

MDCG 2020-5

Klinické hodnocení – rovnocennost

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.

Klinické hodnocení – rovnocennost
Průvodce pro výrobce a oznámené subjekty

1 Obsah

1. Úvod.....	4
2. Rozsah	5
3. Rovnocennost	5
3.1 Technické vlastnosti.....	5
3.2 Biologické vlastnosti	6
3.3 Klinické vlastnosti.....	9
4. Prokázání rovnocennosti.....	10
5. Použití údajů o podobných prostředcích.....	14
6. Identifikace klinických údajů	15
Příloha I – tabulka rovnocennosti	16

1. Úvod

Tento dokument pokynů není právně závazný. Byl vytvořen za přispění příslušných národních orgánů, průmyslu a relevantních zúčastněných osob, a tudíž by měl být uznáván jako zavedené postupy.

Nařízení (EU) 2017/745 o zdravotnických prostředcích¹, dále označované jako MDR („Medical Device Regulation“), dává možnost využít klinické údaje související s rovnocenným prostředkem v klinickém hodnocení požadovaném pro prostředek v rámci posouzení shody².

Přestože provedení klinické zkoušky představuje nejpřímější způsob, jak získat klinické údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti zdravotnických prostředků pro účely certifikace CE, lze klinické údaje získat i z následujících zdrojů: ³

- Klinické zkoušky nebo další studie uvedené v odborné literatuře pro prostředek, u nějž lze prokázat rovnocennost s daným prostředkem
- Zprávy publikované v recenzované odborné literatuře o dalších klinických zkušenostech buď s daným prostředkem nebo s prostředkem, u nějž lze prokázat rovnocennost s daným prostředkem

Rovnocennost je nutno prokázat v souladu s požadavky MDR⁴.

Evropská komise zveřejnila pokyny ke klinickému hodnocení podle směrnic 93/42/EHS a 90/385/EHS, MEDDEV 2.7/1 rev. 4⁵. Tyto pokyny MEDDEV je třeba uplatnit rovněž při prokazování rovnocennosti podle MDR. Bylo však uznáno, že některé požadavky stanovené MEDDEV 2.7/1 rev. 4 nejsou zcela v souladu s MDR a že další pokyny při řešení těchto rozdílů by byly pro průmysl i další zúčastněné osoby užitečné. Právně závazné je pouze znění MDR. Pokud se vyskytnou nesrovnalosti mezi MEDDEV 2.7/1 rev. 4, těmito pokyny MDCG a MDR, uplatní se MDR.

Tyto pokyny MDCG nezavádějí žádné nové požadavky.

Prokázání rovnocennosti nenahrazuje požadavek, aby vždy proběhlo klinické hodnocení v souladu s MDR. Právě prokázání rovnocennosti⁶ však výrobci umožňuje zařadit do procesu klinického hodnocení daného prostředku klinické údaje o rovnocenném prostředku pro účely ověření shody s příslušnými obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost.⁷

¹ Nařízení (EU) 2017/745 Evropského parlamentu a Rady ze dne 5. dubna 2017 o zdravotnických prostředcích <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2017:117:TOC>

² Článek 61 a část A přílohy XIV MDR.

³ Čl. 2 odst. 48, 2. a 3. odrážka MDR.

⁴ Část A odst. 3 přílohy XIV MDR.

⁵ MEDDEV 2.7/1 revision 4, Guidelines on medical devices, clinical evaluation: A guide for manufacturers and notified bodies under directives 93/42/EEC and 90/385/EEC

https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/current-directives/guidance_en

⁶ Část A odst. 3 přílohy XIV MDR.

⁷ Čl. 61 odst. 1 a odst. 3 písm. a).

Do procesu klinického hodnocení lze zařadit i údaje z dalších zdrojů klinických údajů, než jsou údaje o rovnocenném prostředku⁸.

2. Rozsah

Tyto pokyny MDCG se zaměřují na prokázání rovnocennosti, a to na základě údajů týkajících se existujícího prostředku již uvedeného na trh⁹, za účelem certifikace CE podle MDR.

Jedním z účelů tohoto dokumentu je poukázat na rozdíly mezi MDR a MEDDEV 2.7/1 rev. 4, konkrétně ve vztahu k rovnocennosti. Dalším cílem je poskytnout další pokyny a podporu harmonizovanému přístupu k prokázání rovnocennosti v celé EU.

Uvedeny jsou rovněž nevyčerpávající pokyny a odkazy týkající se aspektů prostředků, které se uplatní u těch zdravotnických prostředků, jejichž součástí je pomocný léčivý přípravek.

Tyto pokyny MDCG se rovněž vztahují na výrobky bez určeného léčebného účelu uvedené v příloze XVI MDR.

3. Rovnocennost

MDR vyžaduje,¹⁰ aby při prokazování rovnocennosti s jiným zdravotnickým prostředkem byly zohledněny technické, biologické a klinické vlastnosti. Ačkoliv jsou tyto obecné vlastnosti popsány v dodatku 1 k MEDDEV 2.7/1 rev. 4 a jsou sladěny s požadavkem MDR, existují rozdíly v kritériích, která jsou stanovená pro všechny tři okruhy vlastností. Rozdíly v kritériích mezi MDR a MEDDEV 2.7/1 rev. 4 jsou zdůrazněny níže a je k nim uveden doprovodný vysvětlující text.

