Mit kell tartalmaznia a klinikai értékelésnek az MDR szerint ?

- a klinikai értékelés koncepciója
- klinikai vizsgálatok célja és tervezése
- tartalmi és formai elemek

Dr Tóth E Béla
Debreceni Egyetem, GYTK
Gyógyszerfelügyelet és Gyógyszergazdálkodási Tanszék

MDR = Advanced in Solutions

- **REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC**

➢ Koncepció

- klinikai értékelésre vonatkozóan
- klinikai vizsgálatok tekintetében
- hiányosságok (gap analysis) kérdéseivel kiegészítve

➢ Elvárás / előírás

- A post-marketing utánkövetési időszakra (PMCF= post-market clinical follow-up)
- Időszakos biztonsági jelentésekre (PSUR= periodic safety update reports)
- Transzparenciára (EUDAMED=EU Database for Medical Devices, UDI eszközazonosító rendszer)

➢ Új definiciók/ „újrapozicionálás”

- a klinikai adatok jellegére, azok forrására és minőségére vonatkozóan

PIP BREAST IMPLANT SCANDAL: TRIGGERED CHANGE

In a June 20, 2014 press release, the European Commission stated, "The PIP scandal made it clear that immediate improvements in the oversight of medical devices were needed."

More ongoing clinical evidence and transparency may work to rebuild physician and patient trust in a system that is in place to safeguard consumers of medical devices.

"One of the key objectives of the new MDR is to ensure a consistently high level of health and safety protection for EU citizens using these products." (Clemens, 2017)

Poly Implant Prothese (PIP)

1991: PIP launched by Jean-Claude Mas
1992: (FDA) calls for voluntary moratorium
1994: PIP sells hydrogel implants
1996: PIP begins selling saline-filled implants
1997: PIP authorized to produce medical-grade silicone implants
2000: FDA refuses to approve PIP's saline-filled implants and warns about deviations from "good manufacturing practices" found at the PIP plant.
2001: PIP starts using unapproved, ("in-house" formula) industrial-grade silicone 2003: The first signs of legal problems and financial losses can be traced by regulatory filings
2009: reporting abnormally high rupture rates
2010: PIP was placed into liquidation
2011: The French government recommended that 30,000 women seek removal of the implants as a precaution
2012: Jean-Claude Mas, the founder of Poly Implant Prothese is arrested as France

Posted by Toni Hegyi on Mon, Aug 26, 2019

MDR

MDR VI. fejezet,61. cikk. XIV. Melléklet A. Rész.

KLINIKAI ÉRTÉKELÉS

A műszaki dokumentáció része. Minden eszközre kötelező. A klinikai értékelés eredményeit és az annak alapjául szolgáló klinikai bizonyítékokat klinikai értékelési jelentésben kell dokumentálni, amelynek alá kell támasztania az eszköz megfelelőségértékelését a biztonságosságra és a teljesítőképességre vonatkozó általános követelmények tekintetében.

A klinikai értékelés célja

MDR VI. fejezet, XIV. A. Melléklet (KLINIKAI ÉRTÉKELÉS)

*Gyártói felelősség

- **Igazolni*:**
  - *az eszköz rendeltetésszerű* használat esetén **megfelel** a **biztonságosságra** és **teljesítőképességre** vonatkozó releváns általános követelményekben meghatározottaknak*
- **Értékelni*:**
  - a klinikai bizonyítékokat, vizsgálatok eredményeit
  - nem klinikai vizsgálati módszerekből és egyéb releváns dokumentációból származó adatokat
  - a nemkívánatos (mellék)hatások jellegét, gyakoriságát és ezek alapján
  - az előny-kockázat arány elfogadhatóságát

A klinikai értékelés adatai

MDR VI. fejezet, XIV. A. Melléklet (KLINIKAI ÉRTÉKELÉS)

*Gyártói felelősség

A klinikai adatok
gyűjtésére és elemzésére szolgáló
eljárás
a biztonságossággal és teljesítő képességgel
kapcsolatban – naprakészen !

