

MDCG 2021-6

(AB) 2017/745 sayılı Tüzük - Klinik araştırma ile ilgili Sorular & Cevaplar

Nisan 2021

Bu doküman, (AB) 2017/745 sayılı Tüzük'ün 103. maddesi ile kurulan Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu (MDCG) tarafından onaylanmıştır. MDCG, tüm üye devletlerin temsilcilerinden oluşur ve MDCG'ye bir Avrupa Komisyonu temsilcisi başkanlık eder.

Bu doküman bir Avrupa Komisyonu dokümanı değildir ve Avrupa Komisyonu'nun resmi görüşünü yansıtan bir doküman olarak kabul edilemez. Bu dokümanda ifade edilen herhangi bir görüş yasal olarak bağlayıcı değildir ve yalnızca Avrupa Birliği Adalet Divanı, Birlik hukukuna bağlayıcı yorumlar getirebilir.

İçindekiler

| | |
|---|----|
| Kısaltmalar..... | 4 |
| Giriş..... | 5 |
| Genel sorular..... | 5 |
| 1. 93/42/AET ve 90/385/AET Direktifleri ile karşılaştırıldığında, (AB) 2017/745 sayılı yeni Tüzük kapsamındaki klinik araştırmalarla ilgili genel farklılık ve gelişmeler nelerdir?..... | 5 |
| 2. Klinik araştırma nedir?..... | 5 |
| 3. Performans, klinik performans ve klinik fayda arasındaki fark nedir?..... | 6 |
| 4. Bir sponsor, araştırılan tıbbi cihazın uygunluk değerlendirme prosedürünü desteklemek için kullanılacak klinik verileri toplamak üzere bir klinik araştırma yürütmek amacıyla hangi mevzuat yolunu izlemelidir?..... | 6 |
| 5. Pilot klinik araştırma nedir?..... | 7 |
| 6. Bir sponsor, (AB) 2017/745 sayılı Tüzük (MDR) uyarınca pilot evredeki (yani insandaki ilk, erken fizibilite) bir klinik araştırmayı yürütmek için hangi resmi prosedürü izlemelidir?..... | 7 |
| 7. CE işaretli bir tıbbi cihazın bir klinik araştırmada daha ileri seviyede araştırılması planlanmaktadır – bir sponsor söz konusu klinik araştırma için resmi prosedürü nasıl belirler?8 | |
| 8. Sponsor, bir tıbbi cihazın klinik araştırmada planlanan kullanımının kullanım amacı kapsamında olup olmadığını nasıl değerlendirebilir?..... | 9 |
| 9. Neler külfetli veya invazif olarak kabul edilir?..... | 9 |
| 10. Bir klinik araştırma için doğru olan yasal yolu belirlemekten kim sorumludur?..... | 10 |
| 11. Klinik araştırmalar için güvenilirlik raporlama gereklilikleri nelerdir?..... | 10 |
| 12. (AB) 2017/745 sayılı Tüzüğün Ek XVI'sında yer alan tıbbi amaçlı olmayan cihazların imalatçısı klinik araştırma yürütmek zorunda mıdır?..... | 11 |
| 13. İsmarlama imal edilen cihazların veya sağlık kuruluşları bünyesinde (in-house) imal edilmiş cihazların klinik araştırmaları için hangi prosedür uygulanır?..... | 11 |
| 14. (AB) 2017/745 sayılı Tüzüğün madde 78'i uyarınca koordineli değerlendirme prosedürleri mevcut mudur?..... | 11 |
| Klinik araştırmalardaki değişiklikler..... | 11 |
| 15. Önemli bir değişiklik nasıl tanımlanır?..... | 11 |
| 16. Bir sponsor önemli bir değişiklik bildirimini ne zaman sunabilir?..... | 12 |
| 17. Araştırma amaçlı tıbbi cihazda yapılan bir değişiklik, klinik araştırmada önemli bir değişiklik olarak mı değerlendirilir yoksa bu durum yeni bir klinik araştırmanın sunulmasına mı neden olur?..... | 12 |

18. MDR madde 75'e göre, bir sponsorun bir klinik araştırmaya önemli olan değişiklikler getirmek istemesi halinde, sponsorun AB üyesi ülkeyi 'bir hafta' içinde bilgilendirmesi gerekmektedir. Bu "bir hafta" hangi aşamada başlar?.....12
19. Sponsor, önemli değişikliği AB üyesi ülkeye bildirim tarihinden 38 gün sonra uygulamaya başlayabilir mi?.....13
20. Önemli olmayan değişiklikler için hangi bildirim gereklilikleri uygulanır?13
- Klinik araştırmalar için zaman çizelgesi hususları.....13
21. Klinik araştırmanın başlangıcı olarak hangi tarih kabul edilir?13
22. Klinik araştırmanın sonlanım tarihi olarak hangi tarih kabul edilir?14
23. Sponsor, klinik araştırma bir veya daha fazla AB üyesi ülkede sonuçlandığında veya tüm klinik araştırma küresel olarak tamamlandığında klinik araştırmanın sonlandığını bildirmek zorunda mıdır?14
24. Sponsor sonuçların bir özetini ne zaman sunmalıdır?.....14
- Klinik araştırma raporları.....15
25. Klinik araştırma raporunun içeriği ne olmalıdır?.....15
- Geçiş dönemine yönelik düzenlemeler16
26. Eudamed'deki klinik araştırma modülü Mayıs 2021'e kadar hazır olmayacak, sponsor, Eudamed'de bu işlevsellik olmadan Tüzüğü nasıl takip edebilir?.....16
27. (AB) 2017/745 sayılı Tüzüğün yürürlük tarihinden önce başlayan klinik araştırmalara ne olacak?.....16
28. Bir klinik araştırmanın; 90/385/AET sayılı Direktifin madde 10'u veya 93/42/AET sayılı Direktifin madde 15'i uyarınca yürütölmeye ne zaman başladığı kabul edilir – MDR madde 120(11) nasıl yorumlanmalıdır?.....17
- Ek I: MDR kapsamında klinik araştırma- resmi prosedür.....18
- Ek II: Önemli olarak yorumlanabilecek kapsamlı olmayan değişikliklerin listesi19

Kısaltmalar

| | |
|------|--|
| CE | Avrupa Ekonomik Alanı'ndaki (EEA) genişletilmiş Tek Pazarda satılacak bir ürünün yasal gereklilikleri karşıladığını belirtmek için ürünün üzerindeki işaretleme. |
| CIP | Klinik Araştırma Planı |
| MDCG | Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu |
| MDR | Tıbbi cihazlara ilişkin (AB) 2017/745 sayılı Tüzüğe atfen, Tıbbi Cihaz Tüzüğü |
| MS | AB Üyesi Ülke |
| PMCF | Piyasaya arz sonrası klinik takip |

Giriş

Bu doküman, (AB) 2017/745 sayılı Tüzük (MDR) kapsamında yürütülen tıbbi cihazların klinik araştırmalarının sponsorlarına yöneliktir. Bu dokümana, zaman içerisinde ilave soru ve cevaplar eklenebilir.

