



KLINICKÉ ZKOUŠKY ZDRAVOTNICKÝCH PROSTŘEDKŮ

Tomáš Kučera

Obsah prezentace

- 👁️ Legislativní rámec klinických zkoušek (dále také jen KZ)
- 👁️ Definice zdravotnického prostředku (dále také jen ZP) a KZ
- 👁️ Druhy KZ
- 👁️ Žádost o KZ k prokázání shody*
- 👁️ Žádost o změnu KZ
- 👁️ Užitečná doporučení a informace k podávání žádostí
- 👁️ Studie funkční způsobilosti

*Dle nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745 o zdravotnických prostředcích, změně směrnice 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 178/2002 a nařízení (ES) č. 1223/2009 a o zrušení směrnic Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS

Klinické zkoušky zdravotnických prostředků legislativní rámec:

Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745 o zdravotnických prostředcích, změně směrnice 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 178/2002 a nařízení (ES) č. 1223/2009 a o zrušení směrnic Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS, dále také jen **MDR**

+ prováděcí akty

https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations_en

MDCG metodické pokyny

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

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

https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-04/mdcg_2021-6_en_0.pdf

https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-09/md_mdcg_2020-10-1_guidance_safety_reporting_en_0.pdf

MDCG 2020-10/2 Clinical Investigation Summary Safety Report Form v1.0

Zákon č. 375/2022 Sb., o zdravotnických prostředcích a diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro, dále také jen zákon 375/2022

Definice „zdravotnického prostředku“ (dále také jen ZP) Nařízení 745/2014 (EU) čl. 2 bod 1

„nástroj, přístroj, zařízení, software, implantát, činidlo, materiál nebo jiný předmět určené výrobcem k použití, samostatně nebo v kombinaci, u lidí k jednomu nebo několika z těchto konkrétních léčebných účelů:

- diagnostika, prevence, monitorování, predikce, prognóza, léčba nebo mírnění nemoci,
- diagnostika, monitorování, léčba, mírnění nebo kompenzace poranění nebo zdravotního postižení
- vyšetřování, náhrady nebo úpravy anatomické struktury nebo fyziologického či patologického procesu nebo stavu
- poskytování informací prostřednictvím vyšetření in vitro, pokud jde o vzorky pocházející z lidského těla, včetně darovaných orgánů,
krve

který nedosahuje svého hlavního určeného účinku v lidském těle nebo na jeho povrchu farmakologickými, imunologickými ani metabolickými účinky, jehož funkce však může být takovými účinky podpořena

Výše uvedený text definice není kompletní, definice v MDR je mnohem rozsáhlejší

Od náplastí po nukleární magnetickou rezonanci a expertní systémy umělé inteligence

Klinická zkouška: Nařízení (EU) 745/2017 vs norma ISO 14155:2020

- 👁 Odkaz na harmonizovanou technickou normu EN ISO 14155:2020 byl v Úředním věstníku Evropské unie zveřejněn prováděcím rozhodnutím Komise (EU) 2020/437 ze dne 24. března 2020 o harmonizovaných normách pro zdravotnické prostředky vypracovaných na podporu **směrnice Rady 93/42/EHS** (viz <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=CELEX%3A32020D0437>).
- 👁 Harmonizované normy vypracované na podporu směrnice 93/42/EHS nelze použít k založení předpokladu shody s požadavky MDR (článek 3 prováděcího rozhodnutí).
- 👁 MDR je tak nyní ohledně provádění klinických zkoušek primární, norma ISO 14155:2020 je k MDR neharmonizovaná a je ve vztahu k MDR jen doporučující

Klinická zkouška zdravotnického prostředku definice (dále také jen KZ)

MDR, čl. 2 bod 45 „klinickou zkouškou“ se rozumí systematická zkouška zahrnující jeden nebo více lidských subjektů prováděná za účelem posouzení bezpečnosti nebo účinnosti prostředku

Upozornění k terminologii:

Klinická zkouška zdravotnického prostředku je analogií ke klinickému hodnocení léčivého přípravku.