3.1 Technické vlastnosti

Část A odst. 3 přílohy XIV MDR	Dodatek A1 MEDDEV 2.7/1 rev 4
prostředek má podobný návrh; používá se za podobných podmínek použití; má podobné specifikace a vlastnosti včetně fyzikálně-chemických vlastností, jako jsou intenzita energie, pevnost v tahu, viskozita, povrchové vlastnosti, vlnová délka a softwarové algoritmy; případně uplatňuje podobné metody použití; má podobné zásady fungování a požadavky na kritickou účinnost	- má podobný návrh a - používá se za podobných podmínek použití a - má podobné specifikace a vlastnosti (např. fyzikálně-chemické vlastnosti, jako jsou typ a intenzita energie, pevnost v tahu, viskozita, povrchové vlastnosti, vlnová délka, povrchová struktura, poréznost, velikost částic, nanotechnologie, měrná hmotnost, pronikání atomů, jako je nitrokarbonizace, oxidovatelnost), a - případně uplatňuje podobné metody použití a - má podobné zásady fungování a požadavky na kritickou účinnost

⁸ Čl. 2 odst. 48, 1. a 4. odrážka MDR.

⁹ Zda „trh“ odkazuje na trh EU, nebo nikoliv, závisí na požadavcích článku 61. Další pokyny jsou uvedeny v části 4 písm. d) a e) tohoto dokumentu.

¹⁰ Část A odst. 3 přílohy XIV MDR.

- (a) MDR vyžaduje, aby se při prokazování rovnocennosti zohlednily technické vlastnosti, včetně toho, že daný prostředek i prostředek, u nějž se předpokládá rovnocennost, „se používá **za podobných podmínek**“. MEDDEV 2.7/1 rev. 4 však stanoví použití za stejných podmínek s ohledem na technické vlastnosti¹¹. Podmínky použití musí být podobné v rozsahu zajišťujícím, že nedochází k žádnému klinicky významnému rozdílu v bezpečnosti a klinické funkci daného prostředku a prostředku, u nějž se předpokládá rovnocennost. Další pokyny k posuzování „podobnosti“ jsou uvedeny rovněž v části 4 tohoto dokumentu.
- (b) V obou definicích jsou uvedeny různé příklady specifikací a vlastností prostředku při zvažování technických vlastností. Jedná se však pouze o příklady, a tak je třeba k nim i přistupovat. Nelze je pokládat za vyčerpávající výčet specifikací a vlastností spadajících do kategorie „technické vlastnosti“ při posuzování rovnocennosti s jiným prostředkem. Upozorňujeme však, že MDR konkrétně zdůrazňuje, že prostředek, u nějž se předpokládá rovnocennost, musí mít podobné **softwarové algoritmy**. To zahrnuje softwarové algoritmy v softwaru, který řídí nebo ovlivňuje použití prostředku, a v softwaru určeném k samostatnému použití¹². Při prokazování rovnocennosti softwarového algoritmu je třeba zohlednit jak funkční princip softwarového algoritmu, tak i klinickou funkci nebo funkce a určený účel nebo účely softwarového algoritmu. Nemá smysl požadovat prokázání rovnocennosti softwarového kódu za předpokladu, že tento byl vyvinut v souladu s mezinárodními standardy pro bezpečný návrh a validaci¹³ softwaru zdravotnických prostředků.

Software určený výhradně pro konfiguraci prostředku (např. prezentace grafického uživatelského rozhraní apod.) a nesouvisející s žádným léčebným účelem¹⁴ (jako je diagnóza, léčba atd.) nemusí být z hlediska posuzování rovnocennosti podobný, pokud lze odůvodnit, že nemá negativní vliv na použitelnost, bezpečnost ani klinickou funkci.

3.2 Biologické vlastnosti

Část A odst. 3 přílohy XIV MDR	Dodatek A1 MEDDEV 2.7/1 rev. 4
Prostředek používá stejných materiálů nebo látek v kontaktu se stejnými lidskými tkáněmi nebo tělními tekutinami při podobném druhu a délce trvání kontaktu a podobném chování látek z hlediska uvolňování do prostředí, včetně produktů rozpadu a dalších uvolňovaných látek	Používá stejných materiálů nebo látek v kontaktu se stejnými lidskými tkáněmi nebo tělními tekutinami. Výjimky lze předpokládat u prostředků, které se dostávají do kontaktu s neporušenou kůží, a u nevýznamných komponent prostředků; v takovýchto případech mohou výsledky analýzy rizik umožnit použití podobných materiálů se zohledněním úlohy a povahy podobného materiálu.

¹¹ „Podmínkami použití“ se z hlediska technických vlastností rozumí např. faktory prostředí, jako je magnetické pole, teplota, vlhkost, přepravní podmínky používaného prostředku apod.

Použití pro tentýž klinický stav nebo účel viz část 3.3 tohoto dokumentu.

¹² Viz MDCG 2019-11 Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 - MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR.

¹³ Např. IEC 62304 Medical device software – Software life cycle processes, a IEC 82304-1 Health software – Part 1: General requirements for product safety.

¹⁴ Čl. 2 odst. 1 MDR.

- (a) Výrobci musí vzít v potaz doplňující text MDR a odpovídajícím způsobem konkretizovat všechny příslušné charakteristiky. Výjimky stanovené MEDDEV 2.7/1 rev 4, k nepoužití stejných materiálů, NEJSOU podle MDR přijatelné.