Klinikai bizonyíték
klinikai adatok

Klinikai bizonyíték
Klinikai vizsgálat

Klinikai bizonyíték
irodalmi adat

Klinikai bizonyíték
PMS/PMCF adatok

A klinikai értékelési terv

MDR VI. fejezet, XIV. A. Melléklet (KLINIKAI ÉRTÉKELÉS)

Eszközre vonatkozó követelmények:

- biztonságosság és teljesítőképesség
- eszköz rendeltetésének meghatározása
- célcsoportok és indikációk azonosítása
- kockázat kezelési módszerek
- klinikai **fejlesztési terv** folyamata
- klinikai **nyomonkövetési** terv (PMS/PMCF)

A betegek szempontjából:

- Klinikai előnyök részletes leírása
- Indikációk és ellenjavallatok
- klinikai biztonságosság szempontjai
- **előny-kockázat** arány kérdései
- mellékhatások meghatározása

A klinikai értékelés folyamata

MDR VI. fejezet, XIV. A. Melléklet (KLINIKAI ÉRTÉKELÉS)

Eszköz rendeltetésére vonatkozó

A. **Szakirodalom** alapján
   - rendelkezésre álló klinikai adatok
   - klinikai bizonyítékok hiányosságai

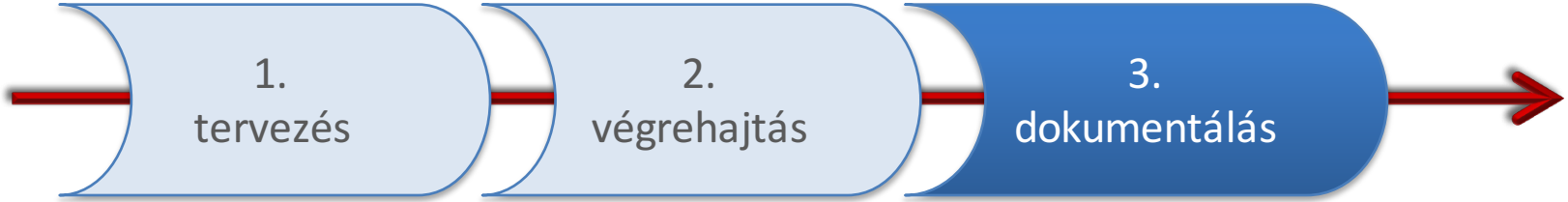
B. Új **vizsgálatok** adatai alapján
   - előállítása
   - integrálása

A klinikai vizsgálatok adatai:

- releváns klinikai adatok értékelése
- klinikai teljesítőképesség
- előny-kockázat arány kérdései
- mellékhatások meghatározása
- részletes és objektív elemzésen keresztül

A klinikai értékelés folyamata

MDR VI. fejezet, XIV. A. Melléklet (KLINIKAI ÉRTÉKELÉS)



Eszköz nem-klinikai adatai

- vizsgálati módszerek
- rendelkezésre álló nem-klinikai adatok
- egyéb releváns dokumentáció

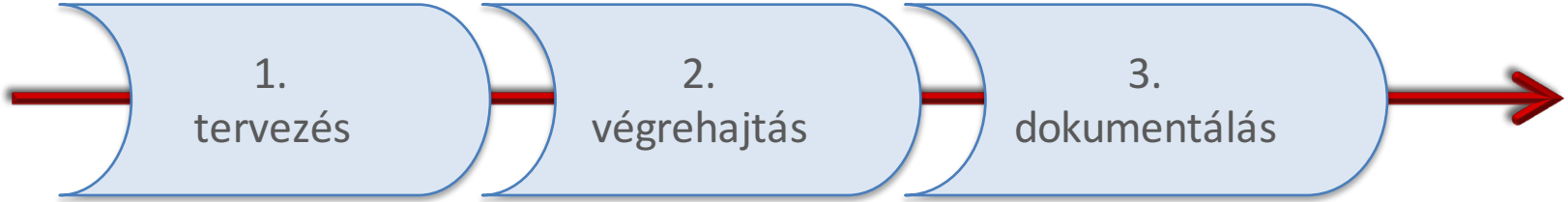
Klinikai és vizsgálati adatok

- releváns (gyűjtött) klinikai adatok
- klinikai bizonyítékok,
- klinikai vizsgálatok

A biztonságosságra és a teljesítőképességre vonatkozó
általános követelményeknek való **megfelelés igazolása**