Klinické hodnocení zdravotnického prostředku je širší termín než klinická zkouška zdravotnického prostředku a je spíše analogií procesu shromažďování údajů potřebných pro registraci léčivého přípravku.

Druhy KZ dle legislativy

Členění KZ dle legislativy má zásadní vliv na způsob podání a proces posuzování/oznámení KZ Ústavem

- **čl. 62 MDR (slouží k průkazu shody s požadavky MDR)**
- čl. 74 odst. 1 MDR (Post-Market Clinical Follow-up, PMCF)
- čl. 82 MDR (jiná KZ, neslouží k průkazu shody s požadavky MDR)

Klinické zkoušky dle čl. 62

Klinické zkoušky podle čl. 62 prováděné v rámci klinického hodnocení za účelem posouzení shody za jedním nebo více z těchto účelů:

ke zjištění a ověření, zda je prostředek za běžných podmínek používání navržen, vyroben a zabalen tak, aby byl vhodný pro jeden nebo více konkrétních účelů uvedených v čl. 2 bodě 1 a **dosahoval určené účinnosti**, jak je stanovena jeho výrobcem

ke zjištění a ověření **klinických přínosů** prostředku, které jsou stanoveny jeho výrobcem

ke **zjištění a ověření klinické bezpečnosti** prostředku a k určení všech nežádoucích vedlejších účinků za běžných podmínek použití prostředku a k posouzení, zda představují s ohledem na určené přínosy, kterých má prostředek dosáhnout, přijatelná rizika

[podléhá povolení příslušným orgánem, tedy Státním ústavem pro kontrolu léčiv, dále také jen Ústav]

Žádost o klinickou zkoušku dle čl. 62 k prokázání shody

- 👁 Podává se prostřednictvím elektronického systému RZPRO
(do doby než bude funkční evropský systém EUDAMED)
- 👁 Formulář
- 👁 Dokumentace dle přílohy XV MDR
- 👁 Přílohy dle zákona 375/2022 Sb. a další

Dokumentace k žádosti o klinickou zkoušku dle č. 62

Dle přílohy XV MDR

Formulář se základními údaji

Zadavatel klinické zkoušky

- 👁 MDR, čl. 2 bod 49 „zadavatelem“ je jednotlivec, společnost, instituce nebo organizace, která přebírá odpovědnost za zahájení, řízení a zajištění financování klinické zkoušky
- **Zadavatel musí být registrován v RZPRO před podáním žádosti**
- Po registraci zadavatel obdrží přístup do RZPRO pro zadavatele
- **Zadavatel je vždy jen jeden**
- **Zadavatel KZ nemusí být shodný se zadavatelem KHLP**
- Dokumentace žádosti musí odpovídat uvedenému zadavateli a zmocnění

Instrukce pro registraci zadavatele do RZPRO zde:

<https://www.niszp.cz/index.php/cs/otazky-odpovedi-odboruregistrace-notifikace-registr-zdravotnickychprostredku/otazky-odpovedi#faq-Co-mus%C3%ADmud%C4%9Blat-pro-z%C3%ADsk%C3%A1n%C3%ADp%C5%99%C3%ADstupu-do-RZPRO?>

Zadavatel a konečný zmocněnec (též nazývaný agentura, CRO) v RZPRO

- 👁 Agentura/CRO se může s datovou schránkou registrovat v RZPRO do 24 h (pokud má DS)
- 👁 Agenturu/CRO zmocní zadavatel elektronicky ze svého účtu v RZPRO
- 👁 Podání v RZPRO musí odpovídat PM (plným mocím)

Instrukce pro registraci CRO do RZPRO zde:

<https://www.niszp.cz/index.php/cs/otazky-odpovedi-odboruregistrace-notifikace-registr-zdravotnickychprostredku/otazky-odpovedi#faq-Jak-postupovat,-chci-lib%C3%BDt-p%C5%99i-komunikaci-se-S%C3%9AKL-zastoupenjinou-osobou>.