MDR požaduje, aby při prokazování rovnocennosti byly zohledněny biologické vlastnosti, tj. aby prostředek používal **tytéž materiály nebo látky** v kontaktu se stejnými lidskými tkáněmi nebo tělními tekutinami při podobném druhu kontaktu o podobné délce trvání a s podobným chováním látek z hlediska uvolňování do prostředí, včetně produktů rozpadu a dalších uvolňovaných látek jako u prostředku, u něž se předpokládá rovnocennost. Mezi pojmy „tytéž materiály nebo látky“ a „podobné chování látek z hlediska uvolňování do prostředí“ se rozlišuje proto, aby se zohlednila ta skutečnost, že zpracování, návrh a prostředí, v němž se prostředek používá, mohou představovat drobné změny i v případě, že suroviny jsou stejné.

Zpracováním může dojít ke zvýšení náchylnosti materiálů k rozpadu vlivem změněných vlastností materiálu a/nebo navozením různých zátěží. Např. drobné změny v pH nebo oxidační stres mohou zvyšovat nebo potlačovat chování látek z hlediska uvolňování do prostředí. Z tohoto důvodu se posuzuje konečný prostředek.

- (b) Lze použít principy stanovené normami řady ISO 10993 pro biologické hodnocení zdravotnických prostředků, především ISO 10993-1 pro přístup k biologickému hodnocení založený na rizicích,¹⁵ a rovněž pro charakterizaci materiálů.

Použit lze i normu ISO 10993-18, která se vztahuje na chemickou charakterizaci materiálů, a to pro specifikaci identity materiálů a pro odhad typu a množství látek uvolňovaných z konečného prostředku. Příloha C této normy stanoví biologickou rovnocennost. Norma ISO 10993-17 zahrnuje principy posuzování toxikologických rizik uvolňovaných látek. Uvolňované látky mohou zahrnovat produkty rozpadu nebo jiné látky z materiálů či látky, z nichž je prostředek vyroben, ale také další složky, jako jsou např. zbytkové látky z procesu výroby nebo sterilizace, veškeré kontaminace apod. Z tohoto důvodu se při posuzování rovnocennosti zohlední vlastnosti a charakteristiky konečného prostředku.

Co se týče rozložitelných materiálů, části 13, 14 a 15 normy ISO 10993 stanoví identifikaci a kvantifikaci produktů rozpadu. Upozorňujeme, že na daný prostředek se mohou vztahovat i další části norem řady ISO 10993.

- (c) MDR stanoví další požadavky¹⁶ na **prostředky jež jsou složeny z látek nebo z kombinací látek**, které jsou určeny k zavedení do lidského těla tělním otvorem nebo k aplikaci na kůži a které jsou lidským tělem absorbovány nebo v lidském těle lokálně rozptýleny.

¹⁵ ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process a související normy řady 10993.

¹⁶ Příloha I odst. 12.2 MDR.

Pro účely stanovení rovnocennosti musí být takové látky totožné.

Tyto prostředky nejsou léčivými přípravky, avšak pro účely posouzení shody musí splňovat příslušné požadavky stanovené přílohou I směrnice 2001/83/ES¹⁷ pro hodnocení absorpce, distribuce, metabolizace, exkrece, lokální tolerance, toxicity, interakcí s dalšími prostředky, léčivými přípravky nebo jinými látkami a pro hodnocení možných nežádoucích účinků. To znamená, že pro prokázání rovnocennosti podle MDR je třeba zohlednit rovněž tyto aspekty.

Upozorňujeme, že na hodnocený prostředek se vždy vztahuje požadavek¹⁸ na to, aby si oznámený subjekt u prostředků nebo jejich produktů metabolismu, jež jsou za účelem dosažení jejich určeného účelu systematicky absorbovány lidským tělem, vyžádal od příslušného orgánu pro zdravotnické prostředky nebo od EMA vědecké stanovisko ohledně souladu prostředku s příslušnými požadavky stanovenými v příloze I směrnice 2001/83/ES, a to i tehdy, pokud byla prokázána rovnocennost podle MDR.

- (d) Prokázání rovnocennosti se může vztahovat i na **zdravotnické prostředky s léčivou látkou s doplňkovým účinkem**, např. na stenty potažené léky nebo centrální žilní katétry impregnované heparinem.

MDR vyžaduje,¹⁹ aby se při prokazování rovnocennosti zohlednily biologické vlastnosti, včetně toho, že daný prostředek i prostředek, u nějž se předpokládá rovnocennost, používaly „stejně materiály nebo látky v kontaktu se stejnými lidskými tkáněmi nebo tělními tekutinami“. To se vztahuje rovněž na léčivé látky a veškeré související pomocné látky/potahy.

Pomocné látky/potahy mohou mít významný vliv na například na charakteristiku uvolňování léčivé látky určené pouze k lokální aplikaci ze stentu, a tedy i významný vliv na klinickou funkci.

Oznámený subjekt každopádně u hodnoceného prostředku²⁰

- ověří užitečnost této látky jakožto součásti prostředku a přihlédne k určenému účelu prostředku a
- vyžádá si od příslušného orgánu pro zdravotnické prostředky nebo od EMA vědecké stanovisko ohledně kvality a bezpečnosti léčivé látky s doplňkovým účinkem a poměru přínosů nebo rizik zahrnutí této látky do prostředku, včetně toho, zda byl odpovídajícím způsobem vyhodnocen výrobní postup.

