



KLINICKÉ HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH PROSTŘEDKŮ

Mgr. Karolína Peštová,
ředitelka

Sekce regulace zdravotnických prostředků
Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha

OBSAH PŘEDNÁŠKY:

- 🕒 Legislativní úvod (nařízení (EU) 2017/745 o zdravotnických prostředcích)
- 🕒 Proces klinického hodnocení
- 🕒 Plán a jednotlivé fáze klinického hodnocení
- 🕒 Rovnocennost
- 🕒 Klinická zkouška v rámci klinického hodnocení
- 🕒 PMCF klinické zkoušky

Právní předpisy, metodiky

- ☉ 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
<https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/new-regulations/>
 - ☉ Zákon č. 375/2022 Sb., o zdravotnických prostředcích a diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro
 - ☉ MDCG dokumenty
https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en
-
- ☉ MEDDEV 2.7/1 rev. 4, MEDDEV 2.12/2 rev. 2
https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-01/md_guidance_meddevs_0.pdf
 - ☉ ČSN EN ISO 14155 z ledna 2021: Klinické zkoušky zdravotnických prostředků pro humánní účely - Správná klinická praxe
(EN ISO 14155:2020)

Nařízení (EU) 2017/745

KAPITOLA VI – klinické hodnocení a klinické zkoušky

Článek 61 – Klinické hodnocení

Článek 62 – Obecné požadavky týkající se klinických zkoušek prováděných za účelem prokázání shody prostředků

Článek 63 – 82 – podrobná pravidla týkající se provádění klinických zkoušek

KAPITOLA VII – Sledování po uvedení na trh, vigilance a dozor nad trhem

Článek 83 – 86 – systém a plán PMS, pravidelné zprávy o bezpečnosti

Příloha I – Obecné požadavky na bezpečnost a účinnost (GSPR)

Příloha III – Technická dokumentace týkající se sledování po uvedení na trh

Příloha XIV – Klinické hodnocení a následné klinické sledování po uvedení na trh

Část A Klinické hodnocení

Část B Následné klinické sledování po uvedení na trh

Příloha XV – Klinické zkoušky

Článek 32 – Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci

+ zákon č. 375/2022 Sb., o zdravotnických prostředcích a diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro

Nařízení (EU) 2017/745

KLINICKÉ HODNOCENÍ

definice

„klinickým hodnocením“ systematický a plánovaný proces spočívající v průběžném vytváření, shromažďování a posuzování klinických údajů týkajících se prostředku za účelem ověření bezpečnosti a účinnosti prostředku, včetně klinických přínosů, při jeho použití, jak bylo určeno výrobcem

CÍLEM je získat:

„**klinický důkaz**“, kterým se rozumí klinické údaje a výsledky klinického hodnocení související s určitým prostředkem, které jsou v dostatečném množství a kvalitě, aby umožňovaly kvalifikovaně posoudit, zda je prostředek bezpečný a dosáhne daného klinického přínosu nebo přínosů při použití v souladu s účelem určeným výrobcem

Nařízení (EU) 2017/745

definice

„klinickými údaji“ se rozumí informace týkající se bezpečnosti nebo účinnosti, které se získávají při používání prostředku a pocházejí z těchto zdrojů:

- klinické zkoušky nebo zkoušek daného prostředku
- klinické zkoušky nebo zkoušek nebo jiných studií uváděných v odborné literatuře v případě prostředku, u něhož může být prokázána rovnocennost s daným prostředkem
- zpráv publikovaných v recenzované vědecké literatuře o jiných klinických zkušenostech buď s daným prostředkem, nebo prostředkem, u něhož může být prokázána rovnocennost s daným prostředkem
- klinicky relevantních informací zjištěných v rámci sledování po uvedení na trh, zejména v rámci následného klinického sledování po uvedení na trh

„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

Nařízení (EU) 2017/745

KAPITOLA VI

KLINICKÉ HODNOCENÍ A KLINICKÉ ZKOUŠKY

Článek 61

Klinické hodnocení

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

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

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

Nařízení (EU) 2017/745

PŘÍLOHA I

OBECNÉ POŽADAVKY NA BEZPEČNOST A ÚČINNOST

1. Prostředky musí **dosahovat účinnosti určené jejich výrobcem** a být navrženy a vyrobeny tak, aby při běžných podmínkách použití byly vhodné pro určený účel. Musí **být bezpečné a účinné** a nesmějí ohrožovat klinický stav nebo bezpečnost pacientů ani bezpečnost a zdraví uživatelů, případně dalších osob, a to za předpokladu, že **veškerá rizika, která mohou s použitím těchto prostředků souviset, jsou přijatelná v porovnání s jejich přínosem pro pacienta** a odpovídají vysoké úrovni ochrany zdraví a bezpečnosti, a to s ohledem na nejnovější vývoj.

8. Všechna **známá a předvídatelná rizika a veškeré nežádoucí vedlejší účinky musí být minimalizovány** a musí být přijatelné v porovnání s vyčíslenými přínosy pro pacienta a/nebo uživatele, které vycházejí z dosažené účinnosti prostředku za běžných podmínek použití.

Nařízení (EU) 2017/745

KAPITOLA VII

SLEDOVÁNÍ PO UVEDENÍ NA TRH, VIGILANCE A DOZOR NAD TRHEM

ODDÍL 1

Sledování po uvedení na trh

Článek 83

System výrobce pro sledování po uvedení na trh

3. Údaje nashromážděné prostřednictvím systému výrobce pro sledování po uvedení na trh jsou využívány zejména pro účely

c) aktualizace klinického hodnocení

Clinical investigation and evaluation

https://ec.europa.eu/health/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en#sec2

Reference	Title	Publication
MDCG 2021-28 Search for available translations of the preceding linkEN***	Substantial modification of clinical investigation under Medical Device Regulation	December 2021
MDCG 2021-20 Search for available translations of the preceding linkEN***	Instructions for generating CIV-ID for MDR Clinical Investigations	July 2021
MDCG 2021-8 Search for available translations of the preceding linkEN***	Clinical investigation application/notification documents	May 2021
MDCG 2021-6 Search for available translations of the preceding linkEN***	Regulation (EU) 2017/745 – Questions & Answers regarding clinical investigation	April 2021
MDCG 2020-13 Search for available translations of the preceding linkEN*** - Word version Search for available translations of the preceding linkEN***	Clinical evaluation assessment report template	July 2020
MDCG 2020-10/2 Search for available translations of the preceding linkEN*** MDCG 2020-10/1 Search for available translations of the preceding linkEN***	Guidance on safety reporting in clinical investigations Appendix: Clinical investigation summary safety report form	May 2020 May 2020
MDCG 2020-8 Search for available translations of the preceding linkEN***	Guidance on PMCF evaluation report template	April 2020
MDCG 2020-7 Search for available translations of the preceding linkEN***	Guidance on PMCF plan template	April 2020
MDCG 2020-6 Search for available translations of the preceding linkEN***	Guidance on sufficient clinical evidence for legacy devices	April 2020
MDCG 2020-5 Search for available translations of the preceding linkEN***	Guidance on clinical evaluation – Equivalence	April 2020
MDCG 2019-9 - Rev.1 Search for available translations of the preceding linkEN***	Summary of safety and clinical performance	March 2022