Genel sorular

1. 93/42/AET ve 90/385/AET Direktifleri ile karşılaştırıldığında, (AB) 2017/745 sayılı yeni Tüzük kapsamındaki klinik araştırmalarla ilgili genel farklılık ve gelişmeler nelerdir?

(AB) 2017/745 sayılı Tüzük, her iki Direktifin (93/42/AET ve 90/385/ AET) ve bunların ulusal mevzuattaki aktarımlarının yerini aşamalı olarak alacaktır.

İlk farklılık, kanunun türü ile ilgilidir. Direktif, tüm AB ülkelerinin ulaşması gereken bir hedefi belirleyen bir yasama tasarrufudur. Ancak, ulusal mevzuatın uygulanmasıyla bu hedeflere nasıl ulaşılabileceği her bir ülkeye münferit olarak bağlıdır. Tüzük, Direktifin aksine, yürürlük tarihinde AB genelinde bütünüyle uygulanması gereken bağlayıcı bir yasama tasarrufudur. Bu, kuralların AB genelinde aynı şekilde uygulandığı anlamına gelir. AB üyesi ülkeler, bir klinik araştırmanın yürütülmesine izin verirken ve denetlerken, değerlendirmelerini ve kararlarını aynı kurallara dayandırmaları gerekecektir.

MDR, birçoğu daha önce rehber ve standart dokümanlar şeklinde mevcut olan iyi klinik uygulamalarla ilgili uygulama yönlerinin bir sonucu olarak, Direktiften daha fazla ayrıntı içerir.

Avrupa düzeyinde daha ileri uyumlaştırma daha fazla kesinlik sağlayacaktır bu da tüm AB üyesi ülkeler için hasta güvenliğinin en yüksek standartlarıyla birlikte daha fazla öngörülebilirlik sağlayan ve klinik araştırmaların yürütülmesi için daha elverişli olan bir ortamı destekleyecektir. Bu sadece kararları uyumlu hale getirmekle kalmayacak, aynı zamanda AB üyesi ülkeler arasında iş paylaşımını ve işbirliğini teşvik edecek ve bu çalışmalara ilişkin şeffaflığı artıracaktır.

Belirli klinik araştırmalar için¹, sponsorun uygulanabilir olan her bir spesifik ulusal hükmü yine de kontrol etmesi ve bunlara uyması gerekir.

2. Klinik araştırma nedir?

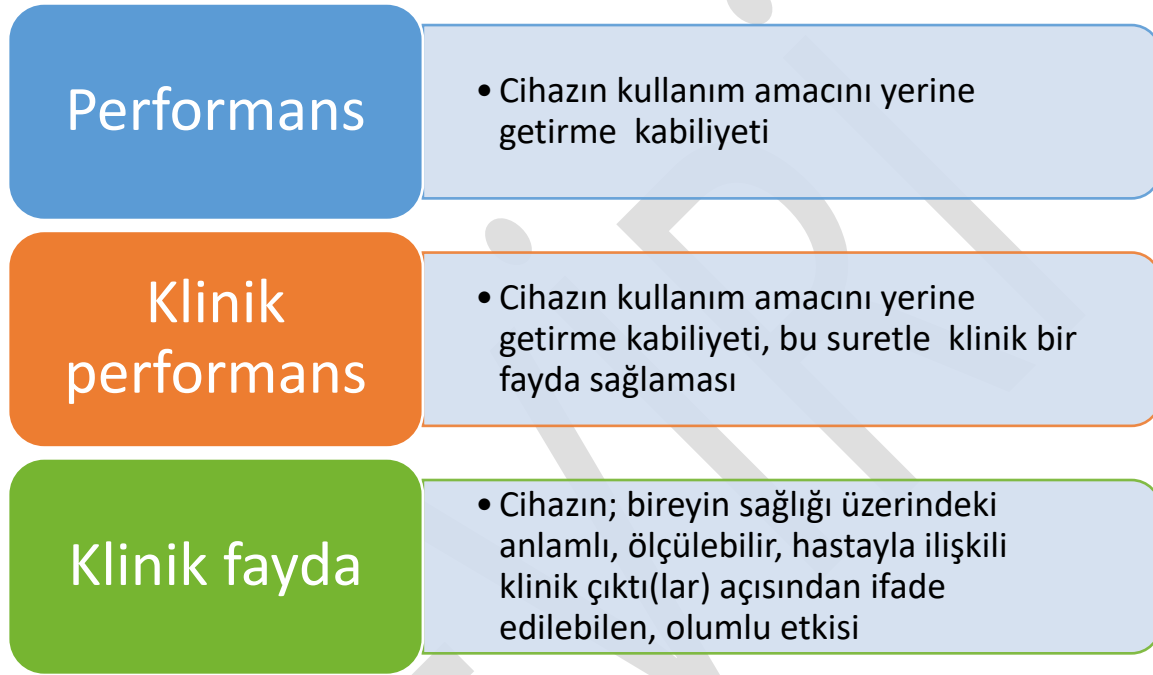
MDR’de klinik araştırma, bir cihazın güvenliliğini veya performansını değerlendirmek üzere yürütülen, bir veya daha fazla insan gönüllünün dâhil olduğu her türlü sistematik araştırma olarak tanımlanır.²

¹ MDR Madde 82(2), MDR Madde 70(7)(a).

² MDR Madde 2(45)

3. Performans, klinik performans ve klinik fayda arasındaki fark nedir?

MDR'ye göre, bir cihazın performansı³, imalatçı tarafından beyan edilen⁴ kullanım amacını gerçekleştirebilme kabiliyetidir. Bunun uzantısı olarak; bir tıbbi cihazın klinik performansı⁵, amaçlandığı gibi kullanıldığında cihazın kullanım amacını yerine getirme kabiliyetidir, bu suretle klinik bir faydaya⁶ yol açar. Klinik fayda; bir cihazın; bireyin sağlığı üzerindeki tanıyla ilgili çıktı(lar) da dâhil olmak üzere, anlamlı, ölçülebilir, hastayla ilişkili klinik çıktı(lar) açısından ifade edilebilen, olumlu etkisi ya da cihazın hasta yönetimi veya kamu sağlığı üzerindeki olumlu etkisi anlamına gelir.



4. Bir sponsor, araştırılan tıbbi cihazın uygunluk değerlendirme prosedürünü desteklemek için kullanılacak klinik verileri toplamak üzere bir klinik araştırma yürütmek amacıyla hangi mevzuat yolunu izlemelidir?

MDR Madde 62(1); uygunluk değerlendirme amaçlarına yönelik klinik değerlendirmenin bir parçası olarak yürütülen klinik araştırmaların, MDR Madde 62 ila 80'in hükümleri uyarınca tasarlanmasını, yetkilendirilmesini, yürütülmesini, kaydedilmesini ve raporlanmasını öngörmektedir. Klinik araştırmaların; performansı, klinik faydaları, klinik güvenliliği ve istenmeyen yan etkileri belirlemek ve doğrulamak gibi bir veya daha fazla amacı vardır.