¹⁷ Směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.

¹⁸ Kapitola II odst. 5.4 písm. b) přílohy IX MDR.

¹⁹ Část A odst. 3 2. odrážka přílohy XIV MDR.

²⁰ Kapitola II odst. 5.2 písm. b) a c) přílohy IX MDR.

Upozorňujeme, že zdravotnické prostředky s léčivou látkou s doplňkovým účinkem spadají do třídy III²¹. V případech, kdy výrobce hodlá proklamovat rovnocennost s prostředkem, který sám nevyrábí, MDR vyžaduje, aby oba výrobci uzavřeli smlouvu, která umožňuje výrobcí druhého prostředku neomezený průběžný přístup k technické dokumentaci²².

Výrobci nemohou prohlásit prostředek s léčivou látkou s doplňkovým účinkem za rovnocenný s prostředkem bez léčivé látky s doplňkovým účelem a naopak. Například výrobce katétru potaženého heparinem nemůže proklamovat jeho rovnocennost s katétre bez obsahu léčivé látky ani tehdy, jsou-li oba katétrý jinak totožné²³. Viz též část 4 tohoto dokumentu.

Podobně nemohou výrobci prohlásit léčivou látku s doplňkovým účinkem za rovnocennou se „samostatnou“ léčivou látkou.

3.3 Klinické vlastnosti

Část A odst. 3 přílohy XIV MDR	Dodatek A1 MEDDEV 2.7/1 rev. 4
<p>Prostředek se používá za stejných klinických podmínek nebo ke stejnému účelu včetně obdobné závažnosti a fáze nemoci, ve stejné části těla, u podobné skupiny obyvatelstva, a to i z hlediska věku, anatomie a fyziologie;</p> <p>má podobného uživatele;</p> <p>má podobnou relevantní kritickou účinnost s ohledem na očekávaný klinický účinek pro konkrétní určený účel.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Používá se za stejných klinických podmínek (případně včetně podobné závažnosti a fáze nemoci, ve stejné zdravotní indikaci) a - používá se ke stejnému určenému účelu a - používá se ve stejné části těla a - používá se u podobné skupiny obyvatelstva (i z hlediska věku, pohlaví, anatomie, fyziologie a případně dalších aspektů) a - nepředpokládá se, že by vykazoval významně odlišnou účinnost (z hlediska relevantních kritických funkcí, jako je očekávaný klinický účinek, konkrétní určený účel, délka použití apod.)

- (a) MDR dále vyžaduje, že k tomu, aby výrobci mohli porovnat klinické vlastnosti, musí mít prostředek **podobného uživatele**. MDR jednoznačně zdůrazňuje, že uživatelem se rozumí jakýkoliv zdravotnický pracovník nebo laická osoba, která prostředek používá²⁴, přičemž laickou osobou se rozumí jednotlivec, který nemá formální vzdělání v příslušné oblasti zdravotní péče nebo lékařského oboru²⁵. Výrobci tedy musí zohlednit, zda způsobilost nebo znalosti určeného uživatele mohou mít při posuzování rovnocennosti daného prostředku s prostředkem, u něžž se předpokládá, že je rovnocenný, nějaký dopad na bezpečnost, klinickou funkci a výsledek. Například prostředek určený k použití odborníkem a prostředek určený pro domácí použití, i když za stejných klinických podmínek nebo se stejným účelem, může mít odlišný profil bezpečnosti a účinnosti vlivem prostředí, v němž má být použit.

²¹ Pravidlo 14, příloha VIII MDR.

²² Čl. 61 odst. 5 MDR.

²³ Část A odst. 3 přílohy XIV MDR.

²⁴ Čl. 2 odst. 37 MDR.

²⁵ Čl. 2 odst. 38 MDR.

- (b) MDR výslovně neuvádí, že zdravotnický prostředek se musí používat ve stejné zdravotní indikaci, pro stejné pohlaví a se stejnou délkou použití jako rovnocenný prostředek. Rozumí se však, že toto je obecně zahrnuto v požadavku MDR, který stanoví, že oba prostředky se musí používat **za stejných klinických podmínek nebo pro stejný účel**, včetně podobné závažnosti a fáze nemoci, a také že musí mít podobnou relevantní kritickou účinnost, což stanoví i MEDDEV 2.7/1 rev. 4. To je v MDR podpořeno i definicemi „určeného účelu“²⁶ a schopnosti prostředku dosahovat určeného účelu „klinickou funkcí“,²⁷ včetně měřitelného „klinického přínosu“²⁸.

4. Prokázání rovnocennosti

Část A odst. 3 přílohy XIV MDR	Dodatek A1 MEDDEV 2.7/1 rev. 4
Vlastnosti uvedené v prvním pododstavci jsou do té míry podobné, že v bezpečnosti a klinické funkci daného prostředku by nebyl klinicky významný rozdíl. Posouzení rovnocennosti musí být založeno na řádném vědeckém zdůvodnění.	Aby bylo možno předpokládat rovnocennost, - musí být splněny všechny tři charakteristiky (klinická, technická, biologická), - podobný znamená, že rozdíly mezi hodnoceným prostředkem a prostředkem, u něž se předpokládá rovnocennost, by nevyvolaly žádné klinicky významné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti prostředku.