A klinikai értékelés folyamata

MDR VI. fejezet, XIV. A. Melléklet (KLINIKAI ÉRTÉKELÉS)



Eszköz nem-klinikai adatai

- vizsgálati módszerek
- rendelkezésre álló nem-klinikai adatok
- egyéb releváns dokumentáció

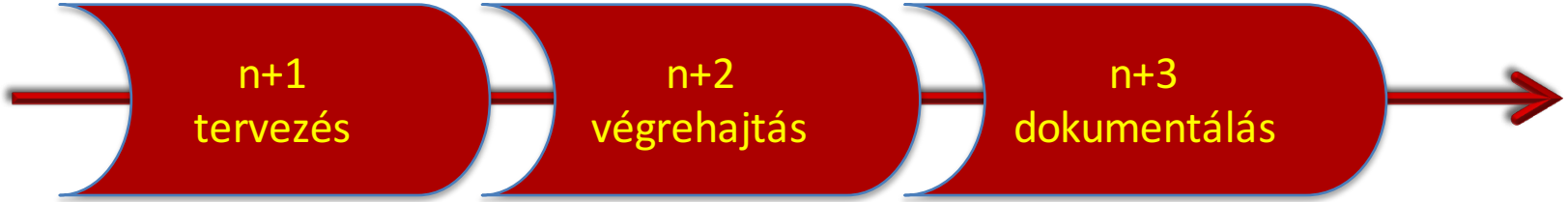
Klinikai és vizsgálati adatok

- releváns (gyűjtött) klinikai adatok
- klinikai bizonyítékok,
- klinikai vizsgálatok

A biztonságosságra és a teljesítőképességre vonatkozó
általános követelményeknek való **megfelelés igazolása**

A klinikai értékelés folyamata

MDR VI. fejezet, XIV. A. Melléklet (KLINIKAI ÉRTÉKELÉS)



Klinikai értékelés

egy adott eszközzel kapcsolatos klinikai adatok

folyamatos előállítására

szervezett szisztematikus és tervezett eljárás

A biztonságosságra és a teljesítőképességre vonatkozó
általános követelményeknek való **megfelelés igazolása**

A klinikai értékelési jelentés

MDR VI. fejezet, XIV. A. Melléklet (KLINIKAI ÉRTÉKELÉS)

Klinikai értékelési jelentés ("Clinical Assessment Report")

- ✓ klinikai bizonyítékokat klinikai értékelési jelentésben kell **dokumentálni,**
- ✓ kedvező és kedvezőtlen adatok értékelése
- ✓ legyen részletes és **objektív**
- ✓ értékelnie kell az **összes releváns** klinikai adatot ami alkalmas az eszköz biztonságosságának és klinikai teljesítőképességének meghatározására
- ✓ terjedelme és mélysége arányos (az osztálybasorolással, a hordozott kockázatokkal, a rendeltetésével)
- ✓ **egyenértékű más** eszköz adataival operálhat

A klinikai vizsgálat vs. alternatív út

MDR (2.cikk.48.pont)

Klinikai adat forrása lehet:

✓ - **saját klinikai** vizsgálat(ok) adatai,

vagy

✓ - az igazolhatóan **egyenértékű**, hasonló eszköznek a tudományos szakirodalomban közölt klinikai vizsgálat(ok) vagy az eszközről szóló egyéb tudományos szakirodalomban megjelent egyéb tanulmányok, vagy

✓ - az eszközzel igazolhatóan egyenértékű, hasonló eszközre vonatkozó szakmailag lektorált tudományos **szakirodalomban publikált** (vagy publikálatlan) jelentések,

vagy

✓ - a **forgalombahozatal utáni felügyeletből** (PMS), különösen a forgalombahozatal utáni klinikai nyomonkövetésből származó, releváns információ (PMS (post-market surveillance) ill. PMCF(post market clinical follow-up)

Az egyenértékűség kérdése…

A klinikai értékelés olyan eszközre vonatkozó klinikai adatokon is alapulhat, amelynek esetében az **egyenértékűség** igazolható:

Műszaki adatok és jellemzők

- Hasonló kialakítás, felhasználási feltételek hasonló műszaki előírások
- hasonló tulajdonságokkal bír (energiaintenzitás, szakítószilárdság, viszkozitás)
- hasonló működési elveken alapul,
- hasonló követelmények vonatkoznak rá kritikus teljesítőképesség tekintetében