Plné moci, zmocněnec zadavatele v EU, poplatky

Časté problémy, zbytečné zdržení

V případě podání **nesprávné plné moci** a nezaplacení **správního poplatku** (jen u žádostí o povolení KZ, nikoliv u oznámení) se řízení vůbec nerozběhne

V případě **nezaplacení náhrady výdajů za posouzení** se nerozběhne fáze posuzování

Jednoduché řešení zde: <https://www.niszp.cz/index.php/cs/otazky-odpovedi-tykajici-se-klinickych-zkousek/shrnuti-zakladnich-informaci-k-podavani-klinickych>

Dokumentace k žádosti o klinickou zkoušku

Dle přílohy XV MDR

- Plán klinické zkoušky, Clinical Investigation Plan, CIP
- Příručka zkoušejícího, Investigator Brochure, IB
- Informovaný souhlas, Informed Consent Form, ICF
- a další dle přílohy XV MDR...

Podrobný obsah a členění hlavní dokumentace je uveden v ISO 14 155

Plán klinické zkoušky dle ISO 14155:2020 minimum je MDR příloha XV body 3-3.19

Příloha A normy

Checklist 180 řádků v Excelu



Příručka zkoušejícího dle ISO 14155 minimum MDR příloha XV body 2-2.8



Příloha B normy

Checklist dle normy 43 řádků v Excelu

Struktura a obsah Příručky zkoušejícího a Plánu klinické zkoušky

Doporučení: Dodržet strukturu dle příloh normy ISO 14155:2020

TIP: Informaci požadovanou dle struktury dokumentu lze uvést z praktických důvodů i v druhém dokumentu (např. informace požadovaná v Plánu klinické zkoušky může být uvedena v příručce zkoušejícího), nicméně na místě, kde by informace měla dle návrhu struktury dokumentu dle ISO být je třeba umístit odkaz na druhý dokument s uvedením stránky

DOKUMENTACE K ŽÁDOSTI O KLINICKOU ZKOUŠKU některé další dokumenty

- 👁 Prohlášení o souladu s požadavky MDR s výjimkou aspektů, které jsou předmětem klinické zkoušky (vydává výrobce)
- 👁 Prohlášení k přítomnosti léčivých látek, krve, jejích derivátů a živočišných tkání
- 👁 Doklad o pojištění dle zákona 375/2022 Sb.
- 👁 Životopis zkoušejícího potvrzující kvalifikaci
- 👁 Informace o značení ZP
- 👁 Standardní farmaceutická dokumentace (je-li to relevantní – např. taxany napuštěné stenty, katetry potažené heparinem)
- 👁 Dokumentace k bezpečnosti živočišné tkáně (je-li relevantní – želatina, heparin)

DOKUMENTACE K ŽÁDOSTI O KLINICKOU ZKOUŠKU některé další dokumenty

- 👁 U FIH (First In Human) KZ doporučujeme vždy předložit kompletní analýzu rizik (u ostatních KZ zejména není-li podrobněji zpracována poměr přínosů a rizik v dokumentaci)
- 👁 U FIH KZ – doporučujeme doložit kompletní zpracované výsledky pre-klinického testování a in-vivo testování a data z in-human soucitného použití, jsou-li dispozici
- 👁 U FIH KZ – vysoká pravděpodobnost vyžádání podrobného plánu klinického hodnocení

Stanovisko etické komise (dále také jen EK)