Pro prokázání rovnocennosti je nutno splnit řadu předpokladů:

- (a) Na základě posouzení rovnocennosti je nutno učinit závěr, zda technické, biologické a klinické vlastnosti stanovené MDR²⁹ jsou podobné v takovém rozsahu, že by nedošlo k žádnému klinicky významnému rozdílu v bezpečnosti a klinické funkci prostředku. Upozorňujeme, že některé z charakteristik uvedených v MDR musí být stejné, nikoliv podobné. Odpovídající znění MEDDEV 2.7/1 rev. 4 je pro informaci uvedeno výše. Je třeba, aby výrobce zohlednil výše uvedené charakteristiky a uskutečnil analýzu nedostatků, aby bylo možno vyhodnotit veškeré klinicky významné rozdíly.

Z řady různých důvodů mohou být provedeny úpravy³⁰ prostředku. Jestliže tyto úpravy byly zavedeny jako řešení konkrétního problému bezpečnosti a/nebo účinnosti, bude řádně zdůvodněno, že nedojde k žádnému klinicky významnému rozdílu v bezpečnosti ani klinické funkci kromě toho, který představuje zamýšlené zlepšení související s daným konkrétním problémem, jenž byl důvodem úpravy/rozdílu. U žádné z úprav a souběžných prohlášení o rovnocennosti se nesmějí vyskytovat žádná další rizika ani možnost nepříznivého vlivu na účinnost související se zaváděnými úpravami.

²⁶ Čl. 2 odst. 12 MDR.

²⁷ Čl. 2 odst. 52 MDR.

²⁸ Čl. 2 odst. 53 MDR.

²⁹ Část A odst. 3 přílohy XIV MDR.

³⁰ Čl. 61 odst. 4 MDR.

V příloze I tohoto dokumentu je uveden příklad šablony Tabulky rovnocennosti.

Výrobce zdravotnického prostředku nemůže proklamovat rovnocennost s výrobkem bez určeného léčebného účelu uvedeného v příloze XVI MDR.

- (b) Výrobci mohou identifikovat několik prostředků rovnocenných s hodnoceným prostředkem, nicméně každý takový prostředek musí být s hodnoceným prostředkem rovnocenný z hlediska všech uvedených technických, biologických i klinických vlastností³¹. Rovnocennost s každým prostředkem bude kompletně prozkoumána, popsána a prokázána ve zprávě z klinického hodnocení.

To znamená, že výrobci nepoužijí pro prohlášení rovnocennosti s hodnoceným prostředkem různé části různých prostředků. MEDDEV 2.7/1 rev. 4 je v souladu s tímto přístupem.

Ve výjimečných případech lze zvážit odchýlení se od tohoto principu. Mohou existovat systémy prostředků sestávající z několika víceméně „samostatných“ prostředků, kde může být důvodné posuzovat rovnocennost prostředku v systému s předpokládaným rovnocenným prostředkem (stejného výrobce) již uvedeným na trh za předpokladu, že veškeré technické, biologické a klinické vlastnosti jsou stejné/podobné³² a že prostředky v systému nemají vzájemný vliv na bezpečnost a účinnost druhých prostředků v systému. Toto musí být řádně prozkoumáno a zdokumentováno jak na úrovni možných interferencí mezi prostředky v systému, tak na úrovni celkové bezpečnosti a klinické funkce daného systému prostředků.

- (c) Co se týče klinického hodnocení, MDR vyžaduje,³³ aby výrobce konkretizoval a odůvodnil úroveň klinických důkazů nutných pro prokázání shody s příslušnými obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost. Tato úroveň klinických důkazů musí odpovídat vlastnostem prostředku a jeho určenému účelu³⁴. Posouzení rovnocennosti **musí být založeno na řádném vědeckém zdůvodnění**³⁵.

Z toho vyplývá, že je nutno řádně prozkoumat a zdokumentovat technické, biologické i klinické vlastnosti. Očekává se, že výrobce kompletně určí a uvede veškeré rozdíly mezi oběma prostředky.

Preklinické údaje pro posouzení rovnocennosti musí umožnit vědecky podložené vyhodnocení technických a biologických vlastností. Příklady zdrojů údajů:

³¹ Část A odst. 3 přílohy XIV MDR; požadavky se vztahují pouze na „prostředek“ a „daný prostředek“.

³² Část A odst. 3 přílohy XIV MDR.

³³ Čl. 61 odst. 1 druhý pododst. MDR.

³⁴ Čl. 61 odst. 1 druhý pododst. MDR.

Za určitých okolností může být důvodné prokázat shodu bez podpory klinickými údaji, viz čl. 61 odst. 10 MDR; upozorňujeme však, že toto se nevztahuje na implantabilní prostředky ani na prostředky třídy III.

³⁵ Část A odst. 3 přílohy XIV MDR

Pokyny jsou uvedeny rovněž v příloze A6 MEDDEV 2.7/1 rev 4 - Appraisal of clinical data - examples of studies that lack scientific validity for demonstration of adequate clinical performance and/or clinical safety.

- údaje z technické dokumentace výrobce vlastního prostředku, u nějž se předpokládá rovnocennost (specifikace, výsledky zkoušek, chemické/fyzikální/biologické analýzy, údaje z preklinických zkoušek apod.),
- údaje zveřejněné v odborné literatuře, např. údaje ze zkoušek se zvířaty nebo jiné preklinické údaje.