+ Klinikai jellemzők

- ugyanazon klinikai állapot esetében, ugyanazon célból, hasonló súlyosságú és stádiumú betegség esetében kerül sor a test ugyanazon részén;
- ugyanazon típusú felhasználók, populáció használják
- az anatómiai jellemzők és a fiziológiai tulajdonságok tekintetében hasonló populációban;
- várt klinikai hatás vonatkozásában hasonló releváns kritikus teljesítőképességgel rendelkezik

+ Biológiai jellemzők

- ugyanazon anyagokat használja;
- ugyanazon emberi szövetekkel vagy testnedvekkel való, hasonló típusú és időtartamú érintkezés során…

MDR - Post-marketing

MDR VI. fejezet, XIV. Melléklet B. Rész

FORGALOMBA HOZATAL UTÁNI KLINIKAI NYOMONKÖVETÉS

„gyűjteni és értékelni kell a CE-jelöléssel ellátott és forgalomba hozott vagy használatba vett eszközök emberekben vagy embereken történő, a releváns megfelelőségértékelési eljárásban említett rendeltetés szerinti használatából származó klinikai adatokat hogy megerősítse az eszközök biztonságosságát és teljesítőképességét azok teljes várható élettartamán át”

Post-marketing klinikai nyomonkövetés

MDR VI. fejezet, XIV. B. Melléklet (FORGALOMBA HOZATAL UTÁNI KLINIKAI NYOMON KÖVETÉS)

*Gyártói felelősség

Klinikai nyomonkövetés célja (PMCF/PMS)

- A klinikai adatok **proaktív módon** történő gyűjtése és értékelése
- Várható **élettartamra vonatkozó biztonságosság** és teljesítőképesség
- Új mellékhatások és kontraindikációk regisztrálása
- **Kockázatelemzés** („signal detection", „RMP")
- Előny/kockázatok (R/B) arány
- **Nem megfelelő/ hibás használatból eredő kockázatok**
- A gyártó forgalombahozatal utáni felügyeleti tervén belül

Klinikai bizonyíték
PMCF adatok

Klinikai értékelés része

Post-marketing klinikai nyomonkövetés

MDR VI. fejezet, XIV. B. Melléklet (FORGALOMBA HOZATAL UTÁNI KLINIKAI NYOMON KÖVETÉS)

*Gyártói felelősség

Klinikai nyomonkövetési terv* részei:

- *Módszertan* az adatgyűjtésére és az értékelésére
  - Várható élettartamra vonatkozó biztonságosság és teljesítőképesség
  - Új és ismert mellékhatások követése
  - Kockázatelemzés (bizonyítékok alapján)
  - Előny/kockázat arány folyamatos értékelése
  - Nem megfelelő/ hibás használat lehetősége

Post-marketing klinikai nyomonkövetés

MDR VI. fejezet, XIV. B. Melléklet (FORGALOMBA HOZATAL UTÁNI KLINIKAI NYOMON KÖVETÉS)

*Gyártói felelősség

Klinikai nyomonkövetési terv* részei

- általános módszerek (pl. visszajelzése, irodalomfigyelés, stb)
- konkrét módszerek és eljárások
- módszertani indoklások
- kockázatkezelés
- célkitűzések
- hasonló eszközökhöz kapcsolódó klinikai adatok értékelése
- releváns egységes előírások, harmonizált szabványok követése
- tervezett PMCF/PMS tevékenységek és azok indoklása

Post-marketing feladatok

PMS* (Post-market surveillance)

Post-market surveillance system (PMS Plan)

- pontosított és új feladatokkal
- Folyamatos utánkövetés, trend reporting
- Kockázatelemzés és –menedzsment
- Folyamatos felülvizsgálat, javítás, ellenőrzés
- Éves összefoglaló jelentés

PSUR*

→ Class IIa.- kétévente; Class IIb., III. évente

Vigilancia*

- Jelentési kötelezettség (SI= serious incidents, FSCA=field safety corrective actions)

