



Клиническая Оценка и Клинические Исследования в ЕС *общие требования*

Наталия Дейч

Директор по Регуляторным Вопросам и Качеству Регион Европа

Содержание

- Принципы рынка в ЕС
- Регуляторные требования к проведению Клинической Оценки и Клинических Исследований в ЕС
- Уведомления о Нежелательных Побочных Реакциях в процессе Клинических Исследований
- Требования к Клиническим Исследованиям на Национальном Уровне

ПРИНЦИПЫ РЫНКА ЕС

Единое Экономическое Пространство

преимущества:

- Свободное обращение товаров в ЕС
- Свободное перемещение населения и рабочей силы
- Свободная торговля услугами на всей территории ЕС
- Свобода перемещения капиталов

Улучшение динамики роста внутренних рынков ЕС

Директивы ЕС применимые к МИ

- 90/385/ЕЕС Директива по Активным Имплантируемым МИ (AIMD)
- 93/42/ЕС Директива по Медицинским Изделиям (MDD)
- 98/79/ЕС Директива по МИ для Диагностики Ин Витро
- 1999/5/ЕС Директива по Радио Телекоммуникационным Устройствам
- 2001/83/ЕС Директива по Лекарственным Средствам
- 2003/32/ЕС Директива по Тканям
- 2007/47/ЕС Поправки к MDD/AIMD
- И т.д.

Требования AIMD/MDD – Клиническая Оценка

Приложение 1, раздел 1 – Общие Требования:

“Подтверждение соответствия основным требованиям/the essential requirements должно включать клиническую оценку* выполненную в соответствии с Приложением 7 (AIMD) / Annex X (MDD)”

* Клиническую Оценку выполняет производитель

Клиническая Оценка и Жизненный Цикл Нового Медицинского Изделия

Производитель

Разработка
Продукта,
Клинические
Исследования
**Новых
Инновационных
Медицинских
Технологий**

Производитель

готовит
Техническое Досье
на продукт,
**включая
клиническую
оценку**

Орган по Оценке Соответствия (Notified Body)

Оценка
соответствия
требованиям
Директивы ЕС

Производитель

Вывод продукта
на рынок, **Сбор и
Анализ Пост
Маркетинговых
Клинических
Данных**

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЕС

Директивы ЕС, стандарты и руководства по проведению клинической оценки и клинических исследований медицинских изделий

- **Директивы ЕС:**
 - AIMD: Статья 10, Приложение 6, Приложение 7
 - MDD: Статья 15, Приложение VIII, Приложение X
- **EN ISO 14155: Клинические Исследования медицинских изделий на людях**
- **Руководства MEDDEV:**
 - 2.7.1 Клиническая Оценка
 - 2.7.2 Руководство для Компетентных Органов по оценке уведомлений о намерении проводить клиническое исследование
 - 2.7/3 Клинические Исследования: Оповещение о Серьезных Нежелательных Побочных Эффектах/SAE
 - 2.7/4 Руководство по Клиническим Исследованиям
 - 2.12/2 Клинические Исследования Post-Market
- **Национальное Законодательство**

Определения (из руководства Meddev)

Термин	Определение
Клиническая Оценка	Оценка или анализ клинических данных относящихся к медицинскому изделию, с целью проверки клинической безопасности и эффективности изделия при использовании согласно его назначению
Клинические Данные	Данные о безопасности и/или эффективности полученные при клиническом использовании изделия*
Клинические Исследования	Любое систематическое исследование в или на одном или более человеке, проведенное с целью оценки безопасности и/или эффективности медицинского изделия
Клиническое доказательство	Клинические данные и Отчет о клинической оценке относящиеся к медицинскому изделию

Требования AIMD/MDD – Клиническая Оценка

Приложение 1, раздел 1 – Общие Требования:

“Подтверждение соответствия основным требованиям/the essential requirements должно включать клиническую оценку* выполненную в соответствии с Приложением 7 (AIMD) / Annex X (MDD)”