Posouzení toho, zda by některé rozdíly ve vlastnostech mohly mít za následek klinicky významný rozdíl v bezpečnosti a klinické funkci, musí být řádně podloženo a vycházet z patřičného vědeckého odůvodnění. Toto posouzení lze podložit např. klinickými údaji z odborné literatury, společnými specifikacemi (CS)³⁶, harmonizovanými normami nebo jinými zavedenými technickými specifikacemi.

Kromě toho se u posouzení bezpečnosti očekává přístup založený na rizicích³⁷, a to jak u identifikace vlastností, které by mohly ovlivnit bezpečnost, tak u závěrečného vyhodnocení rovnocennosti z hlediska bezpečnosti.

Při posuzování rovnocennosti je důležité, aby se preklinické údaje a veškeré klinické údaje vztahovaly k danému hodnocenému prostředku a k definované generaci/verzi daného prostředku zvažovaného z hlediska rovnocennosti, přičemž je třeba mít na paměti, že mezi různými generacemi druhého prostředku mohou existovat významné rozdíly.

Jestliže výrobce nemůže prokázat dostatečnou míru přístupu k údajům o prostředcích, ve vztahu k nimž rovnocennost proklamují,³⁸ a které jsou potřebné pro posouzení rovnocennosti, rovnocennost nelze pro účely posouzení shody proklamovat.

- (d) MDR uvádí vedle prokázání rovnocennosti specifické požadavky, které je třeba zohlednit, aby nebylo nutno provádět klinickou zkoušku.

Výrobce **implantabilních prostředků a prostředků třídy III** uskuteční klinické zkoušky s výjimkou případů, kdy byl prostředek navržen formou úprav prostředku již uvedeného na trh **tímtéž výrobcem** a kde lze rovnocennost prokázat v souladu s MDR³⁹. V této souvislosti se prostředkem uvedeným na trh rozumí prostředek, který již byl uveden na trh a má certifikaci CE, a to buď podle MDR, nebo podle směrnic 93/42/EHS nebo 90/385/EHS. Certifikace CE musí být doposud platná, vycházet z aktualizovaného klinického hodnocení a poměr přínosů a rizik daného prostředku musí být příznivý.

³⁶ Čl. 2 odst. 71 MDR, „společnými specifikacemi“ soubor technických a/nebo klinických požadavků jiných než norma, který slouží jako nástroj pro plnění právních povinností použitelných u daného prostředku, postupu nebo systému.

³⁷ ISO 14971 Medical devices – Application of risk management to medical devices a dále příslušné související normy, např. ISO 10993-1 a ISO 10993-18.

³⁸ Část A odst. 3 poslední pododstavec přílohy XIV MDR.

³⁹ Čl. 61 odst. 4 a příloha IXV odst. 3 MDR.

Aby výrobce **implantabilních prostředků a prostředků třídy III** mohl proklamovat rovnocennost s prostředkem již uvedeným na trh, **který však nevyrábí on sám**, musí výrobce kromě splnění požadavků stanovených čl. 61 odst. 4 MDR mít uzavřenou smlouvu, která výslovně umožňuje výrobcí druhého prostředku neomezený průběžný přístup k technické dokumentaci⁴⁰. MDR rovněž vyžaduje, aby původní klinické hodnocení rovnocenného prostředku proběhlo v souladu s požadavky MDR. Z toho vyplývá, že předpokládaný rovnocenný prostředek je certifikován podle MDR. Nebude tedy možné proklamovat rovnocennost s prostředkem certifikovaným podle směrnic 93/42/EHS nebo 90/385/EHS.

- (e) Co se týče **ostatních prostředků než implantabilních prostředků a prostředků třídy III**, u nichž chce výrobce proklamovat rovnocennost, uplatní se čl. 61 odst. 3 MDR. Tento požadavek konkrétně neuvádí, zda se předpokládá, že prostředek je uváděn na trh v rámci EU. Bude tedy možné proklamovat rovnocennost s prostředkem certifikovaným podle směrnic 93/42/EHS nebo 90/385/EHS nebo MDR.

Lze však zvažovat i výjimky a proklamovat rovnocennost s prostředkem bez certifikace CE za předpokladu, že lze splnit všechny relevantní požadavky MDR vztahující se k rovnocennost a ke klinickému hodnocení. To znamená, že:

- Výrobce musí mít dostatečný přístup k údajům týkajícím se prostředků, s nimiž proklamuje rovnocennost⁴¹. Pro případ, že předpokládaný rovnocenný prostředek vyrábí jiný výrobce, MDR nestanoví požadavek na uzavření smlouvy mezi výrobcí, která by upravovala přístup k technické dokumentaci.
- Klinická hodnocení proběhla v souladu s mezinárodně platnými pokyny.⁴²
- Klinické údaje splňují požadavky MDR a je předloženo odůvodnění toho, zda jsou klinické údaje přenosné na evropskou populaci.

Je nutno uvést regulační stav předpokládaného rovnocenného prostředku. Další pokyny obsahuje Dodatek A1 MEDDEV 2.7/1 rev. 4.