Proces klinického hodnocení

Fáze klinického hodnocení

MEDDEV 2.7/1 rev. 4, červen 2016

FÁZE 0 Plán klinického hodnocení

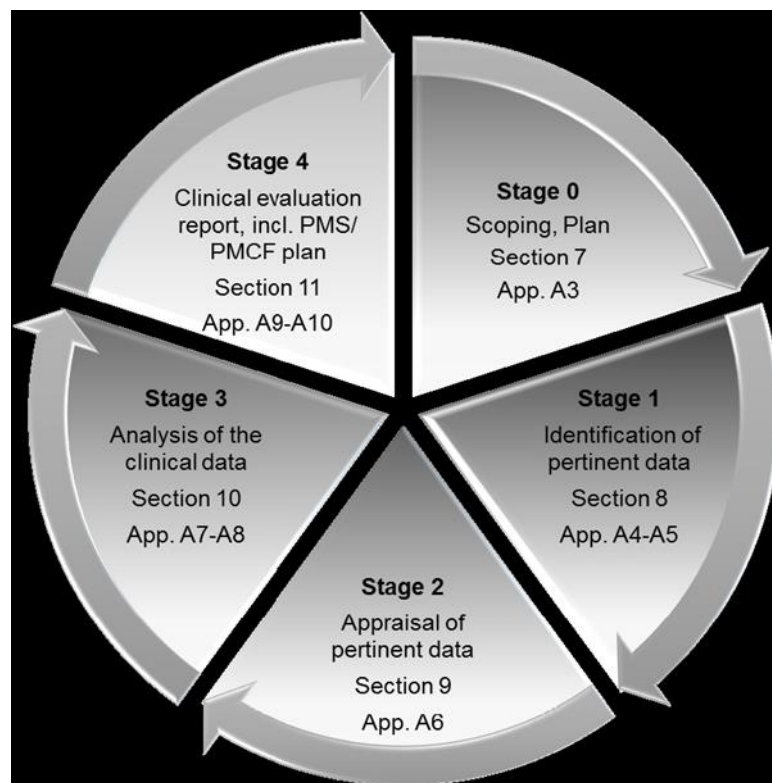
FÁZE 1 Získání relevantních klinických dat

FÁZE 2 Posouzení relevance klinických dat

FÁZE 3 Analýza relevantních klinických dat

FÁZE 4 Zpráva z klinického hodnocení (CER)

+ plán následného klinického sledování
po uvedení na trh (PMCF)



Nařízení (EU) 2017/745, příloha XIV, část A → požadavky na klinické hodnocení (popis procesu)

1. Za účelem naplánování, průběžného provádění a zdokumentování klinického hodnocení musí výrobci:

a) **vypracovat a aktualizovat plán** klinického hodnocení

b) **identifikovat dostupné klinické údaje** související s daným prostředkem a jeho určeným účelem a jakékoliv nedostatky v klinických důkazech prostřednictvím systematického přezkumu odborné literatury;

c) **posoudit veškeré relevantní klinické údaje** tím, že vyhodnotí jejich vhodnost, pokud jde o zjištění bezpečnosti a účinnosti prostředku;

d) **získat veškeré nové nebo doplňující klinické údaje** potřebné k řešení dosud nevyřešených otázek prostřednictvím řádně koncipovaných klinických zkoušek v souladu s plánem klinického rozvoje a

e) **analyzovat veškeré relevantní klinické údaje, aby dospěli k závěrům** ohledně bezpečnosti a klinické funkce prostředku včetně jeho klinických přínosů.

2. Klinické hodnocení musí být důkladné a objektivní a musí zohledňovat příznivé i nepříznivé údaje. Jeho hloubka a rozsah musí být přiměřené a musí odpovídat povaze, klasifikaci, určenému účelu a rizikům dotčeného prostředku, jakož i tvrzením výrobce ohledně daného prostředku.

3. Klinické hodnocení může být založeno na klinických údajích týkajících se prostředku, u kterého lze prokázat rovnocennost s dotčeným prostředkem. Při prokazování rovnocennosti se zohlední technické, biologické a klinické vlastnosti.

4. **Výsledky klinického hodnocení a klinické důkazy**, na nichž je klinické hodnocení založeno, se **zdokumentují ve zprávě o klinickém hodnocení**, která podpoří posuzování shody prostředku.

Proces klinického hodnocení

shrnutí:

- ☞ proces zahájený před uvedením prostředku na trh, který musí pokračovat i po uvedení prostředku na trh
- ☞ zahájení klinického hodnocení vždy musí mu předcházet pre-klinické hodnocení
- ☞ závěry musí být důkladné a objektivní, tj. musí být vzata v úvahu pozitivní i negativní data, cílem vždy musí být získání **platných klinických důkazů**
- ☞ část KH se musí zabývat také fázemi vývoje prostředku, tj. historií vývoje prostředků v dané indikační oblasti, novými modely a terapeutickými postupy atp., odůvodnění „**state of the art**“
- ☞ v procesu musí být důkladně zvážena veškerá známá i předpokládaná **rizika** (např. nežádoucí vedlejší účinky) spojená s užíváním zdravotnického prostředku a musí být provedeno hodnocení **jejich přijatelnosti v porovnání s přínosem pro pacienta**
- ☞ zjištění a závěry procesu KH musí být zdokumentovány a shrnuty v **závěrečné zprávě z klinického hodnocení (CER)**
- ☞ KH musí být provedeno osobou nebo osobami s odpovídající kvalifikací a zkušenostmi v oblasti použití zdravotnického prostředku
- ☞ **propojení s analýzou rizik, pre-klinickým hodnocením a návodem k použití**