Sınıf I veya invaziv olmayan sınıf IIa veya sınıf IIb cihazların klinik araştırmaları için ulusal hükümlerin kontrol edilmesi gerekir. MDR Madde 82'de yer alan ulusal olasılıklar da dâhil

³ MDR Madde 2(22)'de tanımlanmıştır.

⁴ Bazı tıbbi cihazlar için performans, cihazın kullanıcısıyla ilgili olabilir.

⁵ MDR Madde 2(52)'de tanımlanmıştır

⁶ MDR Madde 2(53)'de tanımlanmıştır

olmak üzere, MDR'de ana hatlarıyla belirtilen farklı yollara ilişkin bütünsel bir bakış, bu dokümanın Ek I'inde açıklanmaktadır.

5. Pilot klinik araştırma nedir?

Pilot klinik araştırma, tipik olarak aşağıdaki türleri içeren bir erken-evre klinik araştırmadır:

- İnsanda ilk klinik araştırma (*first in human*)
- Erken fizibilite klinik araştırma
- Geleneksel fizibilite klinik araştırma

Bu klinik araştırma tasarımları, ISO 14155:2020⁷ standardında daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Pilot evre klinik araştırmalar genel olarak, bir cihazı başlangıç klinik güvenlilik ve performans (örn. cihaz işlevselliği) açısından geliştirme aşamasının başlarında değerlendirmek amacıyla sınırlı sayıda gönüllüyü kaydetmek üzere tasarlanmıştır. Bu tür klinik araştırmaların sonuçları, daha sonraki cihaz tasarımı değişikliklerine rehberlik edebilir veya sonraki bir klinik araştırmanın tasarımı için daha fazla bilgi sağlayabilir. Bir erken evre klinik araştırmanın çıktıları, cihazda daha fazla geliştirmeyi ve yinelemeli değişiklikleri sıklıkla destekleyebilir. Pilot evre klinik araştırmalarda oluşturulan veriler, genel olarak cihaza CE işareti iliştiirmek için yetersizdir.

Araştırma amaçlı tıbbi cihazlar için farklı geliştirme evreleri ve ilgili klinik araştırma tasarım türleri hakkında daha fazla bilgi ISO14155:2020 standardında ve Ek I'inde bulunabilir.

6. Bir sponsor, (AB) 2017/745 sayılı Tüzük (MDR) uyarınca pilot evredeki (yani insandaki ilk, erken fizibilite) bir klinik araştırmayı yürütmek için hangi resmi prosedürü izlemelidir?

MDR, birtakım klinik araştırma türlerini sunmaktadır. Seçilen resmi prosedür, klinik geliştirme planına⁸ ve klinik verilerin önerilen kullanımına bağlıdır. Klinik araştırma, klinik veriler uygunluk değerlendirmeyi desteklemek için kullanılacaksa MDR Madde 62 kapsamına girecektir, aksi halde başka bir resmi prosedür seçilebilir (örn. klinik araştırmanın yürütüleceği AB üyesi ülkedeki ulusal resmi prosedür (MDR Madde 82)).

Genel olarak, ön güvenlilik ve/veya performans verilerini toplamak için pilot evre klinik araştırmalar yürütüldüğünden, MDR Madde 62'nin kullanılması öngörülmelidir. Şüpheli olduğu durumlarda, MDR Madde 62'nin uygulanması tavsiye edilir. Bu dokümanın Ek I'i, bir klinik araştırmaya yönelik olası farklı yolları uygulamak için size rehberlik edebilir.

⁷ İnsan gönüllüler için tıbbi cihazların klinik araştırması – İyi klinik uygulama (ISO 14155:2020)

⁸ MDR Ek XIV'e göre

7. CE işaretli bir tıbbi cihazın bir klinik araştırmada daha ileri seviyede araştırılması planlanmaktadır – bir sponsor söz konusu klinik araştırma için resmi prosedürü nasıl belirler?

CE işaretli cihazlarla yapılan çalışmalara ilişkin olarak resmi prosedürü belirlemek için cihazın kullanım amacının ne olduğunu anlamak ve klinik araştırmada planlanan kullanımın cihazın kullanım amacına uygun olup olmadığını kontrol etmek gerekir.

CE işaretli cihazlarla yapılan araştırmalara yönelik resmi prosedür, bu dokümanın Ek I'inde detaylandırılmıştır. İmalatçılar, MDR Madde 2(45) uyarınca spesifik PMCF faaliyetlerinin klinik araştırma tanımını karşılayıp karşılamadığını değerlendirmeye teşvik edilir. Soru 8, klinik araştırmada planlanan kullanımın cihazın kullanım amacına uygunluğu bakımından nasıl değerlendirileceği konusunda daha fazla rehberlik sağlamaktadır.

Araştırma amaçlı tıbbi cihazın, kullanım amacı dâhilinde kullanılıp kullanılmayacağına karar verildikten sonra, uygun yasal yolu belirlemek için lütfen aşağıdakilere başvurunuz:

- CE işaretli cihaz, kullanım amacı dâhilindeki güvenilirlik veya performans açısından daha ileri seviyede değerlendirildiğinde, bu bir piyasaya arz sonrası klinik takip (PMCF) araştırmasıdır. Araştırmanın, gönüllülerin cihazın normal kullanım şartları altında gerçekleştirilenlere ilave prosedürlere tabi tutulmasını içermesi ve bu ilave prosedürlerin invaziv veya külfetli olması halinde, MDR Madde 74(1) uyarınca sponsor araştırmanın başlangıcından en az 30 gün öncesinde ilgili AB üyesi ülkeyi/ülkeleri bilgilendirir. Sponsor, bu tür ilave prosedürlerin invazif veya külfetli olarak değerlendirilip değerlendirilmediğinden emin değilse, araştırmaya başlamadan önce AB üyesi ülkedeki/ülkelerdeki ilgili otoritenin görüşünü talep etmesi için teşvik edilir. Daha fazla bilgi için soru 9'a bakınız.
- CE işaretli bir cihazın güvenliliği ve performansı daha ileri düzeyde araştırılıyorsa ve MDR Madde 74(1) uygulanabilir değilse, MDR Madde 82 uygulanabilir. Ayrıca, klinik araştırmanın yürütüleceği AB üyesi ülkedeki ulusal hükümlerin kontrol edilmesi ve bunlara uyulması da gerekmektedir. MDR Madde 82 kapsamındaki klinik araştırmaların kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi teşvik edilmektedir.
- CE işaretli cihaz, kullanım amacı dışında değerlendirilmesi durumunda, MDR Madde 74(2), piyasaya arz öncesi klinik araştırma gerekliliklerinin (MDR Madde 62 ila 81) uygulanmasını öngörmektedir. Söz konusu klinik araştırmanın uygunluk amacına yönelik yapılmadığı durumlarda, MDR Madde 82 uygulanır.
- CE işaretli cihazın, cihazın kendisinin güvenilirlik veya performansı açısından değerlendirilmediği bir klinik çalışmada kullanılması durumunda bu çalışma, MDR'ın klinik araştırma tanım kapsamı dışında kalır ve klinik çalışmanın yürütüleceği AB üyesi ülkedeki ulusal hükümlerin kontrol edilmesi gerekmektedir.

