

MDCG 2021-6

Nařízení (EU) 2017/745 – otázky a odpovědi týkající se klinických zkoušek

Duben 2021

Tento dokument byl schválen Koordinační skupinou pro zdravotnické prostředky (MDCG) zřízenou podle článku 103 nařízení (EU) 2017/745. 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.

Obsah

| | |
|---|----|
| Úvod..... | 5 |
| Obecné otázky..... | 5 |
| 1. Jaké obecné rozdíly a zlepšení v souvislosti s klinickými zkouškami přináší nové nařízení (EU) 2017/745 (MDR) oproti směrnicím 93/42/EHS a 90/385/EHS?..... | 5 |
| 2. Co je klinická zkouška?..... | 5 |
| 3. Jaký je rozdíl mezi účinností, klinickou funkcí a klinickým přínosem?..... | 6 |
| 4. Který regulační postup má zadavatel uplatnit při provádění klinické zkoušky, jejímž účelem je shromáždění klinických údajů, jež budou použity na podporu procesu posouzení shody hodnoceného zdravotnického prostředku?..... | 6 |
| 6. Který regulační postup má zadavatel uplatnit při provádění klinické zkoušky v pilotní fázi (tj. s prvním použitím u člověka, raná studie proveditelnosti) v souladu s nařízením (EU) 2017/745 (MDR)?..... | 7 |
| 7. Plánuje se další zkoumání zdravotnického prostředku nesoucího značku CE v klinické zkoušce – jak zadavatel stanoví, který regulační postup se na danou klinickou zkoušku uplatní?..... | 8 |
| 8. Jak může zadavatel posoudit, zda plánované použití zdravotnického prostředku v klinické zkoušce odpovídá určenému účelu?..... | 9 |
| 9. Jaký výkon se považuje za invazivní či zatěžující?..... | 9 |
| 10. Kdo odpovídá za stanovení správného regulačního postupu uplatněného na klinickou zkoušku?..... | 10 |
| 11. Jaké požadavky na hlášení bezpečnosti se vztahují na klinické zkoušky?..... | 10 |
| 12. Musí klinické zkoušky provádět výrobce prostředků bez určeného léčebného účelu zařazených do přílohy XVI nařízení (EU) 2017/745 (MDR)?..... | 10 |
| 13. Jaké postupy se vztahují na klinické zkoušky prostředků na zakázku nebo interně vyráběných prostředků?..... | 11 |
| 14. Jsou k dispozici koordinované postupy hodnocení v souladu s článkem 78 nařízení (EU) 2017/745 (MDR)?..... | 11 |
| Změny klinických zkoušek..... | 11 |
| 15. Jak je definována podstatná změna?..... | 11 |
| 16. Kdy může zadavatel předložit oznámení podstatné změny?..... | 12 |
| 17. Je třeba změnu hodnoceného zdravotnického prostředku považovat za podstatnou změnu klinické zkoušky, nebo tato změna vede k nutnosti předložit novou žádost o klinickou zkoušku?..... | 12 |
| 18. Podle článku 75 MDR, pokud chce zadavatel zavést změny klinické zkoušky, které jsou podstatné, musí členský stát vyrozumět do „jednoho týdne“. Odkdy začíná tato „jednotýdenní“ lhůta běžet?..... | 12 |
| 19. Může zadavatel začít implementovat podstatnou změnu po uplynutí 38 dní od data oznámení členskému státu?..... | 13 |
| 20. Jaké oznamovací povinnosti se vztahují na nepodstatné změny?..... | 13 |
| Lhůty platné pro klinické zkoušky..... | 13 |

Zdravotnické prostředky

Dokument Koordinační skupiny pro zdravotnické prostředky

MDCG 2021-6

| | | |
|--|--|----|
| 21. | Které datum se považuje za datum zahájení klinické zkoušky? | 13 |
| 22. | Které datum se považuje za datum ukončení klinické zkoušky? | 13 |
| 23. | Musí zadavatel oznámit konec klinické zkoušky v době, kdy je ukončena v jednom nebo několika členských státech, nebo po celkovém dokončení klinické zkoušky? | 14 |
| 24. | Kdy musí zadavatel předložit souhrn výsledků?..... | 14 |
| Zpráva o klinické zkoušce | | 15 |
| 25. | Jaký bude obsah zprávy o klinické zkoušce?..... | 15 |
| | Souvislosti klinické zkoušky | 15 |
| | Měřené parametry | 15 |
| | Provádění klinické zkoušky | 15 |
| | Subjekty klinické zkoušky | 15 |
| | Odchylky a úpravy | 15 |
| Opatření pro přechodné období | | 16 |
| 26. | Modul klinických zkoušek v databázi Eudamed nebude do května 2021 hotový, jak může zadavatel postupovat podle nařízení bez této funkčnosti v Eudamed? | 16 |
| 27. | Co se stane s těmi klinickými zkouškami, které byly zahájeny před datem použitelnosti nařízení (EU) 2017/745? | 16 |
| 28. | Jak je třeba vykládat čl. 120 odst. 11 MDR – kdy se klinická zkouška považuje za zahájenou tak, aby probíhala podle článku 10 směrnice 90/385/EHS nebo podle článku 15 směrnice 93/42/EHS? | 17 |
| Příloha I: Klinická hodnocení podle MDR – regulační postup..... | | 18 |
| Příloha II: Nevyčerpávající seznam změn, jež lze vykládat jako podstatné | | 19 |

Zkratky

| | |
|------|--|
| CE | značení na výrobku, které označuje, že výrobek splňuje právní požadavky pro prodej na rozšířeném jednotném trhu v Evropském hospodářském prostoru (EHP). |
| CIP | Plán klinické zkoušky |
| MDCG | Koordinační skupina pro zdravotnické prostředky (Medical Device Coordination Group) |
| MDR | Nařízení o zdravotnických prostředcích, jímž se mění nařízení (EU) 2017/745 o zdravotnických prostředcích |
| MS | Členský stát |
| PMCF | Následné klinické sledování po uvedení na trh |

Úvod

Tento dokument je určen zadavatelům klinických zkoušek zdravotnických prostředků prováděných podle nařízení (EU) 2017/745 (MDR). Může být průběžně doplňován o další otázky a odpovědi.

Obecné otázky

1. Jaké obecné rozdíly a zlepšení v souvislosti s klinickými zkouškami přináší nové nařízení (EU) 2017/745 (MDR) oproti směrnicím 93/42/EHS a 90/385/EHS?

Nařízení (EU) 2017/745 (MDR) postupně nahradí obě směrnice (93/42/EHS a 90/385/EHS) a jejich transpozice do národního práva.

První rozdíl se týká typu práva. Směrnice je legislativní akt, jímž se stanoví cíl, kterého musí dosáhnout všechny státy EU. Nicméně o tom, jak bude daných cílů provedením v národní legislativě dosaženo, rozhodují jednotlivé státy. Nařízení – na rozdíl od směrnice – je závazný legislativní akt, který se k datu použitelnosti musí použít ve své celistvosti v celé EU. To znamená, že pravidla se uplatní stejným způsobem v celé EU. Členské státy budou muset při povolování klinických zkoušek a dozoru nad jejich prováděním uplatnit při rozhodování a posuzování stejná pravidla.

MDR je podrobnější než směrnice, což je důsledkem uplatnění aspektů souvisejících se správnou klinickou praxí, které se uplatňovaly již dříve ve formě pokynů a norem.

Další harmonizace na evropské úrovni poskytne vyšší míru jistoty, což podpoří prostředí, jež bude předvídatelnější a příznivější pro provádění klinických zkoušek, s maximálními standardy bezpečnosti pacientů, pro všechny členské státy EU. Dojde nejenom k harmonizaci rozhodnutí, ale i k podpoře rozdělení úloh a spolupráce mezi členskými státy a posílení transparentnosti v oblasti těchto studií.

U určitých klinických zkoušek¹ však zadavatelé musí mít na zřeteli veškerá případná specifická ustanovení, která jsou platná na národní úrovni a jimiž se musí řídit.

2. Co je klinická zkouška?

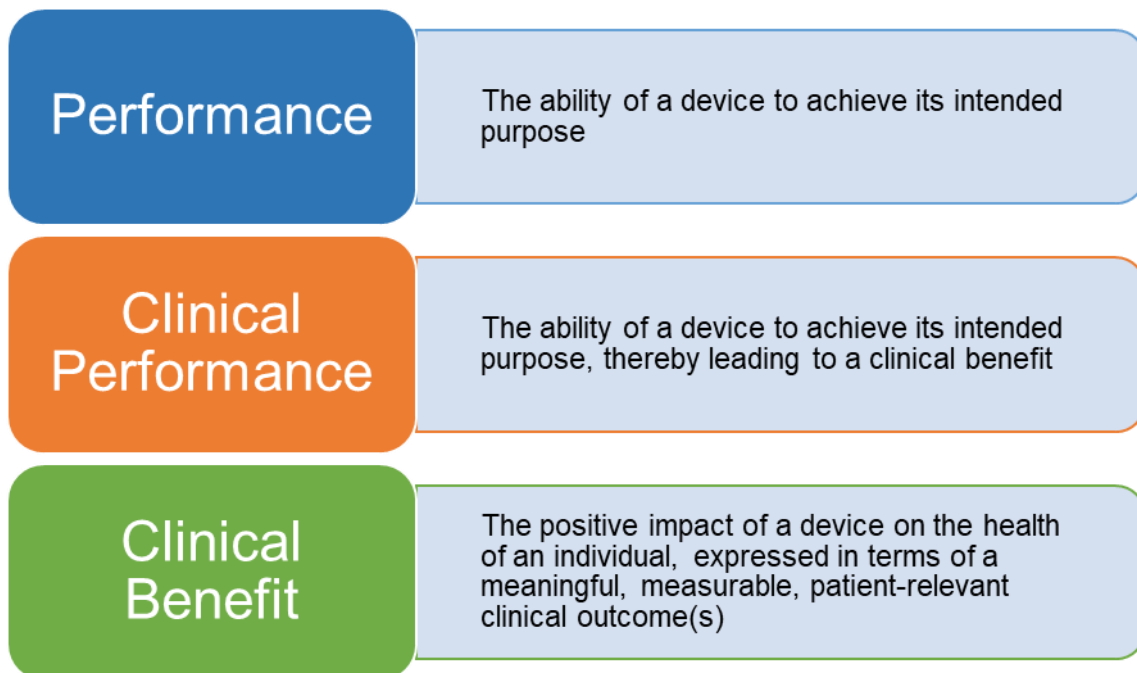
MDR definuje klinickou zkoušku jako jakékoliv systematické zkoumání s jedním nebo několika lidskými subjekty, které se provádí s cílem posoudit bezpečnost nebo účinnost zdravotnického prostředku².

¹ Čl. 82 odst. 2 MDR, čl. 70 odst. 7 písm. a) MDR.

² Čl. 2 odst. 45 MDR.

3. Jaký je rozdíl mezi účinností, klinickou funkcí a klinickým přínosem?

Podle MDR se účinností³ prostředku rozumí schopnost prostředku plnit určený účel stanovený výrobcem⁴. V rozšířeném smyslu se pak klinickou funkcí⁵ zdravotnického prostředku rozumí jeho schopnost plnit svůj účel, a tím při použití v souladu s účelem určeným výrobcem dosáhnout klinického přínosu⁶. 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.



Legenda:

| | |
|-----------------|--|
| Účinnost | Schopnost prostředku plnit určený účel |
| Klinická funkce | Schopnost prostředku plnit svůj účel, a tím při použití v souladu s účelem určeným výrobcem dosáhnout klinického přínosu |
| Klinický přínos | Pozitivní dopad prostředku na zdraví jednotlivce vyjádřený jako smysluplný, měřitelný, s klinickým výsledkem nebo výsledky relevantními pro pacienty |

4. Který regulační postup má zadavatel uplatnit při provádění klinické zkoušky, jejímž účelem je shromáždění klinických údajů, jež budou použity na podporu procesu posouzení shody hodnoceného zdravotnického prostředku?

Čl. 62 odst. 1 MDR předjímá, že klinické zkoušky prováděné v rámci klinického hodnocení pro účely posouzení shody je nutno koncipovat, povolovat, zaznamenávat a ohlašovat v souladu s ustanoveními článků 62 až 80 MDR. Klinické zkoušky mají jeden účel nebo několik účelů, např. stanovit a ověřit účinnost, klinické přínosy, klinickou bezpečnost a veškeré nežádoucí vedlejší účinky.

³ Definováno v čl. 2 odst. 22 MDR.

⁴ U některých zdravotnických prostředků může účinnost souviset s uživatelem prostředku.

⁵ Definováno v čl. 2 odst. 52 MDR.

⁶ Definováno v čl. 2 odst. 53 MDR.

V případě klinických zkoušek zdravotnických prostředků třídy I, nebo neinvazivních prostředků třídy IIa či třídy IIb je nutno konzultovat vnitrostátní předpisy. Obecný přehled různých postupů stanovených v MDR, včetně vnitrostátních aspektů podle článku 82 MDR, je uveden v příloze I tohoto dokumentu.

5. Co je pilotní klinická zkouška?

Pilotní klinické zkoušky obvykle představují klinickou zkoušku rané fáze a řadí se mezi ně následující typy:

- Klinická zkouška s prvním použitím u člověka
- Raná klinická zkouška proveditelnosti
- Tradiční klinická zkouška proveditelnosti

Tyto koncepce klinických zkoušek jsou podrobněji popsány v normě ISO 14155:2020⁷.

Obecně platí, že klinické zkoušky pilotní fáze jsou koncipovány pro účast omezeného počtu subjektů a jejich cílem je prvotně posoudit prostředek v rané fázi jeho vývoje z hlediska jeho klinické bezpečnosti a účinnosti (tj. funkčnosti prostředku). Výsledky takového typu klinické zkoušky se mohou stát východiskem pro další úpravy návrhu prostředku nebo poskytnout další informace pro koncipování následné klinické zkoušky. Výsledky klinické zkoušky rané fáze mohou často sloužit jako podpora dalšího vývoje a iterativních úprav prostředku. Údaje vytvořené v klinických zkouškách pilotní fáze obvykle nepostačují pro udělení značky CE danému prostředku.

Další informace k různým fázím vývoje a souvisejícím typům klinických zkoušek navrhovaných pro hodnocené zdravotnické prostředky jsou uvedeny v normě ISO14155:2020 a v její příloze I.

6. Který regulační postup má zadavatel uplatnit při provádění klinické zkoušky v pilotní fázi (tj. s prvním použitím u člověka, raná studie proveditelnosti) v souladu s nařízením (EU) 2017/745 (MDR)?

MDR se vztahuje na řadu různých typů klinických zkoušek. Zvolený regulační postup závisí na plánu klinického vývoje⁸ a na navrženém využití klinických údajů. Pokud se klinické údaje použijí na podporu posouzení shody, spadá klinická zkouška pod článek 62 MDR, jinak lze zvolit jiný regulační postup (např. národní regulační postup (článek 82 MDR) platný v členském státu, kde bude klinická zkouška probíhat).

Obecně platí, že vzhledem k tomu, že klinické zkoušky pilotní fáze se provádějí za účelem shromáždění předběžných údajů o bezpečnosti a/nebo účinnosti, je třeba předpokládat použití článku 62 MDR. V případě pochybností se doporučuje použít článek 62 MDR. Příloha I tohoto dokumentu vám může poskytnout vodítko pro použití různých postupů uplatňovaných na klinické zkoušky.

⁷ Klinické zkoušky zdravotnických prostředků pro humánní účely – Správná klinická praxe (ISO 14155:2020).

⁸ Podle přílohy XIV MDR.

7. Plánuje se další zkoumání zdravotnického prostředku nesoucího značku CE v klinické zkoušce – jak zadavatel stanoví, který regulační postup se na danou klinickou zkoušku uplatní?

Při stanovení regulačního rámce platného pro studie s prostředky nesoucími značku CE je nutné porozumět tomu, jaký je určený účel prostředku, a zkontrolovat, zda použití plánované v klinické zkoušce tomuto určenému účelu odpovídá.

Regulační postup vztahující se na zkoušky prostředků značených CE je podrobně popsán v příloze I tohoto dokumentu. Výrobci se doporučuje zvážit, zda jejich konkrétní aktivita PMCF naplňuje definici klinické zkoušky podle čl. 2 odst. 45 MDR. V otázce 8 jsou uvedeny další pokyny k tomu, jak posoudit plánované použití v klinické zkoušce s ohledem na určený účel prostředku.

Jakmile se stanoví, zda se hodnocený zdravotnický prostředek bude používat v rámci svého určeného účelu, určí se příslušný regulační postup podle následujících bodů:

- a) Pokud se zdravotnický prostředek nesoucí značku CE dále posuzuje z hlediska bezpečnosti nebo účinnosti v rámci svého určeného účelu, jedná se o zkoušku v rámci následného klinického sledování po uvedení na trh (PMCF). Pokud by takováto zkouška zahrnovala i absolvování takových postupů subjekty, které jsou nad rámec postupů prováděných za normálních podmínek použití prostředku, a tyto postupy by představovaly invazivní výkony nebo výkony představující pro subjekty zátěž, zadavatel zkoušku oznámí dotčeným členským státům minimálně 30 dní před jejím zahájením, a to v souladu s čl. 74 odst. 1 MDR. V případě, že si zadavatel není jist, zda se takovéto další postupy považují za invazivní či zatěžující výkony, doporučuje se, aby si vyžádal stanovisko příslušného orgánu daného členského státu předtím, než zkoušku zahájí. Další informace jsou uvedeny v otázce č. 9.
- b) Pokud se dále zkoumá bezpečnost a účinnost prostředku nesoucího značku CE a čl. 74 odst. 1 MDR se nepoužije, může se uplatnit článek 82 MDR. Také je nutno zkontrolovat vnitrostátní předpisy členského státu, kde klinická zkouška bude probíhat, a postupovat podle nich. Doporučuje se zaevidování do veřejně dostupné databáze klinických zkoušek podle článku 82 MDR.
- c) Jestliže se prostředek nesoucí značku CE posuzuje nad rámec určeného účelu, čl. 74 odst. 2 MDR předjímá, že se uplatní požadavky vztahující se na klinické zkoušky před uvedením na trh (články 62 až 81 MDR). Jestliže se klinická zkouška neprovádí za účelem stanovení shody, použije se článek 82 MDR.
- d) Pokud se v klinické studii používá prostředek nesoucí značku CE, avšak prostředek jako takový není předmětem posuzování bezpečnosti ani účinnosti, nespadá takový případ pod rámec klinických zkoušek definovaných MDR a je třeba postupovat podle vnitrostátních předpisů daného členského státu, v němž bude klinická studie probíhat.

Je třeba poznamenat, že pokud dojde k modifikaci prostředku nesoucího značku CE⁹, čl. 74 odst. 1 MDR se nepoužije.

⁹ Modifikace zdravotnických prostředků může provést zdravotnické zařízení za předpokladu, že budou splněny podmínky stanovené čl. 5 odst. MDR jakož i veškeré vnitrostátní předpisy.

8. Jak může zadavatel posoudit, zda plánované použití zdravotnického prostředku v klinické zkoušce odpovídá určenému účelu?

Při posuzování toho, zda použití zdravotnického prostředku v klinické zkoušce odpovídá jeho určenému účelu, se nejprve stanoví určený účel prostředku, což lze učinit z návodu k použití a případně následujících dokumentů, jsou-li k dispozici:

- EU prohlášení o shodě
- Označení¹⁰ dodávané výrobcem
- Případně certifikát shody CE (CE conformity certificate)¹¹ daného prostředku
- Zpráva o klinickém hodnocení

V dalším kroku se určí, jak se bude prostředek v klinické zkoušce používat:

- Na základě plánu klinické zkoušky se stanoví podrobnosti o plánovaném použití zdravotnického prostředku. Údaje, které se zohlední, zahrnují cílovou populaci, indikace/kontraindikace, anatomické místo, kde se prostředek použije, délku použití, plánované výkony a plánované uživatele.
- Zkontroluje se, zda určený uživatel v klinické zkoušce bude prostředek používat způsobem uvedeným v návodu k použití.

Na základě těchto dokumentů se porovná určený účel se způsobem, jakým bude prostředek používán v klinické zkoušce, a posoudí se jejich soulad. Hodnocený zdravotnický prostředek lze považovat za prostředek používaný podle svého určeného účelu pouze tehdy, pokud plánované použití prostředku během klinické zkoušky odpovídá určenému účelu prostředku.

9. Jaký výkon se považuje za invazivní či zatěžující?

Pokud by klinická zkouška znamenala i to, že subjekty podstoupí jiné postupy, než jsou postupy uplatňované za normálních podmínek použití prostředku, a tyto jiné postupy by byly invazivní nebo zatěžující, musí zadavatel v souladu s čl. 74 odst. 1 MDR minimálně 30 dní před zahájením zkoušky informovat dotčené členské státy.

Jiné postupy, které jsou zatěžující, mohou zahrnovat celou řadu různých zákroků, což může představovat výkony, jež způsobují bolest, nepříjemné pocity, vyvolávají strach, představují možné riziko nebo komplikace/vedlejší účinky, zásah do života a osobních aktivit nebo jiné nepříjemné zážitky. Toto se stanoví především z pohledu osoby nesoucí takovou zátěž.

Jiné postupy, které jsou invazivní, zahrnují (mimo jiné) proniknutí do těla tělesným povrchem, včetně sliznic tělních otvorů, nebo proniknutí tělním otvorem.

¹⁰ Čl. 2 odst. 12 MDR definuje „určený účel“ jako „použití, pro které je prostředek určen podle údajů uvedených výrobcem na označení, v návodu k použití nebo v propagačních nebo prodejních materiálech či prohlášeních a jak je výrobcem specifikováno v rámci klinického hodnocení“.

¹¹ Certifikáty posouzení technické dokumentace platné pro EU, certifikáty o typech zkoušek platných pro EU, případně certifikáty ověření výrobku platné pro EU.

Předpokládá se, že výklad pojmu „invazivní“ nebo „zatěžující“ se bude časem vyvíjet. Zadavatelům se doporučuje, aby dokumentovali své posouzení toho, zda jiné postupy vyžadované plánem klinické zkoušky se považují za zatěžující a/nebo invazivní, a aby se případně obrátili na příslušný orgán v členských státech ohledně konzultace případů, kdy si zadavatel nebude jist.

10. Kdo odpovídá za stanovení správného regulačního postupu uplatněného na klinickou zkoušku?

Stanovení správného regulačního postupu pro klinickou zkoušku je odpovědností zadavatele. Tento dokument obsahuje pokyny, avšak MDR a národní legislativa obsahují právně závazné požadavky.

Upozorňujeme, že MDR zavádí požadavek na výrobce, aby určili osobu odpovědnou za dodržování právních předpisů (článek 15 MDR).

Zadavatelům se doporučuje, aby dokumentovali své posuzování a výběr regulačních postupů.

Jestliže si zadavatel není jistý, jaký postup pro konkrétní klinickou zkoušku uplatnit, může konzultovat příslušný národní orgán.

11. Jaké požadavky na hlášení bezpečnosti se vztahují na klinické zkoušky?

Požadavky na hlášení bezpečnosti závisejí na tom, zda se hodnocený zdravotnický prostředek používá v rámci svého určeného účelu:

- Nese-li hodnocený zdravotnický prostředek označení CE a bude se používat v rámci svého určeného účelu, uplatní se na klinické zkoušky prováděné v rámci PMCF ustanovení o vigilanci stanovená čl. 80 odst. 6 a články 87 až 90 MDR a akty přijaté podle článku 91 MDR.
- Jestliže hodnocený zdravotnický prostředek značení CE nemá, nebo nese značení CE, avšak bude použit nad rámec svého určeného účelu, uplatní se ustanovení o hlášení bezpečnosti stanovená článkem 80 MDR.

Další pokyny jsou k dispozici v dokumentu MDCG 2020-10/1 „Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745“ („Hlášení bezpečnosti v klinických zkouškách zdravotnických prostředků podle nařízení (EU) 2017/745“)¹².

12. Musí klinické zkoušky provádět výrobce prostředků bez určeného léčebného účelu zařazených do přílohy XVI nařízení (EU) 2017/745 (MDR)?

Aby se zajistila tatáž úroveň ochrany spotřebitelů u některých výrobců, jež se mohou podobat zdravotnickým prostředkům, ale nemají určený léčebný účel, musí prostředky popsané v příloze XVI MDR splňovat příslušné požadavky na bezpečnost a účinnost. Klinická hodnocení takových výrobců budou vycházet z údajů o bezpečnosti, včetně údajů

¹²https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en

ze sledování po uvedení na trh, PMCF a případně konkrétních klinických zkoušek. Klinické zkoušky těchto výrobků se provedou, pokud nelze řádně odůvodnit použití stávajících klinických údajů o analogickém zdravotnickém prostředku¹³. Další pokyny jsou uvedeny v části 4 písm. f) dokumentu „MDCG 2020-5 Klinické hodnocení – rovnocennost“¹⁴.

13. Jaké postupy se vztahují na klinické zkoušky prostředků na zakázku nebo interně vyráběných prostředků?

Definice prostředků na zakázku je uvedena v čl. 2 odst. 3 MDR.

Interní výrobu, úpravy a používání prostředků ve zdravotnických zařízeních upravuje čl. 5 odst. 5 MDR.

Příslušné obecné požadavky na bezpečnost a účinnost stanovené přílohou I MDR se vztahují na oba tyto typy prostředků. Klinické zkoušky tedy lze provádět s ohledem na tyto typy prostředků a mohou spadat pod článek 62 nebo 82. Další informace jsou uvedeny v příloze I tohoto dokumentu.

14. Jsou k dispozici koordinované postupy hodnocení v souladu s článkem 78 nařízení (EU) 2017/745 (MDR)?

V současné době není k dispozici žádný koordinovaný postup.

Změny klinických zkoušek

15. Jak je definována podstatná změna?

Podstatná změna klinické zkoušky je taková změna klinické zkoušky, která bude mít pravděpodobně podstatný dopad na bezpečnost, zdraví nebo práva subjektů či na hodnověrnost nebo spolehlivost klinických údajů získaných prostřednictvím zkoušky. Změny v plánu klinické zkoušky (CIP), v souboru informací pro zkoušejícího, v informacích pro subjekty a v ostatní dokumentaci klinické zkoušky se mohou i nemusí považovat za podstatné změny.

Zadavatelé by měli rovněž zohlednit skutečnost, že některé změny mohou mít závažný dopad na koncepci nebo vědecký výsledek klinické zkoušky a mohly by si vyžádat zahájení nové klinické zkoušky. Postup je podrobněji popsán v článku 75 MDR. Nevyčerpávající výčet změn, které lze vykládat jako podstatné, je uveden v příloze II tohoto dokumentu.

¹³ Čl. 61 odst. 9 MDR

¹⁴ https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en

16. Kdy může zadavatel předložit oznámení podstatné změny?

Oznámení podstatné změny lze předložit v souladu s článkem 75 MDR,¹⁵ jakmile je povoleno zahájení klinické zkoušky v souladu s MDR.

Obecně se nedoporučuje předkládat další podstatnou změnu v době, kdy probíhá posouzení předchozí podstatné změny. Také je důležité zohlednit, zda existují vnitrostátní postupy, jež by se mohly vztahovat na změny klinických zkoušek.¹⁶

17. Je třeba změnu hodnoceného zdravotnického prostředku považovat za podstatnou změnu klinické zkoušky, nebo tato změna vede k nutnosti předložit novou žádost o klinickou zkoušku?

Obecně platí, že změna hodnoceného zdravotnického prostředku je podstatnou změnou.

Některé změny hodnoceného zdravotnického prostředku si mohou vyžádat novou žádost o klinickou zkoušku. To posuzují členské státy individuálně, s ohledem na veřejné zdraví, bezpečnost či zdraví subjektů a uživatelů a veřejnou politiku.

Změny prostředku, jimiž se mění vhodnost koncepce klinické zkoušky pro poskytnutí důkazů bezpečnosti, účinnosti nebo klinického přínosu prostředku, mohou vést k odmítnutí změny a k nutnosti předložit novou žádost o klinickou zkoušku.

18. Podle článku 75 MDR, pokud chce zadavatel zavést změny klinické zkoušky, které jsou podstatné, musí členský stát vyrozumět do „jednoho týdne“. Odkdy začíná tato „jednotýdenní“ lhůta běžet?

Tato jednotýdenní lhůta začíná dnem, kdy je vydána aktualizovaná verze příslušných dokumentů (jako např. plánu klinické zkoušky, souboru informací pro zkoušejícího, informací pro subjekty a formuláře informovaného souhlasu).

Uznává se, že např. změny v CIP si mohou vyžádat následné změny dalších dokumentů, jako jsou informace pro pacienty, a že tyto změny mohou být provedeny v odlišných dnech. Takovéto změny lze shromáždit a předložit společně po vydání posledního dotčeného dokumentu, je však třeba mít na paměti, že tyto změny klinické zkoušky nelze implementovat dříve, než uplyne lhůta uvedená v článku 75 MDR nebo dokud příslušný orgán (a případně etická komise, pokud tak požadují vnitrostátní předpisy) nevydá povolovací dopis.

¹⁵ Další podrobnosti jsou uvedeny v otázce č. 25 tohoto dokumentu.

¹⁶ Např. vnitrostátní postupy, jimiž se řídí vydávání stanovisek etickou komisí.

19. Může zadavatel začít implementovat podstatnou změnu po uplynutí 38 dní od data oznámení členskému státu?

Ano, pokud zadavatel nedostal v době 38 dní od členského státu žádné vyrozumění, může podstatnou změnu implementovat za předpokladu, že etická komise v daném členském státu nevydala ve vztahu k podstatné změně nesouhlasné stanovisko. Tuto 38denní lhůtu lze prodloužit o dalších 7 dní za účelem konzultace odborníků. Bude-li takováto konzultace probíhat, členské státy o tom informují zadavatele. Podstatnou změnu lze implementovat i dříve, pokud členský stát tuto podstatnou změnu povolil.

Jestliže členský stát zaslal žádost o informace, může v závislosti na vnitrostátních předpisech dojít k pozastavení lhůty do doby, než členský stát obdrží požadované doplňující informace.

20. Jaké oznamovací povinnosti se vztahují na nepodstatné změny?

Článek 75 MDR nepopisuje, jak mají zadavatelé či orgány nakládat s nepodstatnými změnami. Jakmile bude k dispozici EUDAMED, očekává se, že zadavatelé povedou v databázi aktuální informace v souladu s čl. 70 odst. 2 MDR. Dokud však EUDAMED není k dispozici, nemají státy harmonizovaný přístup, a je tedy nutno postupovat podle vnitrostátních předpisů.

Lhůty platné pro klinické zkoušky

21. Které datum se považuje za datum zahájení klinické zkoušky?

MDR výslovně nevyžaduje ohlášení data zahájení klinické zkoušky, ale v některých členských státech vnitrostátní legislativa vyžaduje oznámení tohoto data příslušnému orgánu.

Datum zahájení klinické zkoušky by rovněž mělo být uvedeno v EUDAMED (až bude k dispozici), aby bylo možno poskytovat relevantní informace veřejnosti a aby příslušný orgán mohl plánovat své inspekce. Datum zahájení klinické zkoušky by mělo být uvedeno v plánu klinické zkoušky. Obecně se za datum zahájení klinické zkoušky považuje den prvního úkonu nábory do klinické zkoušky v členském státě. První úkon nábory by měl specifikovat zadavatel; může se jednat např. o datum zahájení klinické zkoušky v prvním místě klinické zkoušky nebo o datum zveřejnění prvního inzerátu týkajícího se klinické zkoušky. Klinická zkouška však v žádném případě nemůže být zahájena před datem povolení (nebo datem zahájení oznámeným v případě zkoušek prováděných v rámci PMCF) a její datum zahájení nemůže následovat po datu zahájení nábory.

22. Které datum se považuje za datum ukončení klinické zkoušky?

Jak je uvedeno v čl. 77 odst. 2 MDR, za konec klinické zkoušky se považuje poslední návštěva posledního subjektu, ledaže je v plánu klinické zkoušky pro konec klinické zkoušky stanoven jiný termín (např. uzavření místa, k němuž dojde po poslední návštěvě posledního subjektu).

23. Musí zadavatel oznámit konec klinické zkoušky v době, kdy je ukončena v jednom nebo několika členských státech, nebo po celkovém dokončení klinické zkoušky?

Podle čl. 77 odst. 3 MDR zadavatel oznamuje konec klinické zkoušky v daném členském státě každému členskému státu, v němž zkouška probíhala. Toto oznámení je nutno učinit do 15 dní od konce klinické zkoušky v daném členském státě.

Jestliže klinická zkouška probíhá v několika členských státech, vyrozumí zadavatel také všechny členské státy, v nichž klinická zkouška probíhala, poté, kdy bude dokončena ve všech členských státech. Toto oznámení je nutno učinit do 15 dní od konce klinické zkoušky v posledním členském státě.

Bude-li v době oznámení konce klinické zkoušky v EU klinická zkouška stále probíhat v některé nebo některých třetích zemích, bude to mít vliv na možnost zadavatele předložit zprávu o klinické zkoušce za celou studii (tedy splnit oznamovací povinnosti podle čl. 77 odst. 5 MDR). Zadavatel by měl proto dotčené členské státy informovat o očekávaném globálním konci klinické zkoušky, pokud k němu nedojde ve stejnou dobu jako k ukončení studie v EU. Zadavatelům se doporučuje, aby dotčené členské státy informovali v době skutečného globálního ukončení studie, a tak její konec potvrdili.

24. Kdy musí zadavatel předložit souhrn výsledků?

Bez ohledu na výsledek klinické zkoušky musí zadavatel do jednoho roku od globálního ukončení klinické zkoušky všem členským státům, kde zkouška probíhala, předložit zprávu o klinické zkoušce podle kap. I části 2.8 a podle kap. III části 7 přílohy XV MDR.

Po rozhodnutí o předčasném ukončení nebo dočasném pozastavení je třeba zprávu o klinické zkoušce předložit do 3 měsíců všem členským státům, v nichž klinická zkouška probíhala. Očekává se, že zadavatelé předloží analýzu rizik vztahující se k veškerým bezpečnostním důvodům souvisejícím s dočasným pozastavením.

V případě, že bude klinická zkouška obnovena do tří měsíců od dočasného pozastavení, nemusí zadavatel předkládat zprávu o klinické zkoušce až do doby jejího ukončení. Závěrečná zpráva o klinické zkoušce by měla obsahovat údaje vztahující se k dočasnému pozastavení.

Zpráva o klinické zkoušce

25. Jaký bude obsah zprávy o klinické zkoušce?

Minimální požadavky na obsah zprávy o klinické zkoušce (jež bude zveřejněna v souladu s článkem 77 MDR) jsou definovány v kap. III bodu 7 přílohy XV MDR. Informace týkající se obsahu zprávy o klinické zkoušce obsahuje rovněž příloha D normy ISO 14155:2020.