- ☞ Každý poskytovatel zdravotní péče, u kterého probíhá klinická zkouška musí zajistit dohled etické komise (lze zajistit i smluvně)
- ☞ **Etické komise pro MDR a IVDR (viz následující přednáška) jsou právně jiné etické komise než ty pro léčiva**
- ☞ Neexistují multicentrické etické komise jako u léčiv
- ☞ Stanovisko etické komise se **předkládá Ústavu s podáním žádosti** o povolení/podstatnou změnu KZ pro každé centrum
- ☞ Dojde-li ke změně hlavní dokumentace (CIP, IB, ICF), obvykle na výzvu Ústavu, je třeba doložit nový souhlas EK
- ☞ Vyjádření etické komise musí obsahovat záznam o složení EK, záznam o hlasování a seznam předložených dokumentů včetně verzí

Proces hodnocení žádosti o KZ dle čl. 62

- 👁 **Posouzení vad** (Výzva k odstranění vad žádosti)
- 👁 **Posouzení zda žádost spadá do působnosti MDR a zda je žádost úplná** (Výzva 1x!, pokud je třeba – chybějící dokument, jde/nejde o ZP)
- 👁 **Odborné posouzení** (Výzva, pokud je třeba – hodnocení obsahu dokumentace)
- 👁 Běží ve správním řízení
- 👁 Validace podání 15 dní
- 👁 Posuzování 45 dní od ověření žádosti

Posuzování žádostí o povolení klinické zkoušky prostředků čl. 71 a čl. 62 MDR, část I.

- 👁️ Hlavním cílem je posoudit zda je klinická zkouška navržena tak, aby odůvodnila případná rizika pro subjekty nebo třetí strany, která přetrvají po minimalizaci rizik, a to v porovnání s očekávatelnými klinickými přínosy. Při zohlednění příslušných společných specifikací nebo harmonizovaných norem přezkoumají:
- prokázání souladu prostředku nebo prostředků kromě aspektů, na které se vztahuje klinická zkouška, a zda byla s ohledem na tyto aspekty přijata všechna předběžná opatření k ochraně zdraví a bezpečnosti subjektů
 - zda jsou opatření k minimalizaci rizik použitá zadavatelem popsána v harmonizovaných normách
 - spolehlivost a hodnověrnost údajů získaných z klinické zkoušky
 - prokázání bezpečnosti, kvality a užitečnosti veškerých složek zvířecího či lidského původu nebo látek, které lze považovat za léčivé přípravky v souladu se směrnicí 2001/83/ES.
 - a řada dalších aspektů ...

Posuzování žádostí o povolení klinické zkoušky prostředků čl. 71 a čl. 62 MDR, část II

Je klinická zkouška vhodná k prokázání bezpečnosti, vlastností z hlediska účinnosti či přínosu daného prostředku pro subjekty nebo pacienty
a **odpovídá dokumentace stavu vědeckých poznatků?**

Dodržení souladu s přílohou XV MDR

Zahájení klinické zkoušky dle čl. 62 MDR

- 👁️ Pozor! KZ nelze zahájit před nabytím právní moci rozhodnutí o povolení
- 👁️ Nabytí právní moci rozhodnutí o povolení Ústavu automaticky 15 den (správní lhůta)
- 👁️ Lze se jednoduše vzdát práva na odvolání (tlačítko v RZPRO) a zahájit KZ ten samý den

Změny klinických zkoušek

Typy změn KZ z hlediska legislativy a jejich dopad

Klinické zkoušky zahájené před 25. 5. 2021

- Žádá se o schválení každé změny klinické zkoušky

Klinické zkoušky zahájené po 25. 5. 2021

- Žádá se o schválení podstatné změny klinické zkoušky
- Oznamuje se provedení nepodstatné změny klinické zkoušky (ne prostřednictvím RZPRO, nejlépe přes datovou schránku, případně přes podatelnu Ústavu)

Typy změn z hlediska MDR

- 👁 Podstatná změna
 - Povinnost zažádat o posouzení změny

- 👁 Nepodstatná změna
 - Povinnost informovat o změně Ústav

Nepodstatná změna klinické zkoušky

Nepodstatná změna klinické zkoušky je změna, která nesplňuje kritéria pro změnu podstatnou. Zadavatel klinické zkoušky je povinen dle ustanovení § 21 zákona č. 375/2022 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, nepodstatnou změnu neprodleně ohlásit Ústavu. **Vhodná forma ohlášení je zaslání oznámení prostřednictvím datové schránky**, případně přes podatelnu Ústavu buď v listinné podobě nebo elektronicky, s uvedením spisové značky. Ohlášení není zpoplatněné.