*Gyártói felelősség

MDR

MDR VI. fejezet, 62. XV. Melléklet 1. fejezet

KLINIKAI VIZSGÁLATOK

„A klinikai vizsgálatokat úgy kell megtervezni és végrehajtani, hogy megvalósuljon és minden más érdekkel szemben elsőbbséget élvezzen a klinikai vizsgálatban részt vevő személyek jogainak, biztonságának, méltóságának és jóllétének védelme, valamint hogy a vizsgálatokból származó klinikai adatok tudományosan érvényesek, megbízhatók és megalapozottak legyenek. „

Klinikai vizsgálatok

Célja:

- az eszköz megfelelőségének bizonyítása
- annak megállapítása és ellenőrzése, hogy az adott eszköz klinikai előnyei megfelelnek-e a gyártója által feltüntetetteknek
- az eszköz klinikai biztonságosságának megállapítása és ellenőrzése
- mellékhatás profil meghatározása
- előnyökhöz mérten elfogadható-e a kockázatot (R/B profile)

Klinikai vizsgálatok

1. Adminisztratív elemek
2. Tervezési elvek
3. Etikai-, biztonságossági- és megfelelőségi elvek
4. Dokumentációs követelmények

Megj.: Magyarországon: ~245 folyó orvostechnikai eszközzel végzett klinikai kutatás regisztrált (cca. 500 gyógyszerrel végzett kutatás folyik)

I. Klinikai vizsgálat - admin

- **Hatósági feladatok** (OGYEI Orvostechnikai Főosztály):
  - A klinikai vizsgálatot az MDR alapján kell végezni és végrehajtani, de tagállami szabályozás alatt
  - Klinikai vizsgálat engedélyezése – lehet tagállami, és ha több tagállam vesz részt benne, akkor az EU-n belül *koordinált engedélyezéssel* (hasonlóan az „RMS-CMS" eljárási rendhez)
  - Az *EU-n* belül a cél: harmonizált űrlapokkal és közös adatbázissal működhessen
  - Engedélyezés folyamata: Validálás – Értékelés - Engedélyezés

EUDAMED Az orvostechnikai eszközök „európai adatbankja”

- A tagállamok közötti együttműködés felülete és egyik eszköze
- Klinikai vizsgálatokra vonatkozó valamennyi kérelem
- A vizsgálatokkal kapcsolatos információk megosztása a tagállamok között
- Klinikai vizsgálati jelentést és annak összefoglalója
- Súlyos nemkívánatos események, és eszközhibák is
- Egyedi azonosító szám hozzárendelése az egyes klinikai vizsgálatokhoz

EUDAMED
EUROPEAN DATABANK ON MEDICAL DEVICES

Orvostechnikai eszközzel végzett

II. Klinikai vizsgálat - tervezése

➢ Módszertani rész

- tudományos és műszaki ismereteket tükröző, megfelelő vizsgálati terv
- megfelelően alkalmazott eljárások (az eszköz szempontjából)
- megfelelő „study design” (kutatási módszertan)
- megfelelő esetszám (kellő számú célfelhasználó)
- klinikai környezet (reprezentatív betegcsoport)
- megfelelő útmutatás a klinikai vizsgálati tervhez és a klinikai gyakorlathoz
- a biztonságosságra és a teljesítőképességre vonatkozó ismertekkel (IB)
  - ➢ összhangban a klinikai értékelési tervvel (MDR XIV. melléklet A. rész)

Orvostechnikai eszközzel végzett

II. Klinikai vizsgálat - protokoll

➢ Módszertani rész

- A biztonságosságra és a teljesítőképességre vonatkozó végpontokkal
- Elsődleges / Másodlagos végpontok
- Forrásadatok alapján elemezve
  - Orvosi megállapítás
  - Fizikális vizsgálat
  - Műszeres vizsgálat
  - Labor
  - Beteg kérdőív, Skálák, tesztek, QoL stb
  - Kezelőorvos, stb.

➢ összhangban a klinikai értékelési tervvel (MDR XIV. melléklet A. rész)

Orvostechnikai eszközzel végzett

III. Klinikai vizsgálat - etika

Etika, irányelvek és emberi jogok

- elsőbbséget élvezzen a klinikai vizsgálatban részt vevő személyek jogainak, biztonságának, méltóságának és jóllétének védelme
  - ✓ **Helsinki Nyilatkozat** (*2013 Fortaleza),*
  - ✓ **Helyes klinikai gyakorlat** az Orvostechnikai eszközök humánklinikai vizsgálatban GCP:ISO 14155:2011 szabvánnyal
  - ✓ Ne veszélyeztesse a vizsgálati alany, és más személy egészségi állapotát és biztonságát
  - ✓ Összhangban a klinikai értékelési tervvel (MDR XIV. melléklet A. rész)

III. Klinikai vizsgálat – GCP:ISO 14155:2011

Helyes Klinikai [kutatási] Gyakorlat

E nemzetközi szabvány az orvostechnikai eszközök biztonságosságának és teljesítőképességének a szabályozási célokból való megállapítása érdekében végzett humánklinikai vizsgálatok **tervezésére, lefolytatására, feljegyzésére és jelentésére vonatkozó** helyes klinikai gyakorlatra irányul.

Orvostechnikai eszközök humánklinikai vizsgálata: Helyes klinikai gyakorlat (ISO 14155:2011) MSZ EN ISO 14155:2011 Az érvényesség kezdete 2011-06-01

Orvostechnikai eszközzel végzett

III. Klinikai vizsgálat – GCP:ISO 14155:2011

Miért volt szükség erre ?

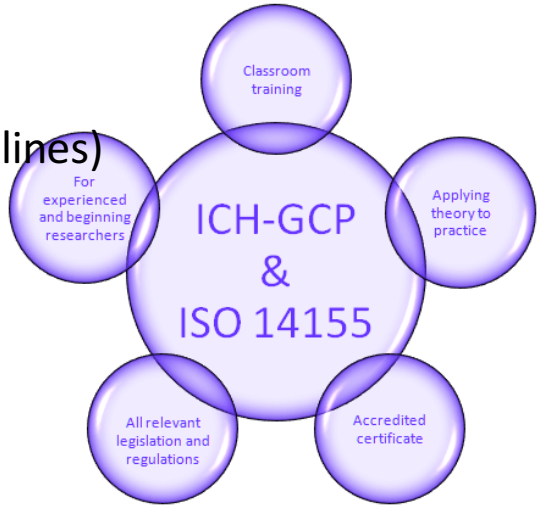
Minőségügyi harmonizációs okok

Megfelelő biztonságosság

Transzparencia és elfogadhatóság

III. Klinikai vizsgálat – GCP:ISO 14155:2011

Története:
ISO14155: 1996
ISO14155: 2003 - Part1, - Part2
ISO14155: 2009 (Revision only to annex)
ISO14155: 2011 (harmonized with ICH GCP and other global guidelines)



Helyes klinikai gyakorlat (ISO 14155:2011) dokumentumok

- Annex A Clinical investigation plan (CIP) (normative)
- Annex B Investigator's brochure (IB) (normative)
- Annex C Case report form (CRFs) (informative)
- Annex D Clinical investigation report (informative)
- Annex E Essential clinical investigation documents (informative)
- Annex F Adverse event categorization (informative)

III. Klinikai vizsgálat – Vizsgálatvezető

Vizsgálatvezető (vizsgáló) qualifikációja:

- a szükséges tudományos ismeretek és a betegellátásban szerzett tapasztalat alapján – a vizsgáló feladatkörének ellátására alkalmasként elismert foglalkozást gyakorol.
- megfelelő végzettséggel, képesítéssel, illetve tapasztalattal kell rendelkeznie

A vizsgálatvezető felelőssége:

A vizsgálatvezetőnek biztosítania kell, hogy az egyéni adatlapokon, továbbá valamennyi előírt jelentésben a megbízó számára jelentett adatok pontosak, teljesek, olvashatóak legyenek és az adatok jelentése időben megtörténjen.