- (f) U výrobků **bez určeného léčebného účelu** uvedených v příloze XVI MDR se provedou klinické zkoušky, s výjimkou případů, kdy lze řádně odůvodnit použití klinických údajů o obdobných zdravotnických prostředcích⁴³. Obdobným prostředkem se v tomto kontextu rozumí zdravotnický prostředek, který je podobný z hlediska fungování a profilu rizik a má léčebný účel⁴⁴. Aby bylo možno řádně zdůvodnit použití stávajících klinických údajů o obdobném

⁴⁰ Čl. 61 odst. 5 MDR.

⁴¹ Část A odst. 3 přílohy XIV MDR the last sentence.

⁴² Bod 64 odůvodnění MDR

Norma ISO 14155:2011 o správné klinické praxi pro klinické zkoušky zdravotnických prostředků pro lidské subjekty a Helsinská deklarace Světové lékařské asociace o etických zásadách pro lékařský výzkum za účasti lidských subjektů

⁴³ Čl. 61 odst. 9 MDR.

⁴⁴ Bod 12 odůvodnění MDR.

prostředku, je třeba uplatnit zásady prokázání rovnocennosti⁴⁵ s přijetím toho, že hodnocený prostředek bude mít pouze estetický nebo jiný neléčebný účel, zatímco obdobný prostředek má léčebný účel. Obecným požadavkem na prokázání klinického přínosu⁴⁶ se rozumí požadavek na prokázání účinnosti prostředku.

Dále, vzhledem k tomu, že společné specifikace (CS) výrobků bez určeného léčebného účelu mohou mít požadavky související s klinickým hodnocením z hlediska bezpečnosti,⁴⁷ je třeba tyto požadavky zohlednit při prokazování rovnocennosti a činění závěrů ohledně neexistence klinicky významného rozdílu v bezpečnosti⁴⁸.

Mezi výrobkem a předpokládaným obdobným zdravotnickým prostředkem nesmí existovat významný rozdíl v bezpečnosti a účinnosti.

5. Použití údajů o podobných prostředcích

Pojem „podobné prostředky“ lze chápat jako prostředky spadající do téže generické skupiny prostředků. Tu MDR definuje⁴⁹ jako soubor prostředků majících stejný nebo podobný určený účel nebo společnou většinu technologie, což umožňuje, aby byly klasifikovány genericky bez zohlednění konkrétních vlastností.

Tam, kde rovnocennost nelze prokázat podle MDR, mohou být údaje o podobných prostředcích užitečné pro řadu dalších účelů, například:

1. Pro ujištění se, že systém řízení rizik je komplexní, neboť jsou identifikována relevantní nebezpečí a klinická rizika.
2. Pro pochopení nejnovějšího vývoje, přirozeného průběhu onemocnění a alternativních dostupných způsobů léčby.
3. Jako pomůcka pro stanovení rozsahu klinického hodnocení tím, že jsou identifikovány veškeré vlastnosti návrhu podobných prostředků, které představují zvláštní obavy z hlediska účinnosti nebo bezpečnosti.
4. Jako vstup pro návrh klinické zkoušky nebo návrh následného klinického sledování po uvedení na trh a systém sledování po uvedení na trh.
5. Pro identifikaci relevantních a určených výsledných klinických parametrů určených klinických přínosů, a to na základě publikovaných klinických údajů týkajících se podobného prostředku nebo podobných prostředků.
6. Pro stanovení minimálních požadavků na kvantifikovaný klinický přínos, jenž se považuje za klinicky relevantní, a/nebo pro identifikaci přijatelné míry výskytu rizik a nežádoucích příhod.

⁴⁵ Část A odst. 3 přílohy XIV MDR.

⁴⁶ Článek 61 a přílohy XIV a XV MDR.

⁴⁷ Čl. 1 odst. 2 MDR.

⁴⁸ Část A odst. 3 přílohy XIV MDR.

⁴⁹ Čl. 2 odst. 7 MDR.

6. Identifikace klinických údajů

Klinické hodnocení posuzovaného prostředku se uskuteční v souladu s MDR⁵⁰. Budou identifikovány veškeré klinické údaje, příznivé i nepříznivé. To se vztahuje na klinické údaje jak daného prostředku, tak prostředku, u něž lze prokázat rovnocennost. V případě, že údaje splňují definici klinických údajů stanovenou MDR⁵¹, přejdou tyto údaje do fáze posouzení a analýzy, aby bylo možno vyhodnotit, zda tyto klinické údaje poskytují dostatečné klinické důkazy pro účely potvrzení shody s příslušnými obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost (GSPR)⁵².

Pokyny, které výrobcům pomohou při identifikaci, posuzování a analýze klinických údajů dostupných v odborné literatuře pro stanovení klinických důkazů⁵³, jsou uvedeny v částech 8-10 MEDDEV 2.7/1 rev. 4.

V případě, že údaje nenaplnují definici klinických údajů stanovenou MDR, nejedná se o klinické údaje a nelze je podrobit posouzení, analýze a vyhodnocení údajů pro účely předložení klinických důkazů pro potvrzení shody s příslušnými GSPR.

⁵⁰ Část A přílohy XIV MDR.

⁵¹ Čl. 2 odst. 48 MDR.

⁵² Příloha I MDR.

⁵³ Čl. 2 odst. 51 MDR.

Příloha I – tabulka rovnocennosti

Pro jasné prokázání rovnocennosti a identifikaci podkladů u jednotlivých prostředků lze použít takovou tabulku, jaká je uvedena níže. Položky v prvním sloupci tabulky představují pouze příklady, a tak je třeba na ně i nahlížet. Nelze je interpretovat jako vyčerpávající seznam specifikací, vlastností, parametrů a/nebo aspektů pro prokázání rovnocennosti s jiným prostředkem.