V případě pochybností ohledně typu a rozsahu změny klinické zkoušky kontaktujte oddělení KHZP.

Podstatná změna klinické zkoušky

Při hodnocení, zda se jedná o podstatnou či nepodstatnou změnu klinické zkoušky se Ústav řídí Přílohou II dokumentu MDCG 6/2021, kde je uveden výčet podstatných změn klinické zkoušky. Pokud zadavatel provede jakoukoliv změnu v Plánu klinické zkoušky, v Příručce zkoušejícího nebo v Informovaném souhlasu, posuzuje Ústav takovou změnu jako podstatnou. Podstatné změny klinické zkoušky **je třeba podávat Ústavu přes systém RZPRO**, posouzení podání je zpoplatněné podle rozsahu změny.

Podle rozsahu podstatné změny klinické zkoušky se rozlišuje změna malého rozsahu a změna velkého rozsahu.

V případě pochybností ohledně typu a rozsahu změny klinické zkoušky kontaktujte oddělení KHZP.

Podstatná změna KZ dle MDCG 2021-6

Zdravotnické prostředky

Dokument Koordinační skupiny pro zdravotnické prostředky

MDCG 2021-6

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 přerušení 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.

Rozhodovací praxe Ústavu: Každou změnu v CIP, IB nebo ICF považuje Ústav za změnu podstatnou

Proces posuzování žádosti o povolení podstatné změny klinické zkoušky prostředku

Probíhá v režimu správního řízení

Lhůta 30/38 dní na vydání rozhodnutí o povolení změny

Užitečná doporučení a informace z praxe

Komunikace s Ústavem, doručování

- 👁 Komunikace zadavatel => Ústav přes RZPRO, čeština i angličtina
- 👁 Komunikace Ústav => zadavatel přes datovou schránku (rychlé a efektivní), poštou (pomalé a neefektivní), čeština

Souběh Klinické zkoušky zdravotnického prostředku a Klinického hodnocení léčiva (KHLP)

Žádost o povolení Klinické zkoušky zdravotnického prostředku a Klinického hodnocení léčiva lze podat současně

Je vhodné zvážit sekvenční podání žádostí: jako první podat žádost o klinické hodnocení léčiva (odsouhlasit design) a poté podat žádost o klinickou zkoušku zdravotnického prostředku, lze však podat i současně

Vybrané informační povinnosti zadavatele ve vztahu k Ústavu

- SAE a SADE (závažné nepříznivé události) dle čl. 80 odst. 2 MDR a MDCG 2020-10
Pozn. nežádoucí příhody u PMCF KZ a jiných KZ se ZP s CE značkou, které se používají v rámci určeného účelu se hlásí vigilanční cestou
- Roční zpráva (do konce ledna následujícího roku)
- Zahájení KZ (první podpis ICF)
- Přerušení KZ (do 15 dní)
- Ukončení KZ v ČR i celé KZ (datum posledního zápisu v posledním CRF, obojí do 15 dnů)
- Závěrečná zpráva (do jednoho roku od ukončení KZ)

Hlásí se přes portál RZPRO, SAE také přes khzp@sukl.cz

Pozor na nesplnění povinností!

MÁTE ZKUŠENOSTI SE SÚKL?

Podělte se o ně s námi!

SÚKL se jako každá organizace snaží zlepšovat a rozvíjet poskytované služby.

Budeme proto rádi, když nám dáte zpětnou vazbu vyplněním následujícího dotazníku.

DOTAZNÍK SPOKOJENOSTI



Předem děkujeme za spolupráci a za čas věnovaný odpovědím.



Děkujeme za pozornost.

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz