sup>64</sup> <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170316-methodological-principles.pdf>

<sup>65</sup> <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-160930-principles-system-registries.pdf>

<sup>66</sup> Upozorňujeme, že aspekty/poznámky uvedené v bodě 2 se vztahují i na tyto studie.

		<p>To se vztahuje rovněž na publikace v recenzované vědecké literatuře. U legacy devices, kde nebyly určeny žádné obavy ohledně bezpečnosti ani účinnosti, však tyto zdroje mohou pro ověření shody s příslušnými GSPR postačovat, pokud budou řádně posouzeny a budou určeny a vyřešeny nedostatky. Do této kategorie mohou rovněž spadat vysoce kvalitní průzkumy.</p>
<p>Legacy devices třídy III a implantabilní legacy devices, které nejsou zavedenými technologiemi, je třeba podložit dostatečnými klinickými údaji alespoň úrovně 4. U těch prostředků, které představují zavedené technologie, může být možné ověřit shodu s příslušnými GSPR vyhodnocením kumulativních důkazů z dalších zdrojů uvedených níže. Nelze vycházet výhradně ze stížností a vigilance.</p>		
5	Údaje o rovnocennosti (spolehlivé/kvantifikovatelné)	<p>Rovnocennost musí splňovat kritéria MDR.</p> <p>Běžně se očekává, že výrobci budou shromažďovat údaje o svých vlastních prostředcích ve fázi po uvedení na trh, a proto je třeba případy, kdy se spoléhá na rovnocennost, řádně odůvodnit, s odkazem na příslušné PMCF nebo proaktivní PMS.</p>
6	Hodnocení nejnovějšího vývoje, včetně hodnocení klinických údajů o podobných prostředcích, jak je definováno v části 1.2 tohoto dokumentu	<p>Toto se nepovažuje za klinické údaje podle MDR, avšak pouze u zavedených technologií toto lze považovat za podpůrné údaje pro ověření shody s příslušnými GSPR.</p> <p>Údaje o podobných prostředcích mohou být také důležité pro stanovení toho, zda hodnocený prostředek a podobné prostředky spadají do skupiny prostředků považovaných za „zavedené technologie“ (well-established technologies, WET). Kritéria WET jsou uvedena v části 1.2 tohoto dokumentu. Údaje o podobných prostředcích lze použít např. pro prokázání všudypřítomnosti návrhu, absence nových vlastností, známého profilu bezpečnosti a účinnosti generické skupiny prostředků apod.</p>
7	Údaje ze stížností a vigilance; spravované údaje	<p>Ty spadají do definice klinických údajů podle čl. 2 odst. 48 MDR; obecně však nejsou vnímány jako vysoce kvalitní zdroj údajů vzhledem k omezením v hlášení. Mohou být užitečné pro identifikaci trendů v bezpečnosti nebo otázek účinnosti. Vysoký objem údajů shromážděných v rámci spolehlivého systému kvality může poskytovat podpůrné důkazy o bezpečnosti prostředku.</p>
8	Údaje o proaktivním PMS, např. údaje odvozené z průzkumů	<p>Ty spadají do definice klinických údajů podle čl. 2 odst. 48 MDR; obecně však nejsou vnímány jako vysoce kvalitní zdroj údajů vzhledem k omezením souvisejícím se zdroji zkusmání a kvalitou shromažďování údajů. Mohou být užitečné pro identifikaci obav o bezpečnosti nebo otázek účinnosti.</p>

9	Jednotlivé kazuistiky k předmětnému prostředku	Ty spadají do definice klinických údajů podle čl. 2 odst. 48 MDR; obecně však nejsou vnímány jako vysoce kvalitní zdroj údajů vzhledem k omezením daným zobecněním poznatků na širší populaci pacientů, zkrácením při hlášení apod. Mohou poskytovat podpůrné nebo ilustrativní informace ke konkrétním prohlášením.
10	Soulad s neklinickými prvky obecných specifikací považovaných za relevantní pro bezpečnost a účinnost prostředku	Obecné specifikace, které se týkají přímo požadavků na údaje nebo klinické zkoušky, by byly v této hierarchii zařazeny výše. Obecné specifikace mohou řešit klinicky významné sledované parametry prostřednictvím neklinických důkazů, jako jsou mechanické zkoušky síly a odolnosti, biologické bezpečnosti, použitelnosti apod.
11	Testy simulovaného použití s využitím zvířat či kadáverů, na nichž se podílejí zdravotníci nebo jiní pečující <sup>67</sup>	Toto nejsou klinické údaje, ale lze je považovat za důkaz pro ověření shody s příslušnými GSPR, především co se týče použitelnosti, jako např. u příslušenství nebo nástrojů.
12	Preklinické a laboratorní testování / soulad s normami <sup>62</sup>	Preklinické a laboratorní testování může řešit klinicky významné sledované parametry prostřednictvím neklinických důkazů, jako jsou mechanické zkoušky síly a odolnosti, biologické bezpečnosti, použitelnosti apod.

<sup>67</sup> To může být zajímavé při použití čl. 61 odst. 10.