Výrobce by měl určit rozdíly a zdůraznit spíše rozdíly mezi oběma prostředky než jejich podobnosti. Zvažované aspekty zahrnou možný kumulativní vliv mnoha drobných rozdílů. Další aspekty rovnocennosti jsou uvedeny v částech 3 a 4 tohoto dokumentu.

Pokud se proklamuje neexistence klinicky významného rozdílu v bezpečnosti a klinické funkci prostředku, bude předloženo vědecké odůvodnění různých vlastností.

Pokud se z hlediska rovnocennosti posuzuje několik prostředků, je třeba tabulku vyplnit pro každý předpokládaný rovnocenný prostředek zvlášť. Dokumentace prokázání rovnocennosti bude zahrnuta do zprávy o klinickém hodnocení.

Medical Device

Dokument Koordinační skupiny pro zdravotnické prostředky

MDCG 2020-5

Tabulka rovnocennosti ze srovnání prostředku s předpokládaným rovnocenným prostředkem uvedeným na trh pro účely prokázání rovnocennosti			
1. Technické vlastnosti (pro každou posuzovanou vlastnost vložte samostatný řádek)	Prostředek 1 (klinicky hodnocený) Popis vlastnosti a odkaz na upřesňující dokumenty	Prostředek 2 (uvedený na trh) Popis vlastnosti a odkaz na upřesňující dokumenty	Zjištěné rozdíly nebo závěr, že neexistují žádné rozdíly v dané vlastnosti
Prostředek má podobný návrh			1.1
Používá se za podobných podmínek používání			1.2
Podobné specifikace a vlastnosti, včetně fyzikálně-chemických, jako je intenzita energie, pevnost v tahu, viskozita, povrchové vlastnosti, vlnová délka a softwarové algoritmy			1.3
Případně uplatňuje podobné metody použití			1.4
Má podobné zásady fungování a požadavky na kritickou účinnost			1.5

Vědecké odůvodnění, proč nedojde ke klinicky významnému rozdílu v bezpečnosti a klinické funkci prostředku, NEBO popis vlivu na bezpečnost a/nebo klinickou funkci (pro každý identifikovaný rozdíl ve vlastnostech použijte samostatný řádek a případně doplňte odkazy na dokumentaci)			Klinicky významný rozdíl Ano/ne
1.1			
1.2			
1.3			
1.4			
1.5			
2. Biologické vlastnosti (pro každou posuzovanou vlastnost vložte samostatný řádek)	Prostředek 1 Popis vlastnosti a odkaz na upřesňující dokumenty	Prostředek 2 (uvedený na trh) Popis vlastnosti a odkaz na upřesňující dokumenty	Zjištěné rozdíly nebo závěr, že neexistují žádné rozdíly v dané vlastnosti
Používá stejných materiálů nebo látek v kontaktu se stejnými lidskými tkáněmi nebo tělními tekutinami			(Vlastnost musí být pro prokázání rovnocennosti stejná) 2.1
Podobný druh a délka trvání kontaktu se stejnými lidskými tkáněmi nebo tělními tekutinami			2.2
Podobné chování látek z hlediska uvolňování do prostředí, včetně produktů rozpadu a dalších uvolňovaných látek			2.3
Vědecké odůvodnění, proč nedojde ke klinicky významnému rozdílu v bezpečnosti a klinické funkci prostředku, NEBO popis vlivu na bezpečnost a/nebo klinickou funkci (pro každý identifikovaný rozdíl ve vlastnostech použijte samostatný řádek a případně doplňte odkazy na dokumentaci)			Klinicky významný rozdíl Ano/ne

2.1			
2.2			
2.3			
3. Klinické vlastnosti (pro každou posuzovanou vlastnost vložte samostatný řádek)	Prostředek 1 Popis vlastnosti a odkaz na upřesňující dokumenty	Prostředek 2 (uvedený na trh) Popis vlastnosti a odkaz na upřesňující dokumenty	Zjištěné rozdíly nebo závěr, že neexistují žádné rozdíly v dané vlastnosti
Stejně klinické podmínky nebo stejný účel včetně období závažnosti a fáze nemoci			3.1
Stejná část těla			(Vlastnost musí být pro prokázání rovnocennosti stejná) 3.2
Podobná skupina obyvatelstva, a to i z hlediska věku, anatomie a fyziologie			3.3
Podobný uživatel			(Vlastnost musí být pro prokázání rovnocennosti stejná) 3.4
Podobná relevantní kritická účinnost s ohledem na očekávaný klinický účinek pro konkrétní určený účel			3.5
Vědecké odůvodnění, proč nedojde ke klinicky významnému rozdílu v bezpečnosti a klinické funkci prostředku, NEBO popis vlivu na bezpečnost a/nebo klinickou funkci (pro každý identifikovaný rozdíl ve vlastnostech použijte samostatný řádek a případně doplňte odkazy na dokumentaci)			Klinicky významný rozdíl Ano/ne

3.1	
3.2	
3.3	
3.4	
3.5	
Souhrn V případě, že je identifikováno několik nevýznamných rozdílů, uveďte odůvodnění toho, zda jejich souhrn může ovlivnit bezpečnost a klinickou účinnost prostředku.	