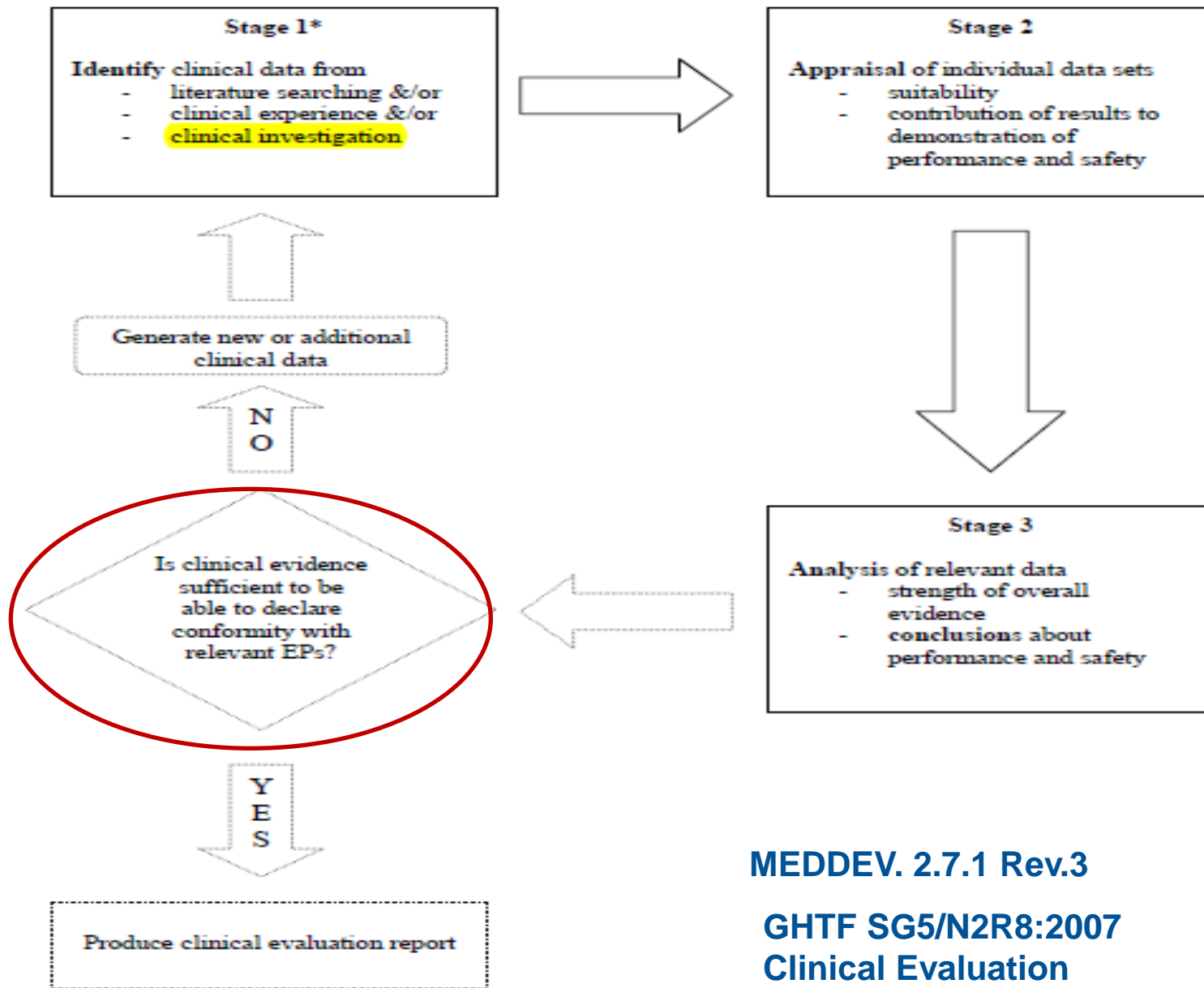
* Клиническую Оценку выполняет производитель

Требования AIMD/MDD – Клиническая Оценка

Ст. 1 Приложение 7 / Приложение X

- Подтверждение соответствия Обязательным Требованиям должно основываться на клинических данных
 - Соотношение клинический риск/польза должно быть приемлимым (acceptable)
- Клиническая оценка должна выполняться используя методологический подход
 - Критическая оценка научных литературных данных
 - ИЛИ критическая оценка результатов Клинических Исследований
 - ИЛИ оценка критическая оценка комбинации литературных данных и данных клинических исследований

Figure 1 Stages of a Clinical Evaluation



MEDDEV. 2.7.1 Rev.3

**GHTF SG5/N2R8:2007
Clinical Evaluation**

14 | MDI Confidential



Требования AIMD/MDD – Клиническая Оценка

Ст. 1 Приложение 7 / Приложение X

- Клинические Исследования необходимы для медицинских изделий класса III и имплантируемых, за исключением случаев когда производитель может обосновать достаточность уже существующих клинические данные
- Клиническая оценка должна быть задокументирована и включена в пакет технической документации/ссылки в технической документации
- Клиническая Оценка должна обновляться по мере поступление Пост Маркетинговых Данных → отсутствие необходимости в Пост Маркетинговых Клинических Исследованиях должно быть обосновано.
- Если клинические данные не нужны -> обоснование на основе риск менеджмента и механизма взаимодействия изделие/тело человека