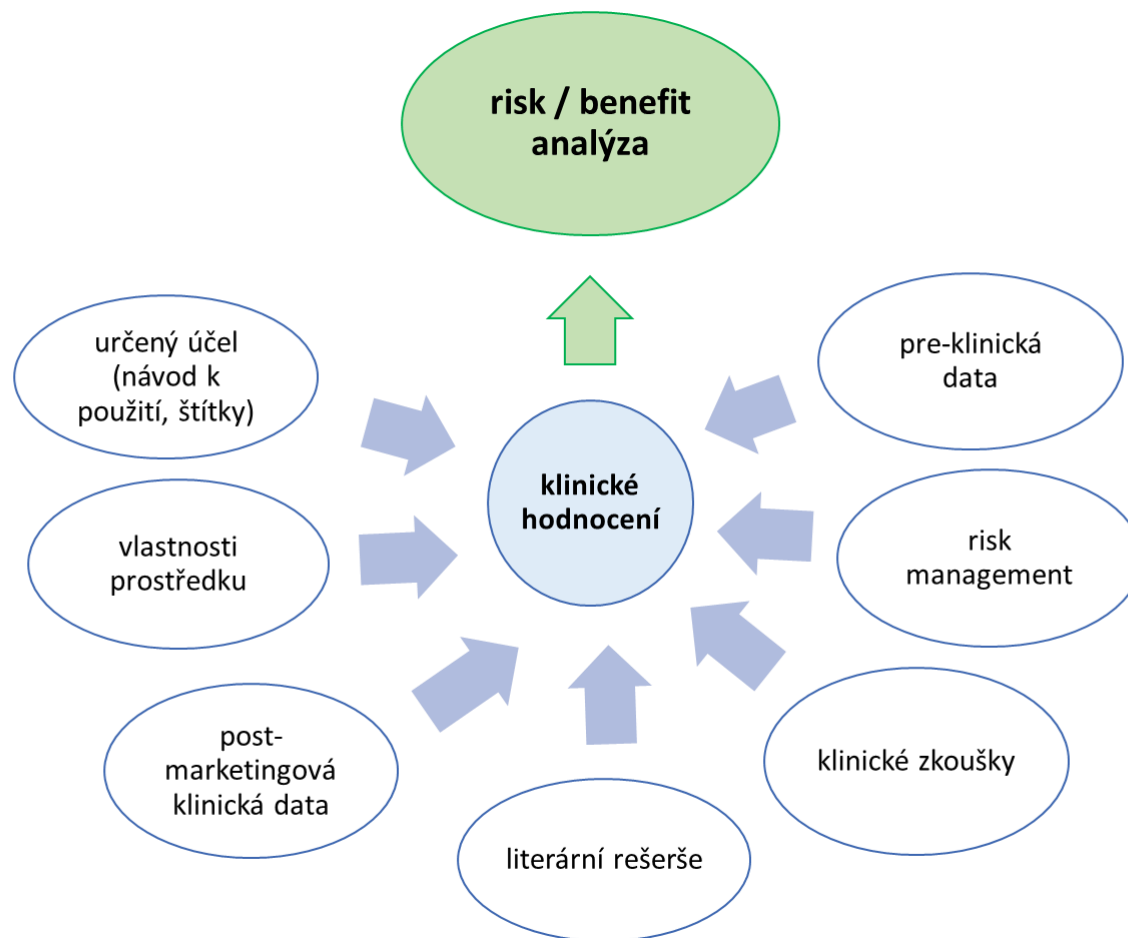
Nařízení (EU) 2017/745, příloha XIV, část A, bod 1 písm. a) **→ požadavky na minimální obsah plánu klinického hodnocení**

- ☉ určení obecných požadavků na bezpečnost a účinnost, které vyžadují podporu v podobě příslušných klinických údajů
- ☉ specifikaci určeného účelu prostředku
- ☉ jednoznačné upřesnění určených cílových skupin s jasnými indikacemi a kontraindikacemi
- ☉ podrobný popis zamýšlených klinických přínosů pro pacienty spolu s relevantními a konkrétními výslednými klinickými parametry
- ☉ specifikaci metod, jež mají být použity k přezkoumání kvalitativních a kvantitativních aspektů klinické bezpečnosti, spolu s jasným odkazem na určení zbytkových rizik a vedlejších účinků
- ☉ orientační seznam a specifikaci parametrů, jež mají být použity k určení přijatelnosti poměru přínosů a rizik u různých indikací a určeného účelu nebo účelů prostředku v souladu s nejnovějším vývojem v oblasti lékařství
- ☉ informace o tom, jak se mají řešit otázky poměru přínosů a rizik konkrétních složek, jako je použití léčivých přípravků, neživých zvířecích nebo lidských tkání
- ☉ plán klinického vývoje, v němž je uveden postup od průzkumných zkoušek, jako jsou první studie na člověku, studie proveditelnosti a pilotní studie, po potvrzující zkoušky, jako jsou pivoční klinické zkoušky a PMCF podle části B této přílohy, spolu s uvedením dílčích cílů a popisem případných kritérií přijatelnosti

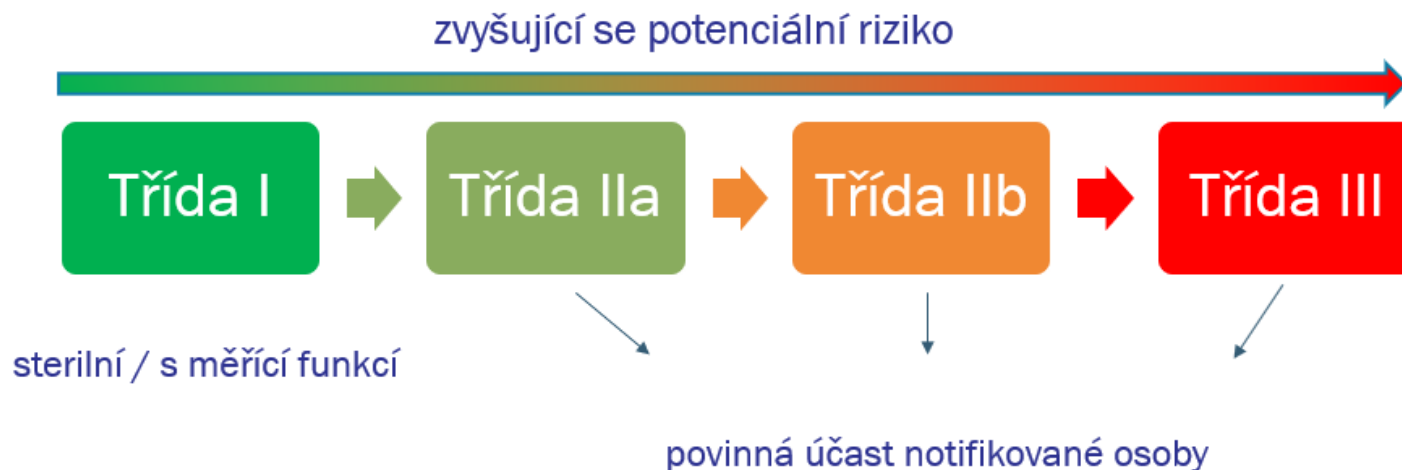
Plán klinického hodnocení

- ☉ v souladu se základními požadavky, které mají být podloženy klinickými daty
- ☉ designové vlastnosti prostředku
- ☉ klasifikace
- ☉ zamýšlené použití (určený účel)
- ☉ cílová populace
- ☉ očekávaná rizika
- ☉ rovnocenný prostředek
- ☉ druh a zdroj dat
- ☉ reaktivní a pravidelná aktualizace
- ☉ informace z PMS a PMCF