Je důležité upozornit, že shrnutí závažných nepříznivých událostí, nepříznivých účinků a nedostatků prostředku by mělo obsahovat pouze agregované informace vztahující se k těmto příhodám.

Popisy jednotlivých příhod nebo položkových seznamů s přímými či nepřímými osobními údaji by mohlo ohrozit soukromí subjektů a ve zprávě, která má být zveřejněna, je třeba se jim vyhnout.

Aby byly požadované informace (minimální obsah) zařazeny do příslušného kontextu a aby se posílila srozumitelnost zprávy o klinické zkoušce, doporučuje se, aby zadavatelé zařadili do zprávy rovněž následující informace:

Souvislosti klinické zkoušky

Uvedení kontextu a důvodů pro provádění klinické zkoušky.

Měřené parametry

Popis zvolených měřených parametrů a jejich relevantnost pro posouzení bezpečnosti a účinnosti hodnoceného prostředku.

Provádění klinické zkoušky

- Uvedou se informace o datech definujících období nábory a následného sledování subjektů, aby byla popsána doba, během níž klinická zkouška probíhala.
- Léčba: přesné podrobnosti o léčbách plánovaných pro jednotlivé skupiny a způsob a datum, kdy byly skutečně podány, by měly být součástí zprávy. Uvede se přesná dávka (přichází-li v úvahu), délka léčby, kontrolní zákroky a další léčba v jednotlivých skupinách.

Subjekty klinické zkoušky

Zahrnou se vstupní údaje (vstupní demografická a klinická charakteristika jednotlivých skupin).

Rovněž se popíše, jak subjekty procházely jednotlivými fázemi (formou grafu, je-li to vhodné).

U každé skupiny se uvedou počty náhodně rozřazených subjektů, subjektů užívajících určenou léčbu, subjektů, které dokončily klinickou zkoušku a které byly analyzovány z hlediska hlavního sledovaného parametru. Uvedou se počty subjektů v jednotlivých skupinách, které byly zařazeny do jednotlivých analýz, a to, zda analýzy probíhaly v populaci „intention-to-treat“ nebo „per protocol“.

Odchytky a úpravy

Je třeba popsat a odůvodnit veškeré odchytky od původního plánu klinické zkoušky a popis veškerých jeho úprav.

Opatření pro přechodné období

26. Modul klinických zkoušek v databázi Eudamed nebude do května 2021 hotový, jak může zadavatel postupovat podle nařízení bez této funkčnosti v Eudamed?

Zadavatelé klinických zkoušek nebudou mít možnost záznamu do Eudamed k datu použitelnosti MDR.

Předložení žádosti:

Veškeré požadované informace nutné pro žádost nebo ohlášení klinické zkoušky je třeba předložit příslušným národním orgánům, není-li v dotčeném členském státě uvedeno jinak. Požádejte příslušný národní orgán o informaci, který systém se pro podání použije.

Komise disponuje seznamem kontaktních údajů příslušných národních orgánů, který je k dispozici na adrese:

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/md_sector/docs/md_clinical_investigation_contact_points.pdf

Splnění požadavků na hlášení bezpečnosti podle článku 80 MDR:

Pokyny jsou uvedeny v dokumentu MDCG 2020-10/1 „Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745“.

27. Co se stane s těmi klinickými zkouškami, které byly zahájeny před datem použitelnosti nařízení (EU) 2017/745?

Klinické zkoušky, které ke dni použitelnosti MDR probíhají podle směrnice 93/42/ES a směrnice 90/385/ES, mohou pokračovat. Nicméně závažné nepříznivé události (SAE) a nedostatky prostředků, k nimž dojde po datu použitelnosti MDR, je nutno oznamovat členskému státu v souladu s pravidly definovanými v čl. 80 MDR.

Aby se usnadnil přechod a aby zadavatelé měli dostatek času na aktualizaci plánů klinických zkoušek a postupů v klinických zkouškách, může zadavatel i nadále hlásit veškeré závažné nepříznivé události (SAE) příslušným národním orgánům až do doby, než bude hlášení přes Eudamed povinné. Toto se vztahuje pouze na studie, jež byly zahájeny podle článku 10 směrnice 90/385/EHS nebo podle článku 15 směrnice 93/42/EHS před 26. květnem 2021. Další pokyny jsou uvedeny v dokumentu MDCG 2020-10/1 „Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745“.