III. Klinikai vizsgálat – Betegtájékoztatás

- **Betegtájékoztató**
- **Beleegyező nyilatkozat**
  - Pontos tartalmi megkötésekkel
  - átfogó, tömör, egyértelmű, releváns, és a vizsgálati alany, vagy törvényes képviselője számára is érthető
  - kockázatok és az okozott kellemetlenségek
  - a vizsgálati alany jogai és garanciái a védelmét illetően

- Egyéb a betegnek átadott dokumentum, kérdőívek előzetes etikai jóváhagyatása
  - Betegkártya
  - Betegnapló

Orvostechnikai eszközzel végzett

IV. Klinikai vizsgálat dokumentációja

➢ Vizsgálói kézikönyv (MDR Appx XV./2.2)

- vizsgáló részére összeállított ismertető – és annak frissítése a benyújtáskor rendelkezésre álló, a klinikai vizsgálatra szánt eszközzel kapcsolatos klinikai és nem klinikai információk
- Eszköz azonosítása, leírása, története, osztályba sorolása, stb
- Gyártói útmutató: üzembehelyezés, kezelés, karbantartás, higiénia, használat, tárolás stb.
- Korábbi vizsgálatokon és kísérleti adatokon alapuló, klinikai alkalmazás előtti értékelés (pl. *in vitro*, *ex vivo* vizsgálatok, állatkísérletek, validálás, szoftver, biokompatibilitás, stb.)

Orvostechnikai eszközzel végzett

IV. Klinikai vizsgálat dokumentációja

➢ Vizsgálói kézikönyv (MDR Appx XV./2.2)- folyt.

- meglévő klinikai adatok:
  - az eszköz és/vagy az azzal egyenértékű vagy ahhoz hasonló …
  - más releváns klinikai adatok ugyanazon gyártó ezzel egyenértékű vagy hasonló eszközeiről
- az előny-kockázat elemzés és a kockázatkezelés összefoglalása (ellenjavallatok, figyelmeztetések, stb.)
- releváns, a biztonságosságra és teljesítőképességre vonatkozó általános követelmények teljesítését részletező lista
- alkalmazott klinikai eljárások és diagnosztikai tesztek részletes leírása, (leírások, szabványok, stb.)

IV. Klinikai vizsgálat dokumentációja

➢ Engedélyezési dokumentáció (MDR Appx XV./2.1)

- Cím, status, megbízó, ref. klinikai értékelési terv, stb
- Eszköz rövid leírása, osztályba sorolása, azonosítása, stb
- Referencia, ha hatóanyaggal kombinált készítmény,
- Protokoll, design, végpontok, in/ex kritériumok
- Vizsgálóhely kiválasztási kritériumok
- gyártásáért felelős természetes vagy jogi személy nyilatkozata arról, hogy a szóban forgó eszköz megfelel a biztonságosságra és teljesítőképességre vonatkozó általános követelményeknek, kivéve a klinikai vizsgálat tárgyát képező szempontokat

  - ➢ összhangban a klinikai értékelési tervvel (MDR XIV. melléklet A. rész)

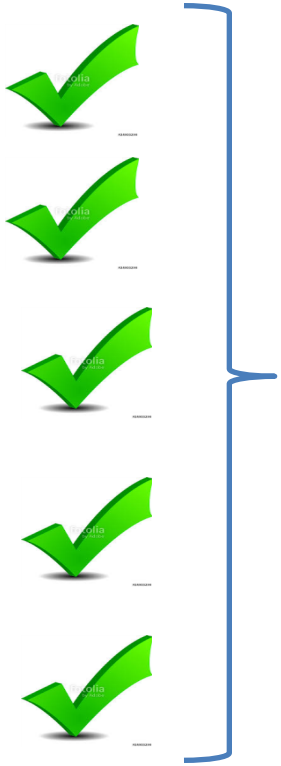
Evidence Based Medicine

Ahhoz, hogy a jól megfogalmazott klinikai kérdésekre kaphassunk egyszerű és a gyakorlatba jól implementálható válaszokat **statisztikailag tervezett és igazolt, tudományos igényű bizonyítékokra épülő, szisztematikus, interdiszciplináris módszerekkel kell vizsgálni.**

RCT: randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok megfelelő adatokkal és dokumentációval

MDR: a bizonyítékok alapján

- Tudományos ismeretek
- Klinikai kutatások eredményei
- Terápiás és prevenciós célok
- A betegek visszajelzései
- Szabályozás, engedélyezés



Első saját klinikai eredmények
+
PMS/PMCF tapasztalatok
+
További klinikai vizsgálatok