CE işaretli bir cihaz modifiye edildiğinde⁹, MDR Madde 74(1)'in uygulanabilir olmadığı dikkate alınmalıdır.

⁹ Tıbbi cihazların modifikasyonları, MDR Madde 5(5)'teki koşulların karşılanması ve ulusal hükümlere uyulması kaydıyla bir sağlık kuruluşu tarafından yapılabilir.

8. Sponsor, bir tıbbi cihazın klinik araştırmada planlanan kullanımının kullanım amacı kapsamında olup olmadığını nasıl değerlendirebilir?

Bir tıbbi cihazın klinik araştırmada kullanımının cihazın kullanım amacı dâhilinde olup olmadığını değerlendirmek amacıyla öncelikle kullanım talimatlarını ve varsa aşağıdaki dokümanları incelenerek tespit edilebilen cihazın kullanım amacını belirleyiniz:

- AB uygunluk beyanı;
- İmalatçı tarafından temin edilen etiketleme¹⁰;
- Uygulanabilir olduğunda, cihazın CE uygunluk sertifikası¹¹;
- Klinik değerlendirme raporu.

Bir sonraki adım, cihazın klinik araştırmada nasıl kullanılacağını belirlemektir:

- Tıbbi cihazın planlanan kullanımının ayrıntılarını belirlemek için klinik araştırma planını gözden geçiriniz. Gözden geçirilecek ayrıntılar; hedef popülasyonu, endikasyonları/kontrendikasyonları, cihazın kullanılacağı anatomik konumu, kullanım süresini, planlanan prosedürleri ve planlanan kullanıcıları içerir.
- Klinik araştırmadaki hedef kullanıcının cihazı kullanım talimatlarında belirtildiği şekilde kullanıp kullanmayacağını kontrol ediniz.

Bu dokümanlardan yola çıkarak, kullanım amacı ile cihazın klinik araştırmada nasıl kullanılacağını karşılaştırınız ve bunların uyumlu olup olmadığını değerlendiriniz. Yalnızca bir klinik bir araştırma sırasında cihazın planlanan kullanımı ile cihazın kullanım amacı uyumlu olduğu durumlarda, araştırma amaçlı bir tıbbi cihazın, kullanım amacı dâhilinde kullanıldığı kabul edilebilir.

9. Neler külfetli veya invazif olarak kabul edilir?

Araştırmanın, gönüllülerin cihazın normal kullanım şartları altında gerçekleştirilenlere ilave prosedürlere tabi tutulmasını içermesi ve bu ilave prosedürlerin invazif veya külfetli olması halinde, MDR Madde 74(1) uyarınca sponsor araştırmanın başlangıcından en az 30 gün öncesinde ilgili AB üyesi ülkeyi/ülkeleri bilgilendirir.

Külfetli olan ilave prosedürler, çok çeşitli farklı müdahaleleri içerebilir; bu, ağrıya, rahatsızlığa, korkuya, potansiyel risklere veya komplikasyonlara/yan etkilere, yaşam ve kişisel faaliyetlerde rahatsızlıklara veya başka türlü hoş olmayan deneyimlere neden olabilecek prosedürleri içerebilir. Bu, çoğunlukla külfete katlanan kişinin bakış açısıyla belirlenmektedir.

¹⁰ MDR madde 2(12)'da "kullanım amacı", "Etikette, kullanım talimatında veya tanıtım / satış materyallerinde veyahut bildirilerinde imalatçı tarafından sağlanan bilgilere göre ve klinik değerlendirmede imalatçı tarafından belirtildiği şekilde bir cihazın amaçlanan kullanımı" olarak tanımlanmıştır.

¹¹ Uygun olduğu şekilde AB teknik dokümantasyon değerlendirme sertifikaları, AB tip inceleme sertifikaları veya AB ürün doğrulama sertifikaları.

İnvaziv olan ilave prosedürler, vücut açıklıklarının mukoz membranlarından geçenler de dâhil olmak üzere vücut yüzeyinden geçerek vücut içine penetrasyonu veya bir vücut açıklığı yoluyla bir vücut boşluğuna penetrasyonu (bunlarla sınırlı olmamak üzere) içermektedir.

Neyin invaziv veya külfetli olarak kabul edildiği hususundaki anlayışın zamanla gelişmesi beklenmektedir. Sponsorlar, klinik araştırma planının dayattığı ilave prosedürlerin külfetli ve/veya invaziv olarak kabul edilip edilemediğine ilişkin değerlendirmelerini dokümante etmeleri ve uygun olduğu hallerde, emin olmadıkları hususları görüşmek için AB üyesi ülkedeki/ülkelerdeki ilgili otoriteyle iletişime geçmeleri konusunda teşvik edilir.

10. Bir klinik araştırma için doğru olan yasal yolu belirlemekten kim sorumludur?

Kendi klinik araştırmaları için doğru olan resmi prosedürü belirlemek sponsorun sorumluluğundadır. Bu dokümanda rehberlik sağlanmaktadır ancak MDR ve ulusal mevzuat yasal olarak bağlayıcı gereklilikler içermektedir.

MDR'nin, imalatçıların Mevzuata Uyum Sorumlu bir Kişiyi (MDR madde 15) edinmelerine yönelik bir gereklilik getirdiği unutulmamalıdır.

Sponsorlar, değerlendirmelerini ve yasal yola ilişkin seçimlerini dokümante etmeye teşvik edilmektedir.

Sponsor eğer belirli bir klinik araştırma için hangi yolu uygulayacağından emin değilse, Ulusal Yetkili Otoriteye danışılabilir.

11. Klinik araştırmalar için güvenlilik raporlama gereklilikleri nelerdir?

Güvenlilik raporlaması gereklilikleri, araştırılan tıbbi cihazın kullanım amacı dahilinde kullanılıp kullanılmadığına bağlı olacaktır:

- Araştırılan tıbbi cihaz CE işaretliyse ve kullanım amacı dâhilinde kullanılacaksa PMCF klinik araştırmaları için, MDR madde 80(6) ve madde 87 ile 90'da belirtilen vijilansa ilişkin hükümler ile MDR Madde 91 uyarınca kabul edilen tasarruflar uygulanır.
- Araştırılan tıbbi cihaz CE işaretli değilse ya da CE işaretli ama kullanım amacı dışında kullanılacaksa, MDR Madde 80'de belirtilen güvenlilik raporlamasına ilişkin hükümler uygulanır.

Lütfen daha fazla rehberlik için MDCG 2020-10/1 '(AB) 2017/745 Sayılı Tüzük Kapsamında Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmalarında Güvenlilik Raporlamasına'¹² bakınız.

¹²https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-09/md_mdcg_2020-10-1_guidance_safety_reporting_en_0.pdf

12. (AB) 2017/745 sayılı Tüzüğün Ek XVI'sında yer alan tıbbi amaçlı olmayan cihazların imalatçısı klinik araştırma yürütmek zorunda mıdır?

Tıbbi bir amacı olmayan ancak tıbbi cihazlara benzer olabilecek bazı ürünler için tüketicilerin aynı düzeyde korunmasını sağlamak amacıyla, MDR Ek XVI'da tanımlanan cihazların uygulanabilir genel güvenilirlik ve performans gerekliliklerine uyması gerekmektedir. Bu ürünlerin klinik değerlendirmeleri, piyasaya arz sonrası gözetim, PMCF ve uygun olduğu hallerde spesifik klinik araştırmalardan elde edilen veriler de dâhil olmak üzere güvenilirliğe ilişkin ilgili verileri esas alır. Benzer bir tıbbi cihazdan elde edilen mevcut klinik verilerin esas alınması, usulünce gerekçelendirilmedikçe, bu ürünler için klinik araştırmalar gerçekleştirilir¹³. Lütfen daha fazla rehberlik için MDCG 2020-5 Klinik Değerlendirme – Eş Değerlilik, İmalatçılar ve Onaylanmış Kuruluşlar için Rehber¹⁴, bölüm 4 (f)'ye bakınız.

13. İsmarlama imal edilen cihazların veya sağlık kuruluşları bünyesinde (in-house) imal edilmiş cihazların klinik araştırmaları için hangi prosedür uygulanır?

İsmarlama imal edilen cihazlar, MDR madde 2(3)'de tanımlanmıştır.

Sağlık kuruluşları bünyesindeki cihazların kuruluş bünyesinde (*in-house*) imal edilmesi, modifiye edilmesi ve kullanılması, MDR madde 5(5)'de belirtilen şartla olur.

MDR'nin Ek I'inde belirtilen ilgili genel güvenilirlik ve performans gereklilikleri, bu cihaz tiplerinin her ikisi için de uygulanır. Bu itibarla, bu cihaz tiplerine ilişkin olarak klinik araştırmalar yürütülebilir ve bunlar madde 62 veya 82 kapsamına girebilir. Daha fazla bilgi için bu dokümanın Ek I'ine bakınız.

14. (AB) 2017/745 sayılı Tüzüğün madde 78'i uyarınca koordineli değerlendirme prosedürleri mevcut mudur?

Şimdilik, koordineli bir prosedür mevcut değildir.

Klinik araştırmalardaki değişiklikler

15. Önemli bir değişiklik nasıl tanımlanır?

Bir klinik araştırmadaki önemli bir değişiklik; gönüllünün güvenliği veya sağlığı ya da hakları üzerinde veyahut araştırmadan elde edilen klinik verilerin tutarlılığı veya güvenilirliği üzerinde önemli bir etkisi olması muhtemel olan klinik araştırmadaki bir değişikliktir. Klinik araştırma planında (CIP), araştırmacı broşüründe, gönüllü bilgilendirme formunda ve diğer klinik

¹³ MDR madde 61(9)

¹⁴ https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-09/mdc_mdcg_2020_5_guidance_clinical_evaluation_equivalence_en_0.pdf

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

araştırma dokümantasyonunda yapılan değişiklikler, önemli değişiklikler olarak kabul edilebilir veya edilmeyebilir.

Sponsorlar ayrıca bazı değişikliklerin klinik araştırmanın tasarımını veya bilimsel çıktıların ciddi şekilde etkileyebileceği ve yeni bir klinik araştırmanın başlatılmasını gerektirebileceği gerçeğini de göz önünde bulundurmalıdır. Prosedür ayrıca MDR madde 75'te açıklanmıştır. Önemli olarak yorumlanabilecek kapsamlı olmayan bir değişiklik listesi bu dokümanın Ek II'sinde bulunabilir.

16. Bir sponsor önemli bir değişiklik bildirimini ne zaman sunabilir?

MDR doğrultusunda bir klinik araştırmanın başlatılmasına izin verilir verilmez, MDR madde 75¹⁵ uyarınca önemli bir değişiklik bildirimini sunulabilir.

Genel olarak, bir öncekinin değerlendirmesi devam ederken, başka bir önemli değişikliğin sunulması tavsiye edilmez. Ayrıca klinik araştırmalarda yapılan değişikliklerle ilgili olarak uygulanabilecek ulusal prosedürlerin olup olmadığının dikkate alınması da önemlidir.¹⁶

17. Araştırma amaçlı tıbbi cihazda yapılan bir değişiklik, klinik araştırmada önemli bir değişiklik olarak mı değerlendirilir yoksa bu durum yeni bir klinik araştırmanın sunulmasına mı neden olur?

Genel olarak, araştırma amaçlı tıbbi cihazda yapılan bir değişiklik, önemli bir değişikliktir.

Araştırma amaçlı tıbbi cihazda yapılacak bazı değişiklikler, klinik araştırma için yeni bir başvuru gerektirebilir. Bu; Üye Devletler tarafından halk sağlığı, gönüllü ve kullanıcı güvenliliği veya sağlığı ve kamu politikası referans alınarak vaka bazında değerlendirilir.

Cihazın güvenliliği, performansı veya klinik faydasına ilişkin kanıt sağlamak üzere klinik araştırma tasarımının uygunluğunu değiştiren cihaz değişiklikleri, değişikliğin reddedilmesiyle sonuçlanabilir ve yeni bir klinik araştırma başvurusunun sunulması gerekebilir.

18. MDR madde 75'e göre, bir sponsorun bir klinik araştırmaya önemli olan değişiklikler getirmek istemesi halinde, sponsorun AB üyesi ülkeyi 'bir hafta' içinde bilgilendirmesi gerekmektedir. Bu "bir hafta" hangi aşamada başlar?

'Bir haftalık' süre, ilgili dokümanların (klinik araştırma planı, araştırmacı broşürü, gönüllü bilgilendirme formu ve bilgilendirilmiş olur formu gibi) güncel bir şekilde düzenlendiği tarihten itibaren başlar.

Örneğin bir CIP'deki değişikliklerin, hasta bilgileri gibi diğer dokümanlarda müteakip değişiklikler gerektirebildiği ve bu değişikliklerin farklı bir tarihte yapılabildiği kabul edilmektedir. Bu tür değişiklikler; son etkilenen doküman düzenlendiğinde toparlanabilir ve birlikte sunulabilir, ancak değişikliklerin klinik araştırmaya uygulanması, MDR madde 75'teki

¹⁵ Daha fazla ayrıntı için lütfen bu dokümanın 25.sorusuna bakınız.

¹⁶ Örneğin, Etik Kurul görüşlerine ilişkin ulusal prosedürler

belirli süre geçmeden veya ulusal hükümlere göre gerekli olduğu durumlarda, Yetkili Otorite ve/veya Etik Kurul tarafından bir yetkilendirme yazısı düzenleninceye kadar yapılamayacağı unutulmamalıdır.

19. Sponsor, önemli değişikliği AB üyesi ülkeye bildirim tarihinden 38 gün sonra uygulamaya başlayabilir mi?

Evet, sponsorun AB üyesi ülkeden 38 gün sonra haber almaması halinde, söz konusu AB üyesi ülkedeki bir Etik Kurul'un önemli değişikliğe ilişkin olumsuz bir görüş bildirmemiş olması şartıyla, önemli değişiklik uygulanabilir. Bu 38 günlük süre, uzmanlara danışılması için 7 gün daha uzatılabilir. AB üyesi ülkeler, böyle bir danışmanın gerçekleşmesi halinde sponsoru bilgilendirir. AB üyesi ülke önemli değişikliğe izin vermişse, önemli değişiklik daha erken uygulanabilir.

AB üyesi ülke bir bilgi talebi göndermişse, AB üyesi ülke ilave bilgiyi alana kadar, ulusal hükümlere bağlı olarak bir süre durdurma olabilir.

20. Önemli olmayan değişiklikler için hangi bildirim gereklilikleri uygulanır?

MDR Madde 75, sponsorların veya otoritelerin önemli olmayan değişiklikleri nasıl ele alacaklarını açıklamaz. EUDAMED fonksiyonel olduğunda, MDR Madde 70(2) uyarınca sponsorların veri tabanındaki bilgileri güncel tutmaları beklenmektedir. Ancak, EUDAMED'in yokluğunda AB üyesi ülkeler yaklaşımlarını henüz uyumlu hale getirmemiştir ve bu nedenle ulusal gerekliliklerin kontrol edilmesi gerekmektedir.

Klinik araştırmalar için zaman çizelgesi hususları

21. Klinik araştırmanın başlangıcı olarak hangi tarih kabul edilir?

Çalışma başlangıç tarihinin raporlaması MDR tarafından açıkça gerekli görülmemiştir, ancak bazı AB üyesi ülkelerde ulusal mevzuat uyarınca bunun ilgili Otoriteye raporlanması gerekmektedir.

Ayrıca, ilgili bilgileri kamuya yaymak ve Yetkili Otorite denetim planlama amaçları için bir klinik araştırmanın başlangıç tarihi EUDAMED'de (fonksiyonel olduğunda) belirtilmelidir. Bir klinik araştırmanın başlangıç tarihi, klinik araştırma planında açıklanmalıdır. Bu tarih, genel olarak bir AB üyesi ülkede klinik araştırmadaki ilk gönüllü alımına yönelik eylem tarihi olarak kabul edilir. Gönüllü alımına yönelik eylem tarihi, sponsor tarafından belirtilmelidir ve örneğin, ilk merkezdeki klinik araştırmanın başlama tarihi veya araştırmaya özel ilk tanıtımın yayımlandığı tarih olabilir. Hiçbir durumda klinik araştırma, yetkilendirme tarihinden (veya PMCF araştırmaları için bildirilen başlangıç tarihinden) önce veya gönüllü alımına yönelik eylem tarihinden sonra başlayamaz.

22. Klinik araştırmanın sonlanım tarihi olarak hangi tarih kabul edilir?

MDR madde 77(2)'de ifade edildiği üzere, klinik araştırma planında sonlanım tarihi için başka bir zaman belirtilmediği sürece (örneğin, son gönüllünün son ziyaretinden sonra merkezin kapatılmasının meydana gelmesi), bir klinik araştırmanın sonlanımının son gönüllünün son ziyaretiyle aynı zamana denk geldiği kabul edilir.

23. Sponsor, klinik araştırma bir veya daha fazla AB üyesi ülkede sonuçlandığında veya tüm klinik araştırma küresel olarak tamamlandığında klinik araştırmanın sonlandığını bildirmek zorunda mıdır?

MDR madde 77(3)'e göre sponsor, klinik araştırmanın yürütülmekte olduğu her AB üyesi ülkeye, o ülkede söz konusu klinik araştırmanın sonlandığını bildirir. Bu bildirim, söz konusu AB üyesi ülkeyle ilişkili olarak klinik araştırmanın sonlanımından itibaren 15 gün içinde yapılır.

Bir klinik araştırmanın birden fazla AB üyesi ülkede yürütülmesi durumunda; klinik araştırma, klinik araştırmanın yürütüldüğü tüm AB üyesi ülkelerde tamamlandığında sponsor tüm AB üyesi ülkeleri bilgilendirir. Bu bildirim, son AB üyesi ülkedeki klinik araştırmanın sonlanmasından itibaren 15 gün içinde yapılır.

Klinik araştırmanın, AB'de sonlandığı raporlandığında bir veya daha fazla üçüncü ülkede klinik araştırma halen devam ediyorsa bu, sponsorun tüm çalışmanın klinik araştırma raporunu sunma kabiliyetini etkileyecektir (yani, MDR madde 77(5)'teki raporlama gerekliliklerini yerine getirme). Sponsor bu nedenle küresel olarak beklenen çalışma sonlanımı AB'deki çalışmanın sonlanımıyla aynı zamana denk gelmiyorsa, ilgili AB üyesi ülkeler bu küresel olarak beklenen çalışma sonlanımı hakkında bilgilendirmelidir. Sponsorlar, küresel olarak çalışmanın gerçek sonlanımına ulaşıldığında teyit etmek amacıyla ilgili AB üyesi ülkeleri bilgilendirmeye teşvik edilmektedir.

24. Sponsor sonuçların bir özetini ne zaman sunmalıdır?

Klinik araştırmanın çıktılarına bağlı kalmadan, klinik araştırmanın küresel olarak sonlanımından sonraki bir yıl içinde sponsor, klinik araştırmanın yürütüldüğü tüm AB üyesi ülkelere MDR Ek XV 1. Bölüm 2.8 numaralı maddede ve 3. Bölüm 7 numaralı maddede atıfta bulunulan klinik araştırma raporunu sunar.

Erken sonlandırma veya geçici durdurma kararının ardından, klinik araştırmanın yürütüldüğü tüm AB üyesi ülkelere 3 ay içinde bir klinik araştırma raporunun sunulması gerekmektedir. Sponsorların, geçici durdurma ile ilgili herhangi bir güvenlik temeline ilişkin bir risk analizi sunmaları beklenmektedir.

Geçici durdurmanın ardından geçen üç ay içinde klinik araştırmanın yeniden başlatılması durumunda, sponsorun klinik araştırma tamamlanana kadar bir klinik araştırma raporu sunması gerekmez. Nihai klinik araştırma raporu, geçici durdurma ile ilgili ayrıntıları içermelidir.

Klinik araştırma raporları

25. Klinik araştırma raporunun içeriği ne olmalıdır?

Klinik araştırma raporunun içeriğine ilişkin asgari gereklilikler (MDR madde 77'ye göre kamuya açıklanacak olan), MDR Ek XV'in 3. Bölümünün 7 numaralı maddesinde tanımlanmaktadır. Ayrıca, ISO 14155:2020 standardının Ek D'si, bir klinik araştırma raporunun içeriğine dair ilgili olan bilgileri içerir.

Önemle belirtmek gerekir ki, ciddi advers olayların, advers cihaz etkilerinin ve cihaz kusurlarının özetinin yalnızca bu olaylarla ilgili toplu bilgileri sunması gerekir.

Doğrudan veya dolaylı kişisel veriler içeren tekil olayların veya sıralı listelerin açıklamaları, gönüllü gizliliğini tehlikeye atabilir ve kamuya açıklanacak bir raporda bu açıklamalardan kaçınılmalıdır.

Gerekli bilgileri (asgari içerik) ilgili bir bağlama yerleştirmek ve klinik araştırma raporunun anlaşılabilirliğini iyileştirmek için, sponsorlar aşağıdaki bilgileri de rapora dâhil etmeleri konusunda teşvik edilir:

Klinik araştırmanın arkaplanı

Klinik araştırmanın yürütülmesine yönelik bağlam ve nedenlerin sunumu

Çıktı ölçütleri

Seçilmiş çıktı ölçütlerinin tanımı ve bu ölçütlerin araştırma amaçlı cihazın güvenilirlik ve performansının değerlendirilmesi ile ilişkisi.

Klinik araştırmanın yürütülmesi

- Klinik araştırmanın yürütüldüğü zaman aralığını tanımlamak üzere gönüllülerin araştırmaya katılma ve takip aralıklarını tanımlayan tarihlere ilişkin bilgileri dâhil ediniz.
- Müdahaleler: Her bir gruba yönelik planlanan müdahalelerin kesin ayrıntıları ve bunların gerçekte nasıl ve ne zaman uygulandıkları rapora dâhil edilmelidir. Her bir grup için kesin dozu (eğer ilişkiliyse), tedavi süresini, kontrol müdahalelerini ve ilave tedaviyi belirtiniz.

Klinik araştırma gönüllüleri

Temel veriler (her grubun temel demografik ve klinik özellikleri) dâhil edilmelidir.

Ayrıca her aşamanın başından sonuna kadar gönüllülerin akışını tanımlayınız (uygun olduğu hallerde, diagram olarak).

Her bir grup için; randomize olarak atanan, amaçlanan tedaviyi alan, klinik araştırmayı tamamlayan ve primer çıktıya yönelik analiz edilen gönüllülerin sayısı belirtilmelidir. Her analize dâhil edilen her gruptaki gönüllülerin sayısını ve analizin "*intention-to-treat*" mı yoksa "*per protocol*" mı olduğunu belirtiniz.

Sapmalar ve değişiklikler

Başlangıçtaki klinik araştırma planından sapmalar ve her klinik araştırma planı değişikliğinin açıklaması tanımlanmalı ve gerekçelendirilmelidir.

Geçiş dönemine yönelik düzenlemeler

26. Eudamed'deki klinik araştırma modülü Mayıs 2021'e kadar hazır olmayacak, sponsor, Eudamed'de bu işlevsellik olmadan Tüzüğü nasıl takip edebilir?

Klinik araştırma sponsorları, MDR'nin uygulama tarihi itibarıyla Eudamed'e kaydedilme şansına sahip olmayacaklardır.

Bir başvuruda bulunmak için:

Bir klinik araştırmaya başvurmak veya bir klinik araştırmayı bildirmek için istenen tüm bilgiler, ilgili AB üyesi ülkede aksi belirtilmedikçe, ulusal yetkili otoritelere sunulmalıdır. Başvuru için hangi sistemin kullanılacağını ilgili Ulusal Yetkili Otorite ile kontrol ediniz.

Komisyon, Ulusal Yetkili Otoritelerin iletişim bilgilerinin listesine sahiptir; bu liste aşağıdaki adreste bulunabilir:

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

MDR madde 80'in güvenilirlik raporlaması gerekliliklerini yerine getirmek için:

Lütfen rehberlik etmesi için MDCG 2020-10/1 "(AB) 2017/745 Sayılı Tüzük Kapsamında Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmalarında Güvenlilik Raporlaması"na bakınız.

27. (AB) 2017/745 sayılı Tüzüğün yürürlük tarihinden önce başlayan klinik araştırmalara ne olacak?

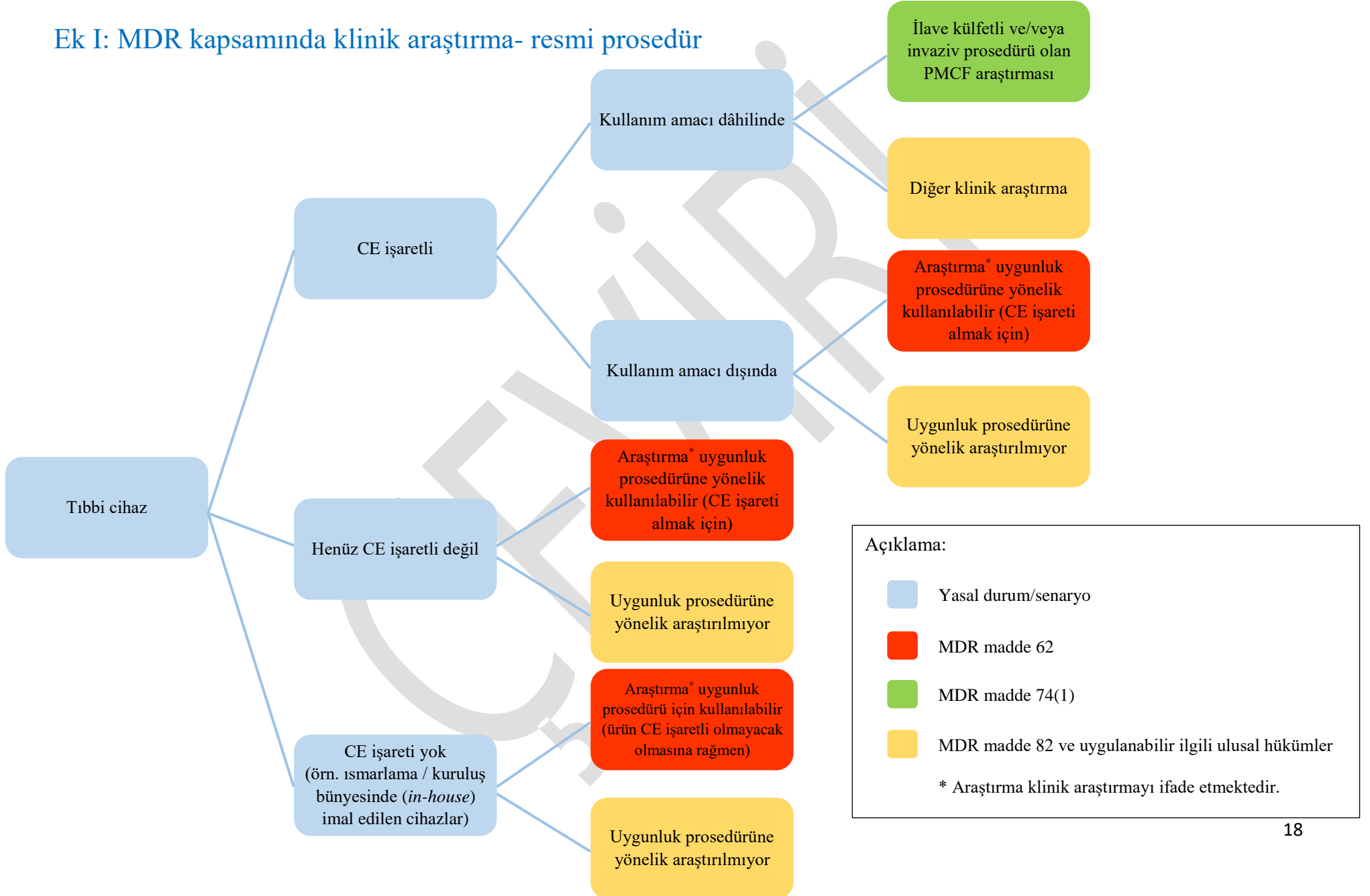
MDR'nin yürürlük tarihine kadar 93/42/ AET sayılı Direktife ve 90/385/AET sayılı Direktife uygun olarak hâlihazırda yürütülmekte olan klinik araştırmalar, yürütülmeye devam edilebilir. Bununla birlikte, MDR'nin yürürlük tarihinden sonra meydana gelen ciddi advers olaylar (SAE'ler) ve cihaz kusurları, MDR madde 80'de tanımlanan kurallara göre AB üyesi ülkelere bildirilmelidir.