Plán klinického hodnocení



Plán klinického hodnocení



- dle MDR u všech ZP tř. III a aktivních ZP tř. IIb určených k podávání a /nebo odebrání léčivého přípravku do procesu KH navíc vstupuje odborná skupina definovaná v čl. 106 MDR = dle čl. 61 odst. 2 výrobce může před KH nebo KZk konzultovat odbornou skupinu / notifikovaná osoba musí Komisi předložit zprávu z posouzení KH + dokumentaci KH od výrobce, Komise předává k posouzení odborné skupině

**Prováděcí rozhodnutí Komise (EU) 2019/1396,
kterým se stanoví pravidla pro uplatňování nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745, pokud jde
o ustanovení odborných skupin v oblasti zdravotnických prostředků**

Ustanovuje se jedna odborná skupina pro každou z těchto oblastí:

- 🌀 ortopedie, traumatologie, rehabilitace, revmatologie
- 🌀 oběhový systém
- 🌀 neurologie
- 🌀 dýchací systém, anesteziologie, intenzivní péče
- 🌀 endokrinologie a cukrovka
- 🌀 všeobecná a plastická chirurgie a zubní lékařství
- 🌀 porodnictví a gynekologie, včetně reprodukční medicíny
- 🌀 gastroenterologie a hepatologie
- 🌀 nefrologie a urologie
- 🌀 oftalmologie
- 🌀 diagnostické zdravotnické prostředky in vitro (IVD)

Identifikace (sběr) klinických údajů (fáze 1)

nařízení (EU) 2017/745, kapitola VI, čl. 61 odst. 3 písm. a) + b)

klinické údaje – informace týkající se bezpečnosti nebo účinnosti, které se získávají při používání prostředku a pocházejí z těchto zdrojů:

- klinické zkoušky hodnoceného prostředku při zohlednění toho, zda byly provedeny podle článků 62 až 80 a přílohou XV
- klinické zkoušky nebo jiné studie uváděné v odborné literatuře týkající se prostředku, u něhož může být prokázána rovnocennost s hodnoceným prostředkem v souladu s přílohou XIV bodem 3
- aktuálně dostupná odborná literatura, která se vztahuje k bezpečnosti, účinnosti, popisu návrhu a určenému účelu hodnoceného prostředku pokud může být prokázána rovnocennost citovaných prostředků v souladu s přílohou XIV bodem 3
- klinicky relevantní informace zjištěné v rámci sledování po uvedení na trh, zejména v rámci následného klinického sledování po uvedení na trh

Identifikace (sběr) klinických údajů (fáze 1)

nařízení (EU) 2017/745, kapitola VI, čl. 61 odst. 4

v případě implantabilních prostředků a prostředků třídy III musí být provedena klinická zkouška s výjimkou případů uvedených v čl. 61 odst. 4, 5 a 6

nařízení (EU) 2017/745, kapitola VI, čl. 61 odst. 3, písm. c)

je nutné zvážit alternativní způsoby léčby, které jsou v současné době k dispozici, pokud existují

Posouzení relevance klinických dat (fáze 2)

Hodnotitel / autor klinického hodnocení musí:

- 👁️ identifikovat data obsažená v každém jednotlivém dokumentu
- 👁️ zhodnotit vědeckou hodnotu dané informace, metodologickou kvalitu sběru publikovaných dat
- 👁️ určit relevanci daných informací pro klinické hodnocení
- 👁️ systematicky zvážit přínos jednotlivých klinických dat pro klinické hodnocení
- 👁️ případně určit potřebu doplnění klinických údajů pro určitou oblast bezpečnosti a/nebo účinnosti prostředku

Plán tohoto postupu musí být zdokumentovaný.

Analýza relevantních klinických dat (fáze 3)

Cílem je zjistit, zda vybraný soubor dat potvrzuje klinickou účinnost a bezpečnost zdravotnického prostředku ve vztahu k jeho určenému účelu a potvrzuje shodu se základními požadavky.

Hodnotitel (výrobce) by měl stanovit základní skupinu dat, která demonstruje, že zdravotnický prostředek:

- ☉ dosahuje výrobcem určeného účelu
- ☉ nepředstavuje žádné nepřiměřené nebezpečí pro bezpečnost pacienta a další uživatele
- ☉ všechna rizika spojená s používáním zdravotnického prostředku jsou přijatelná ve srovnání s přínosem pro pacienta
- ☉ vyhodnocení, zda jsou potřebné další sběry dat např. cílenou klinickou zkouškou
- ☉ plán PMCF

Analýza relevantních klinických dat

Hledání dalších klinických dat



NE

Fáze 1 –
identifikace
(sběr) klinických
dat

Fáze 2 –
zhodnocení
získaných
klinických dat

Fáze 3 – analýza
vybraných
relevantních
klinických dat

Existují
dostatečné
klinické
důkazy
prokazující
shodu se
základními
požadavky?

ANO






Zpráva z
klinického
hodnocení (CER)

Závěrečná zpráva z klinického hodnocení (Clinical Evaluation Report / CER) (fáze 4)

Závěrečná zpráva je samostatný dokument, který obsahuje **veškeré výstupy z procesu klinického hodnocení**.

- ☉ měla by poskytovat veškeré relevantní informace, a to bez nutnosti číst kompletní dokumentaci klinického hodnocení → samostatný dokument, který musí mít výpovědní hodnotu
- ☉ určena především pro příslušné státní orgány a notifikované osoby
- ☉ minimální obsah závěrečné zprávy zatím pouze v MEDDEV 2.7/1 rev. 4, app. A7
- ☉ obsah CER se bude lišit podle povahy a historie prostředku, který je předmětem hodnocení
- ☉ u všech implantabilních ZP a ZP tř. III výrobce musí podle čl. 32 vypracovat „souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci“ (SSCP) a předkládá jej notifikované osobě k validaci a vložení do Eudamedu (*MDCG 2019-9 „Summary of safety and clinical performance“*)

Závěrečná zpráva z klinického hodnocení v rámci životního cyklu ZP

-  nutná pravidelná aktualizace
-  obsahuje výsledky post-marketingového sledování (PMS + PMCF)
-  vazba na analýzu rizik
-  vazba na návod k použití
-  řízená dokumentace (verzování)

Klinické hodnocení – zvláštní případy

nařízení (EU) 2017/745, kapitola VI, čl. 61 odst. 9

klinické hodnocení se provede i u výrobků bez určeného léčebného účelu uvedených v příloze XVI; prokázání klinického přínosu se v těchto případech chápe jako požadavek na prokázání účinnosti daného prostředku; KH těchto výrobků jsou založena na údajích týkajících se bezpečnosti, údajů z PMS a PMCF, případně na údajích získaných ze specifické klinické zkoušky

nařízení (EU) 2017/745, kapitola VI, čl. 61 odst. 10

pokud není prokázání shody s obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost vycházející z klinických údajů považováno za vhodné, je možné prokázat shodu na základě výsledků řízení rizik a při zvážení specifik interakce mezi prostředkem a lidským tělem, určené klinické funkce a tvrzení výrobce; nutné náležité odůvodnění, které je součástí technické dokumentace; není možné aplikovat na prostředky implantabilní a třídy III

klinické hodnocení – shrnutí

před uvedením na trh (pre-market)

- 👁 splnění základních požadavků
- 👁 potvrzení účinnosti dle určeného účelu za normálních podmínek použití, tj. klinické účinnosti
- 👁 minimalizace známých a předvídatelných rizik
- 👁 podložení všech tvrzení důkazy

po uvedení na trh (post-market)

- 👁 výrobce musí zavést a udržovat plány dozoru v rámci svého QMS
- 👁 ověření zbytkového rizika, použití v běžné klinické praxi může poukázat na "nová" rizika
- 👁 pravidelná kontrola bezpečnosti a účinnosti
- 👁 hodnocení poměru přínos/rizika

Rovnocennost

nařízení (EU) 2017/745, příloha XIV bod 3

„Klinické hodnocení může být založeno na klinických údajích týkajících se prostředku, pouze pokud u něho lze prokázat rovnocennost s dotčeným prostředkem. Při prokazování rovnocennosti se zohlední tyto technické, biologické a klinické vlastnosti...

...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. Musí být jasně doloženo, že výrobci mají v rámci odůvodnění proklamované rovnocennosti dostatečnou míru přístupu k údajům o prostředcích, ve vztahu k nimž rovnocennost proklamují. “

Rovnocennost

nařízení (EU) 2017/745, příloha XIV bod 3

- 👁 **Technické:** 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
- 👁 **Biologické:** 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
- 👁 **Klinické:** 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; má podobného uživatele; má podobnou relevantní kritickou účinnost s ohledem na očekávaný klinický účinek pro konkrétní určený účel

Rovnocennost

Základní principy rovnocennosti

implantabilní prostředky a prostředky tř. III stejného výrobce

- rovnocenný prostředek je již na trhu, nese platné označení CE podle MDR nebo směrnic 93/42/EHS, 90/385/EHS, pravidelně aktualizované klinické hodnocení je podmínkou

implantabilní prostředky a prostředky tř. III jiného výrobce

- rovnocenný prostředek nese označení CE podle MDR

prostředky tř. I, IIa a IIb neimplantabilní

- rovnocenný prostředek nese platné označení CE podle MDR nebo směrnic 93/42/EHS, 90/385/EHS, výjimečně může být rovnocennost prokázána s prostředkem bez CE za splnění požadavků MDR a potvrzení, že klinická data jsou aplikovatelná na evropskou populaci

Rovnocennost

Základní principy rovnocennosti

- 🕒 rovnocennost může být založena pouze na jednom prostředku
- 🕒 rovnocennost musí být prokázána ve všech třech oblastech současně (klinická, technická, biologická)
- 🕒 žádné klinicky významné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti
- 🕒 rozdíly je nutné popsat a vyhodnotit
- 🕒 výrobce by měl prověřit, zda „ekvivalentní“ prostředek nebyl vyroben za zvláštních podmínek zpracování (např. modifikace povrchu; proces, který mění vlastnosti materiálu), což by mohlo ovlivnit technické a biologické vlastnosti
- 🕒 pre-klinické testy
- 🕒 srovnávací tabulky, nákresy (míry, tvary, fyzikální hodnoty, atp.)
- 🕒 pokud je shodného terapeutického účinku dosaženo jiným způsobem, není možné takové prostředky považovat za rovnocenné

Zvláštní pozornost musí být věnována situacím:

- 🌀 identifikované rozdíly mají potenciální klinický dopad
- 🌀 citace neidentifikují použitý zdravotnický prostředek

Kdy není možné potvrdit rovnocennost:

- 🌀 prostředky deklarované jako alternativní terapie
 - prostředky jsou vyrobeny z různých materiálů, které přicházejí do kontaktu s tkáněmi (odlišná biologická odpověď, např. syntetický materiál / přírodní materiál)
 - rozdílná forma (např. granule / sítky / pěna)
 - rozdílný mechanismus účinku (např. zástava krvácení tlakem / podporou biologických mechanismů / s využitím léčivého přípravku)
 - rozdílné profily absorpce (vstřebatelný / nevstřebatelný)
 - rozdílný určený účel
- 🌀 klinická data jsou k dispozici pouze pro off-label použití

Rovnocenný zdravotnický prostředek

NENÍ PODOBNÝ ale téměř STEJNÝ zdravotnický prostředek

- 👁️ klinická + technická + biologická rovnocennost (ekvivalence)
- 👁️ musí existovat důkazy rovnocennosti
- 👁️ musí být identifikovány všechny rozdíly
- 👁️ vědecky podložená argumentace neexistence klinicky významné odlišnosti
- 👁️ průkaz rovnocennosti musí být obsažen ve zprávě z klinického hodnocení

MDCG 2020-5 Clinical Evaluation – Equivalence

Klinická zkouška v rámci klinického hodnocení

- 👁️ KZk je sběrem klinických dat (*fáze 1 klinického hodnocení*)
- 👁️ zpráva z KZk není zprávou z klinického hodnocení
- 👁️ zpráva z KZk podává informace o ukončené první fázi klinického hodnocení (sběru klinických dat)
- 👁️ obsahem zprávy z klinické zkoušky jsou „pouze“ informace týkající se zkoušení, zatímco ve zprávě z klinického hodnocení (CER) musejí být zhodnoceny veškeré faktory týkající se klinické účinnosti a bezpečnosti ve vazbě na preklinické testování, analýzu rizik a především zhodnocení poměru přínos/rizika pro pacienta o ostatní osoby
- 👁️ po ukončení KZk pokračuje proces klinického hodnocení zhodnocením dat, formulací závěrů a vypracováním CER

Identifikace potřeby klinické zkoušky

- 🌀 rozhodnutí musí být učiněno již v okamžiku tvorby plánu klinického hodnocení
- 🌀 k potřebě klinických zkoušek nutné přistupovat tak, že by v podstatě měly být provedeny vždy bez ohledu na rizikovou třídu (I, IIa, IIb a III)

(pokud nejsou k dispozici dostatečná klinická data, je povinná i pro rizikovou třídu I)
- 🌀 klinická data musí být v souladu se současnými znalostmi / stavem vědeckého poznání (state of the art)
 - být vědecky podložená
 - pokrývat všechny aspekty zamýšleného účelu (vč. populace – věk, diagnóza, zdravotní stav, současná terapie, kognitivní schopnosti, laik/profesionál...)
 - pokrývat všechny varianty prostředku – modely, velikosti, další variability určené výrobcem
- 🌀 pokud jsou identifikovány aspekty nepodložené klinickými daty, které nelze doplnit jiným způsobem, musí být za účelem jejich sběru naplánována a provedena klinická zkouška

Klinické zkoušky dle nařízení 2017/745

Klinické zkoušky podle **čl. 62**

- žádost o klinickou zkoušku se podává prostřednictvím elektronického systému dle čl. 73 (Eudamed)
- náležitosti definované v čl. 70 a příloze XV

Klinické zkoušky podle **čl. 74**

- oznámení zkoušky PMCF se podává prostřednictvím elektronického systému dle čl. 73 (Eudamed), náležitosti stanovené v čl. 74 odst. 1
- v případě rozšíření určeného účelu stejný postup jako u klinických zkoušek dle čl. 62

Klinické zkoušky podle **čl. 82** („jiné“ klinické zkoušky)

- podle zákona č. 375/2022 Sb. se podává ohlášení prostřednictvím Národního informačního systému zdravotnických prostředků (NISZP)
- náležitosti oznámení dle bodu 1, 2, 3 a 4.2 kapitoly II přílohy XV nařízení + dle požadavků zákona č. 375/2022 Sb.

Nařízení (EU) 2017/745

KAPITOLA VI

KLINICKÉ HODNOCENÍ A KLINICKÉ ZKOUŠKY

Článek 61

Klinické hodnocení

11. Klinické hodnocení a dokumentace k němu se aktualizují v průběhu životního cyklu dotčeného prostředku na základě **klinických údajů získaných při provádění plánu PMCF** výrobcem v souladu s přílohou XIV částí B a plánu sledování po uvedení na trh uvedeného v článku 84.

V případě **prostředků třídy III a implantabilních prostředků** se na základě těchto údajů nejméně jednou ročně aktualizuje zpráva o hodnocení následného klinického sledování po uvedení na trh a, je-li uveden, souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci podle článku 32.

Nařízení (EU) 2017/745

PŘÍLOHA III

TECHNICKÁ DOKUMENTACE TÝKAJÍCÍ SE SLEDOVÁNÍ PO UVEDENÍ NA TRH

Technická dokumentace týkající se sledování po uvedení na trh, kterou má vypracovat výrobce v souladu s články 83 až 86 musí být přeložena jasným, uspořádaným a jednoznačným způsobem umožňujícím snadné vyhledávání a obsahuje zejména prvky popsané v této příloze.

1. Plán sledování po uvedení na trh vypracovaný podle článku 84.

V plánu sledování po uvedení na trh výrobce prokáže, že splňuje povinnosti podle článku 83.

a) Plán sledování po uvedení na trh se týká shromažďování a využívání dostupných informací

b) Plán sledování po uvedení na trh musí obsahovat alespoň:

— **plán PMCF podle přílohy XIV části B nebo odůvodnění toho, proč následné klinické sledování po uvedení na trh není použitelné**

2. Pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti podle článku 86 a zpráva o sledování po uvedení na trh podle článku 85.

Nařízení (EU) 2017/745

KAPITOLA VII

SLEDOVÁNÍ PO UVEDENÍ NA TRH, VIGILANCE A DOZOR NAD TRHEM

ODDÍL 1

Sledování po uvedení na trh

Článek 83

Systém výrobce pro sledování po uvedení na trh

3. Údaje nashromážděné prostřednictvím systému výrobce pro sledování po uvedení na trh jsou využívány zejména pro účely

c) **aktualizace klinického hodnocení**

Článek 84

Plán sledování po uvedení na trh

Článek 85

Zpráva o sledování po uvedení na trh - zdravotnické prostředky třídy I

Článek 86

Pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti - zdravotnické prostředky třídy IIa, IIb, IIb implantabilní a III


Nařízení (EU) 2017/745

Článek 120

PŘECHODNÁ USTANOVENÍ

3. Odchylně od článku 5 tohoto nařízení může být prostředek třídy I podle směrnice 93/42/EHS, pro který bylo vypracováno prohlášení o shodě před 26. květnem 2021 a pro který postup posuzování shody podle tohoto nařízení vyžaduje zapojení oznámeného subjektu, nebo prostředek s certifikátem vydaným v souladu se směrnicí 90/385/EHS nebo směrnicí 93/42/EHS, který je platný na základě odstavce 2 tohoto článku, **uveden na trh nebo do provozu do 26. května 2024** pouze, pokud je ode dne 26. května 2021 i nadále v souladu s některou z uvedených směrnic a pokud nedošlo k podstatným změnám v konstrukci a určeném účelu prostředku. **Požadavky tohoto nařízení se však použijí, pokud jde o sledování po uvedení na trh, dozor nad trhem, vigilanci, a registraci hospodářských subjektů a prostředků, místo odpovídajících požadavků uvedených směrnic.**

Nařízení (EU) 2017/745 (příloha XIV část B)

 **Následným klinickým sledováním po uvedení na trh („PMCF“)** se rozumí nepřetržitý proces aktualizace klinického hodnocení uvedeného v článku 61 a v části A této přílohy a musí být součástí plánu výrobce pro sledování po uvedení na trh. Při provádění PMCF musí výrobce aktivně shromažďovat a vyhodnocovat klinické údaje vyplývající z vnitřního či vnějšího použití prostředku u lidí, a to v případě prostředku, který nese označení CE a je uveden na trh nebo do provozu v rámci svého určeného účelu, jak stanoví příslušný postup posuzování shody, s cílem potvrdit bezpečnost a účinnost během celé očekávané doby životnosti prostředku, zajistit nepřetržitou přijatelnost zjištěných rizik a odhalit na základě věcných důkazů nově vznikající rizika.

Plán PMCF dle nařízení EU 2017/745 Příloha XIV, Část B, bod 6.2

Plán PMCF musí zahrnovat alespoň:

- a) **obecné metody a postupy PMCF**, které mají být použity, jako je shromažďování získaných klinických zkušeností, zpětná vazba od uživatelů, vyhledávání v odborné literatuře a jiných zdrojích klinických údajů;
- b) **specifické metody a postupy PMCF**, které mají být použity, například hodnocení vhodných rejstříků nebo studií souvisejících s PMCF;
- c) **odůvodnění vhodnosti metod** a postupů uvedených v písmenech a) a b);
- d) **odkaz na příslušné části zprávy o klinickém hodnocení** podle bodu 4 této přílohy a **na řízení rizik** podle přílohy I bodu 3;
- e) **konkrétní cíle**, na které se má PMCF zaměřit;
- f) **hodnocení klinických údajů** týkajících se rovnocenných nebo podobných prostředků;
- g) odkaz na jakékoli relevantní společné specifikace, harmonizované normy, jsou-li používány výrobcem, a na relevantní pokyny ohledně PMCF;
- h) **podrobný a náležitě zdůvodněný harmonogram činností v rámci PMCF** (například analýza údajů z PMCF a podávání zpráv), které má výrobce uskutečnit.

Plán klinického hodnocení / aktualizace klinického hodnocení / PSUR

Nařízení (EU) 2017/745, kapitola VII, oddíl PMS, čl. 85 a 86

Klinické hodnocení je aktivně aktualizováno:

- ☉ pokud výrobce obdrží nové informace z PMS, které mají potenciál se změnit dosavadní závěry KH

V případě, že takové informace výrobce neobdrží, pak aktualizuje:




- ☉ u prostředků třídy I pravidelně dle plánu PMS; vypracují zprávu o sledování po uvedení na trh; zpráva se podle potřeby aktualizuje a na požádání zpřístupní příslušnému orgánu
- ☉ u prostředků třídy IIa pravidelně podle potřeby a nejméně jednou za dva roky; vypracují pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti, součástí technické dokumentace
- ☉ u prostředků třídy IIb a III pravidelně, alespoň jednou ročně, vypracují pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti, součástí technické dokumentace, u prostředků třídy III a implantabilních navíc výrobce tuto zprávu předkládá příslušnému oznámenému subjektu

**Plán PMCF dle
MDCG 2020-7 Post-market clinical follow-up (PMCF)
Plan Template**

**Zpráva o hodnocení PMCF dle
MDCG 2020-8 Post-market clinical follow-up (PMCF)
Evaluation Report Template**

Sběr dat

Způsob sběru klinických dat po uvedení na trh musí být zvolen v závislosti na typu a množství dat, které je potřeba doplnit, aby mohla být potvrzena bezpečnost a účinnost prostředku z dlouhodobého hlediska při rozšířeném použití v běžné praxi.

-  post-marketingové klinické zkušenosti
-  post-marketingové klinické zkoušky (čl. 74 MDR)
-  rešerše (hodnocený prostředek, rovnocenný prostředek, generické prostředky)

- 👁 **Klinická zkouška** – systematické zkoušení na jednom nebo více lidských subjektech prováděné s cílem posoudit bezpečnost nebo účinnost zdravotnického prostředku

- 👁 **PMCF zkouška** – zkouška provedená se zdravotnickým prostředkem označeným CE, jejímž cílem je získání odpovědi na specifické otázky týkající se klinické bezpečnosti nebo účinnosti zdravotnického prostředku, který je používán **v souladu se schváleným určeným účelem**
 - provádí se v rámci následného klinického sledování po uvedení prostředku na trh, tzn. jde o pokračování procesu klinického hodnocení
 - ➡ **zadavatelem je VŽDY výrobce zkoušeného prostředku**

Kdy plánovat PMCF zkoušku?

- ☉ prostředek uvedený na trh je inovativní (konstrukce, materiál, mechanismus účinku, technologie atp.)
- ☉ vysoce rizikový prostředek – design, anatomické místo použití, cílová populace (např. pediatrie, geriatric), závažnost onemocnění
- ☉ problematické zobecnění výsledků klinické zkoušky (možná rizika plynoucí z plošného použití)
- ☉ různorodost populace (geografická, věková, laický uživatel, zvyklosti)
- ☉ otázky stran dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti
- ☉ rizika zjištěná z literatury nebo jiných zdrojů dat týkající se generických prostředků
- ☉ **pre-marketingové klinické hodnocení bylo založeno pouze na rovnocennosti („legacy devices“ – zejména pozor na požadavky v případě ZP implantabilních a tř. III)**

Nařízení (EU) 2017/745

Článek 74

Klinické zkoušky týkající se prostředků, na kterých je umístěno označení CE

1. Pokud má být provedena klinická zkouška, jejímž cílem je v rozsahu jeho určeného účelu posoudit prostředek, na kterém již je v souladu s čl. 20 odst. 1 umístěno označení CE, (dále jen „zkouška PMCF“) a pokud by tato zkouška zahrnovala vystavení subjektů jiným postupům, než jaké se provádějí za běžných podmínek použití prostředku, a tyto dodatečné postupy jsou invazivní či zatěžující, oznámí zadavatel tuto skutečnost dotčeným členským státům nejpozději 30 dnů před zahájením zkoušky prostřednictvím elektronického systému uvedeného v článku 73. Jako součást oznámení přiloží zadavatel dokumentaci uvedenou v příloze XV kapitole II. Na zkoušky PMCF se použijí ustanovení čl. 62 odst. 4 písm. b) až k) a písm. m), článků 75, 76 a 77 a čl. 80 odst. 5 a 6 a příslušná ustanovení přílohy XV.
2. Pokud má být provedena klinická zkouška, jejímž cílem je mimo rozsah jeho určeného účelu posoudit prostředek, na kterém již je v souladu s čl. 20 odst. 1 umístěno označení CE, použijí se články 62 až 81.

Invazivní a ztěžující postupy při klinických zkouškách podle čl. 74 odst. 1

- MDCG 2021-6 Questions & Answers regarding clinical investigation

- ☞ postupy, které jsou invazivní, zahrnují (mimo jiné) proniknutí do těla tělesným povrchem, včetně sliznic tělních otvorů, nebo proniknutí tělním otvorem
- ☞ postupy, které jsou ztěžující, mohou zahrnovat celou řadu různých zákroků
 - 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 takovouto zátěž

Jiné, zatěžující či dodatečné postupy – příklady

- ☉ Randomizace, použití placeba
- ☉ Dodatečná návštěva subjektu oproti standardním postupům
- ☉ Dodatečné diagnostické vyšetření – zahrnuje i laboratorní vyšetření, které vyžaduje dodatečný odběr vzorku
- ☉ Dodatečné léčebné procedury
- ☉ Léčebné procedury odchylné od běžných standardů

PMCF dle čl. 74 odst. 1 MDR

- ☞ aplikují se požadavky čl. 62 odst. 4 písm. b) až k) a písm. m:
 - souhlasné stanovisko etické komise,
 - zadavatel nebo jeho zmocněnec jsou usazeni v Unii,
 - zranitelné skupiny obyvatelstva jsou náležitě chráněny (čl. 64 – 68),
 - akceptovatelný poměr riziko/přínos,
 - informovaný souhlas / zákonně ustanovený zástupce,
 - práva subjektu na tělesnou a duševní integritu, na soukromí a na ochranu údajů,
 - design maximálně zaměřen na pohodlí a bezpečnost subjektů + vše vymezeno v plánu klinické zkoušky,
 - zdravotní péče poskytovaná řádně kvalifikovaným lékařem,
 - subjekt není vystaven nepatřičnému vlivu s cílem dosáhnout jeho účasti na klinické zkoušce,
 - požadavky na dokumentaci uvedené v příloze XV
- ☞ čl.75 (podstatné změny KZ), 76 (oznamování ukončení KZ, zpráva), 77 (kompetence příslušné autority) a čl. 80 odst. 5 (vigilance)

Design PMCF klinických zkoušek

- 👁️ následné sledování pacientů účastnících se pre-marketingové klinické zkoušky
- 👁️ post-marketingová klinická zkouška (s terapeutickou intervencí)
 - prospektivní, kontrolovaná (randomizované/nerandomizované, zaslepené/otevřené)
- 👁️ observační studie (bez terapeutické intervence)
 - kohortová studie (prospektivní)
 - registr zdravotnického prostředku
 - retrospektivní studie
 - případové studie (case studies)

Použití hodnoceného prostředku musí vždy být v souladu s určeným účelem!

PMCF studie musejí být plánované, monitorované, musejí mít přesně definované požadavky, sledovaný cíl a design přizpůsobený cílům

Plán PMCF zkoušky

- 👁️ popis designu zkoušky a zvolené metodologie
- 👁️ populace (musí odpovídat určenému účelu schválenému v rámci posouzení shody)
- 👁️ kritéria zahrnutí/vyloučení subjektu do zkoušky
- 👁️ odůvodnění zvoleného designu zkoušky a volby kontrolní skupiny (je-li studie randomizovaná)
- 👁️ výběr center a zkoušejících
- 👁️ cíle
- 👁️ počet zúčastněných subjektů
- 👁️ informace, které se budou shromažďovat (konkrétní klinická data)
- 👁️ plán analýzy dat, průběžné zprávy, kritéria předčasného ukončení studie
- 👁️ etické úvahy – Helsinská deklarace, souhlas etické komise

Kdy a jak podávat SÚKL oznámení PMCF zkoušky

- 🕒 Zadavatel oznámí tuto skutečnost nejpozději 30 před zahájením zkoušky
- 🕒 Podávat prostřednictvím registru zdravotnických prostředků (RZPRO)
- 🕒 V RZPRO ve formuláři žádosti vybrat a zaškrtnout kolonku KZ dle legislativy 74/1
- 🕒 Dokumentace při podání oznámení dle čl.74 odst.1 v rozsahu dle přílohy XV kapitoly II MDR + souhlasné stanovisko etické komise
- 🕒 V případě podstatné změny u PMCF zkoušky je nutné postupovat dle čl. 75 MDR a tuto skutečnost oznámit Ústavu
- 🕒 Náhrady výdajů za provedení odborných úkonů u PMCF zkoušky – odborné úkony spojené s posouzením klinické zkoušky týkající se prostředků, na kterých je umístěno označení CE jsou zpoplatněny dle § 66 odst. 2 písm. f) zákona č. 89/2021 Sb.; pokyn SÚKL: UST 29

Kroky Ústavu po obdržení oznámení klinické zkoušky PMCF prostřednictvím RZPRO

- ☉ Posouzení zda KZ splňuje podmínky stanovené v čl. 62 odst. 4 písm. b) až k) a písm. m) MDR a příslušných ustanovení přílohy XV MDR – odborný přezkum
- ☉ Pokud je KZ v pořádku Ústav o této skutečnosti oznamovatele informuje vydáním Sdělení o posouzení klinické zkoušky PMCF
- ☉ Pokud oznámení vykazuje nedostatky, Ústav informuje oznamovatele o skutečnostech, pro které je daná klinická zkouška v rozporu s požadavky MDR a neměla by být provedena; zároveň si Ústav vyžádá stanovisko od zadavatele, případně opravu identifikovaných nedostatků

Zaznamenávání a ohlašování nepříznivých událostí, ke kterým dojde během klinických zkoušek

- ☞ v případě klinických zkoušek PMCF uvedených v čl. 74 odst. 1 MDR se namísto požadavků uvedených v čl. 80 týkajících se zaznamenávání a oznamování nepříznivých událostí, ke kterým došlo v rámci klinických zkoušek, **použijí ustanovení týkající se vigilance** obsažená v člancích 87 až 90 a v aktech přijatých podle článku 91
- ☞ v případě klinických zkoušek PMCF, kdy je ZP zkoušen v rámci schváleného určeného použití se sleduje výskyt nežádoucích příhod, které vyhodnocuje výrobce ZP; Ústavu se ohlašují pouze závažné nežádoucí příhody a stanovená nápravná opatření v terénu

ZP – zdravotnický prostředek

IVD – diagnostický zdravotnický prostředek in vitro

ER – základní požadavek (*essential requirement*) – používá se ve vazbě na MDD

GSPR – základní požadavky na bezpečnost a účinnost (*general safety and performance requirements*) – používá se ve vazbě na MDR

KZk – klinická zkouška

KH – klinické hodnocení

PMCF – následné klinické sledování po uvedení na trh (*post-marketing clinical follow-up*)

PMS – sledování po uvedení na trh (*post-marketing surveillance*)

CER – zpráva z klinického hodnocení (*Clinical Evaluation Report*)

CEAR – zpráva z přezkumu klinického hodnocení (*Clinical Evaluation Assessment Report*)

SSCP – souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci (*Summary of Safety and Clinical Performance*)

PSUR – pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti (*Periodic Safety Update Report*)

QMS – systém managementu kvality (*quality management system*)

MDR – nařízení (EU) 2017/745 o zdravotnických prostředcích (*medical device regulation*)

MDD – směrnice 93/42/EHS o zdravotnických prostředcích (*medical device directive*)

MDCG – koordinační skupina pro zdravotnické prostředky (*Medical Device Coordination Group*)

EUDAMED – evropská databáze zdravotnických prostředků

ISZP – informační systém zdravotnických prostředků

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.



Děkuji 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