MDR és a tényleges gyakorlat

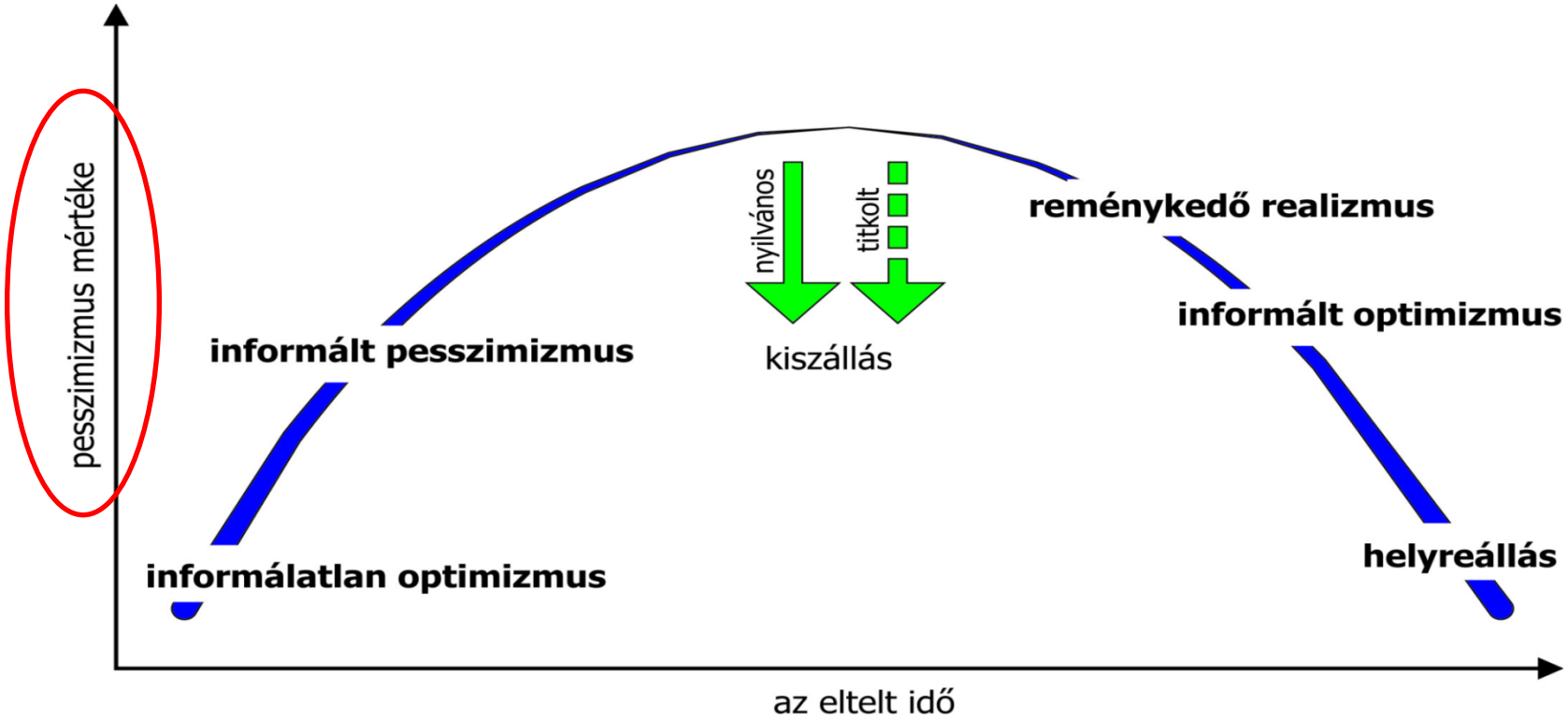
A folyamatos klinikai értékelés célja

Terápiás javaslatok/teljesítőképesség

- Indikációs területek
- Speciális populációk (pl. idősek)
- További kutatási fejlesztési tervek (MPCF)

Biztonságosság - Előny/kockázat arány

- Kontraindikációk,
- Mellékhatás profil
- Kockázatelemzés, és -kezelés
- Nem megfelelő rendellenes működés/használat megismerése
- Előnyök/ kockázatok folyamatos értékelése
- PMS felügyelet

MDR és a tényleges gyakorlat

A megfigyelt felhasználói reakciók és azok intenzitása