AIMD/MDD концепция клинической оценки



Требования AIMD/MDD – Клинические Исследования

Статья 10 AIMD / Статья 15 MDD регулирует Клинические Исследования (КИ)

- В зависимости от требований национального законодательства Компетентные Органы либо уведомляются (notification), либо выдают разрешение
- Должны проводиться в соответствии с Приложением 7 (AIMD) / Приложением X (MDD)
- MS сообщает всем остальным MS и Комиссии ЕС об отказе в проведении КИ или приостановке вкл. обоснование
- Компетентные Органы уведомляются об окончании клинических исследований

Требования AIMD/MDD – Клинические Исследования

Требования Директивы применимы к Клиническим Исследованиям:

- Изделия **без CE-марка**
- Изделия с **CE-марк** но **новая область применения или заявленный эффект (напр. расширение популяции пациентов)** по сравнению с существующей маркировкой

Примечание: Специальная маркировка: “только для клинических исследований”

Требования AIMD/MDD – Клинические Исследования

Ст. 2 Приложение 7 / Приложение X

- Цель оценить безопасность и эффективность при заявленном применении
- Проводится в соответствии с Декларацией Хельсинки
- КИП разрабатывается с использованием последних технических и научных подходов
- Проводятся под ответственностью медицинского работника или уполномоченного квалифицированного лица
- Отчет подписанный исследователем содержит критическую оценку всех полученных данных
- **Все Серьезные Побочные Эффекты/SAE's должны немедленно заявляться в Компетентные Органы всех стран участника КИ**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Отчеты о побочных эффектах

- AIMD / MDD:

Все серьезные побочные эффекты должны быть задокументированы **немедленно заявлены** в **компетентные органы** Стран участвующих в клинических исследованиях

- Стандарты и Руководства:

- Meddev 2.7/3 – отчеты о SAE
- ISO 14155:2011

Определение SAE

- ISO 14155:2011 определение SAE:

Серьезный Побочный Эффект включает явления как связанные так и не связанные с самим изделием которые:

- a) Привели к смерти
- b) К серьезным нарушениям здоровья таким как:
 - 1) Опасное для жизни заболевание или увечье, или
 - 2) Постоянное расстройство соматического состояния или функций организма, или
 - 3) Помещение в стационар или длительная госпитализация, или
 - 4) Медицинское или хирургическое вмешательство во избежание развития опасного для жизни заболевания или увечья или постоянного расстройства соматического состояния или функций организма
- c) Привели к дистрессу зародыша, смерти зародыша или врожденной аномалии или пороку развития

Примечание: Плановая госпитализация по уже имеющимся заболеваниям или уже назначенным процедурам в рамках КИП, без серьезного вреда здоровью пациента не является SAE.

Определение Неисправности Изделия

- ISO 14155:2011 определение Неисправности Изделия:

Несоответствие медицинского изделия его заявленным характеристикам по идентификации, качеству, прочности, надежности, безопасности или эффективности.

Примечание: Неисправности изделия включают в себя технические сбои, ошибки и неверную маркировку

НАЦИОНАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К КЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ

- Директивы ЕС
 - Транспонирование на национальный уровень
 - 27 Стран (ЕС)
 - Исландия, Лихтенштейн, Норвегия, Швейцария (EFTA)
- Отличия в применении или в интерпретации требований на национальном уровне



Транспонирование на национальный уровень

Примеры:

- Бельгия и Голандия : 1:1 копия Директивы ЕС. Нет дополнительных требований к Клиническим Исследованиям НЕТ.
- Германия, Австрия, Франция, Финляндия, Португалия, Болгария: дополнительные требования к Пост Маркетинговым интервенционным КИ (нотификация/разрешение, оповещение о SAE)
 - Примечание: В Австрии также необходима нотификация для неинтервенционных исследований с использованием Активных Имплантируемых Медицинских Изделий

Как Проводить Клинические Исследования?

- EN ISO 14155-1:2009 *Клинические Исследования Медицинских Изделий на Человеке – Основные Требования Clinical* содержит детальное описание основных требования к клиническим исследованиям и
- EN ISO 14155-2:2009 *Клинические Исследования Медицинских Изделий на Человеке – План Клинического Исследования* содержит детальную информацию о процедурах и содержании плана клинических исследований.

EU GCP
Directive for Drugs

Revised MDD
& AIMDD

EU MEDDEV
guidelines

International
ICH – GCP
guidelines

ISO 14155

Japan GCPs

GHTF
guidelines

US FDA regulations

ISO 14155 учитывает международные требования и руководства, поэтому соответствие стандарту дает возможность международного признания клинических данных.

ВОПРОСЫ?