Geçiş kolaylaştırmak ve sponsorlara klinik araştırmalardaki Klinik Araştırma Planlarını ve prosedürlerini güncelleştirmek üzere zaman vermek amacıyla bir sponsor, Eudamed raporlaması zorunlu olana kadar tüm SAE'leri Ulusal Yetkili Otoritelere bildirmeye devam edebilir. Bu, yalnızca 26 Mayıs 2021 tarihinden önce 90/385/AET sayılı Direktif' madde 10 veya 93/42/ AET sayılı Direktif madde 15 uyarınca yürütülmeye başlanan çalışmalar için uygulanır. Lütfen daha fazla rehberlik için MDCG 2020-10/1 "(AB) 2017/745 Sayılı Tüzük Kapsamında Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmalarında Güvenlilik Raporlaması"na bakınız.

28. Bir klinik araştırmanın; 90/385/AET sayılı Direktifin madde 10'u veya 93/42/AET sayılı Direktifin madde 15'i uyarınca yürütülmeye ne zaman başladığı kabul edilir – MDR madde 120(11) nasıl yorumlanmalıdır?

Ulusal mevzuattaki direktiflerin ulusal yorumları ve uygulanması AB üyesi ülkeler arasında farklılık gösterebileceğinden, lütfen başlama/başlangıç tarihi olarak neyi kabul ettikleri konusunda klinik araştırmanın yürütüleceği AB üyesi ülkedeki ulusal yetkili otorite ile kontrol ediniz.

Ek I: MDR kapsamında klinik araştırma- resmi prosedür



Ek II: Önemli olarak yorumlanabilecek kapsamlı olmayan değişikliklerin listesi

Protokol veya gönüllü bilgisiyle ilgili değişiklikler

1. Birincil veya ikincil sonlanım noktasında değişiklik;
2. Birincil sonlanım noktası için yeni bir ölçüm modunun kullanılması;
3. İstatistiksel analiz veya fayda/risk değerlendirmesi üzerinde önemli bir etkisi olması muhtemel olan klinik araştırma tasarımında bir değişiklik;
4. Klinik araştırmanın sonlanım tanımında bir değişiklik;
5. Tedavi süresinin ve/veya hastaların takibinin değiştirilmesi;
6. Planlanan gönüllü ziyaretlerinin sayısındaki değişiklikler;
7. Klinik araştırmada gönüllünün güvenliliği veya toplanan klinik verilerin bilimsel değeri üzerinde önemli bir etkisi olması muhtemel bir tanı veya diğer değerlendirme prosedürünün değiştirilmesi;
8. Veri izleme komitesinde, örneğin güvenlilik değerlendirmesini veya komitenin bağımsızlığını ve tarafsızlığını etkileyebilecek değişiklikler;
9. Örneklem büyüklüğü hesaplamasının uyarlanması ya da beklenmeyen bir bırakma oranının (*dropout rate*) artması sebebiyle önceden tanımlanmış bir örneklem büyüklüğü hesaplamasının sürdürülmesi nedeniyle klinik araştırmaya dâhil edilecek gönüllü sayısında değişiklik yapılması;
10. İlk CIP'de planlanmayan bir ara analizin eklenmesi;
11. Bir ara analizin silinmesi;
12. Tedaviyi değiştirmek veya durdurmak için güvenlilik kriterlerinin değiştirilmesi;
13. Gönüllü bilgi kağıdında ve bilgilendirilmiş olur formlarındaki veya gönüllüye sağlanan diğer bilgilerdeki içerik değişikliği;
14. Değişikliklerin; klinik araştırmada gönüllünün güvenliliği veya toplanan klinik verilerin bilimsel değeri üzerinde önemli bir etkisi olması muhtemel olduğu durumlarda dâhil etme veya hariç tutma kriterlerinin değiştirilmesi.

Klinik araştırmanın fayda/risk oranına ilişkin değişiklikler

15. Fayda/risk değerlendirmesini etkilemesi muhtemel yeni klinik öncesi veya klinik veriler;
16. Araştırma kapsamındaki tıbbi cihaza ilişkin uygunluk değerlendirme sertifikalarının iptali veya askıya alınması.

Araştırma amaçlı cihazın kullanımına ilişkin değişiklikler

17. Araştırma amaçlı tıbbi cihazın tedavi yöntemlerinin değiştirilmesi (prosedür, teknikler, kullanım talimatlarının değiştirilmesi);
18. Araştırmacının eğitiminin türü ve/veya süresi.

Diğer bilgilere ilişkin değişiklikler

19. Sponsorun veya sponsorun yasal temsilcisinin değişmesi;
20. Klinik araştırma merkezinin değiştirilmesi/eklenmesi;
21. İmalatçı değişikliği;
22. Yeni sigorta poliçesi;
23. Gönüllülere ve/veya araştırmacılara/merkeze ödenen tazminatta değişiklik;
24. Araştırmacının/araştırmacıların değiştirilmesi/ yeni araştırmacı/araştırmacıların eklenmesi.

İmalat süreci ile ilgili değişiklikler

25. İmalat, sterilizasyon veya ambalajlama sürecinin değişmesi.