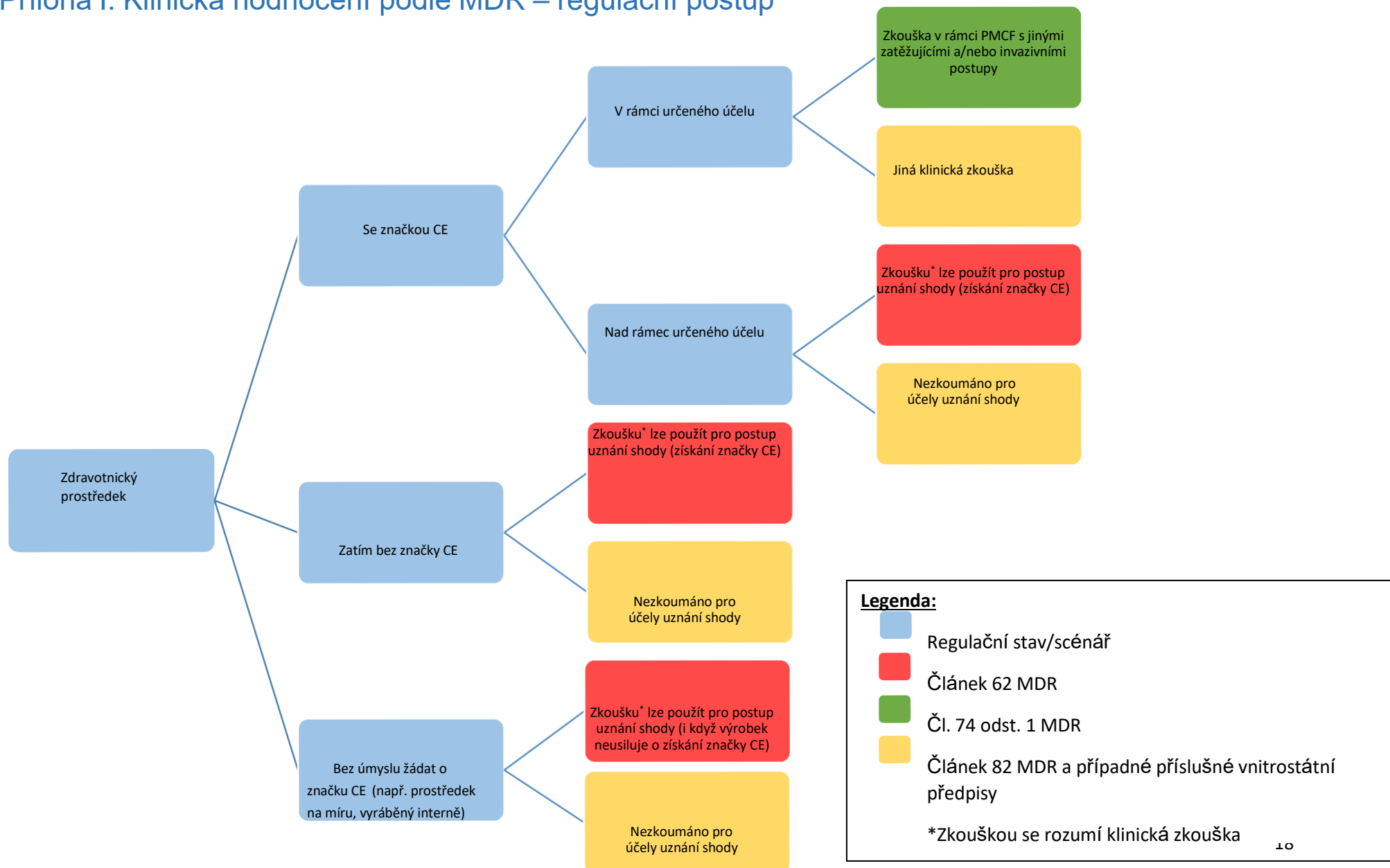
28. Jak je třeba vykládat čl. 120 odst. 11 MDR – kdy se klinická zkouška považuje za zahájenou tak, aby probíhala podle článku 10 směrnice 90/385/EHS nebo podle článku 15 směrnice 93/42/EHS?

Vzhledem k tomu, že národní interpretace a provádění směrnic v národní legislativě se může v jednotlivých členských státech lišit, je třeba obrátit se na příslušný národní orgán v členském státu, kde má klinická zkouška probíhat, s dotazem na to, jaké datum tento orgán považuje za datum zahájení.

Zdravotnické prostředky

Dokument Koordinační skupiny pro zdravotnické prostředky MDCG 2021-6

Příloha I: Klinická hodnocení podle MDR – regulační postup



Příloha II: Nevyčerpávající seznam změn, jež lze vykládat jako podstatné

Změny související s protokolem nebo informacemi pro subjekt

1. Změna hlavního nebo vedlejšího sledovaného parametru.
2. Použití nového způsobu měření hlavního sledovaného parametru.
3. Změna koncepce klinické zkoušky, která pravděpodobně významně ovlivní statistickou analýzu nebo posouzení přínosů/rizik.
4. Změna v definici konce klinické zkoušky.
5. Úprava délky léčby a/nebo následného sledování pacientů.
6. Změny v počtu plánovaných návštěv subjektů.
7. Změna diagnostického nebo jiného vyšetřovacího postupu, jež pravděpodobně významně ovlivní bezpečnost subjektu nebo vědeckou hodnotu klinických údajů shromážděných v rámci klinické zkoušky.
8. Změny ve výboru pro monitorování údajů, jež by mohly ovlivnit například hodnocení bezpečnosti nebo nezávislost a nestrannost výboru.
9. Změna počtu subjektů, které mají být do klinické zkoušky zařazeny, a to buď vlivem úpravy výpočtu velikosti vzorku, nebo z důvodu zachování dříve definovaného výpočtu velikosti vzorku vlivem zvýšeného neočekávaného počtu subjektů, které přerušily účast.
10. Doplnění předběžné analýzy neplánované podle původního CIP.
11. Zrušení předběžné analýzy.
12. Změna kritérií bezpečnosti pro modifikaci nebo přerušování léčby.
13. Změna v obsahu informací pro subjekty a formuláři informovaného souhlasu nebo v jiných informacích poskytovaných subjektům.
14. Změna zařazovacích nebo vyřazovacích kritérií, jestliže je pravděpodobné, že taková změna bude mít významný vliv na bezpečnost subjektů nebo vědeckou hodnotu klinických údajů shromážděných v rámci klinické zkoušky.

Změny související s přínosy/riziky klinické zkoušky

15. Nové preklinické nebo klinické údaje, které pravděpodobně ovlivní posouzení přínosů/rizik.
16. Zrušení nebo pozastavení platnosti certifikátů posouzení shody souvisejících se zkoumaným zdravotnickým prostředkem.

Změny související s používáním hodnoceného zdravotnického prostředku

17. Změna léčebných modalit (úprava postupu, metod, návodu k hodnocenému zdravotnickému prostředku).
18. Typ a/nebo délka školení zkoušejícího.

Změny související s ostatními informacemi

19. Změna zadavatele nebo jeho zákonného zástupce
20. Změna/přidání místa provádění klinické zkoušky
21. Změna výrobce
22. Nová pojistka
23. Změna v kompenzaci hrazené subjektům a/nebo zkoušejícímu/místu provádění klinické zkoušky
24. Změna/přidání nových zkoušejících

Změny související s výrobním postupem

25. Úpravy výrobního postupu, sterilizace nebo balení.