

MDCG 2021-6 Rev.1

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

Aralık 2023

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.

| MDCG 2021-6 Rev 1 değişiklikleri | |
|---|---|
| Yeni sorular ve cevaplar | S 2, S 4, S 5, S 14, S 15, S 16, S 17, S 18, S 25, S 26, S 27, S 28, S 39, S 41, S 43, S 44, S 48, S 49, S 50, |
| Güncellenmiş cevaplar | S 7 (eski S 4) S 9 (eski S 6) S 11 (eski S 7) S12 (eski S 8) S 21 (eski S 11) S 24 (eski S 14) S 30 (eski S 15) S 32 (eski S 17) + değiştirilmiş S S 34 (eski S 19) S 35 (eski S 20) S 36 (eski S 21) |
| Güncellenmiş sorular | S 40 (eski S 24) S 45 (eski S 26) |
| Ekler | Ek I – açıklama güncellendi Ek II – MDR terminolojisi ile uyum için düzenlemeler Ek III – yeni |

İçindekiler

| | |
|---|----|
| Kısaltmalar | 6 |
| Giriş..... | 7 |
| Genel sorular | 8 |
| 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? | 8 |
| 2. Cihazların klinik araştırmaları yürütülürken MDR dışında dikkate alınması gereken bir mevzuat var mı? | 8 |
| 3. Klinik araştırma nedir? | 9 |
| 4. Cihazların kullanımını içeren tüm klinik çalışmalar MDR tarafından tanımlandığı şekilde klinik araştırma olarak kabul edilir mi? | 9 |
| 5. Cihazların tüm klinik araştırmaları MDR gereklilikleri kapsamında mıdır? | 10 |
| 6. Performans, klinik performans ve klinik fayda arasındaki fark nedir? | 10 |
| 7. Bir sponsor, araştırılan tıbbi cihazın uygunluk değerlendirme prosedürünü desteklemek için kullanılacak klinik verileri toplamak üzere bir klinik araştırma yürütmek amacıyla hangi mevzuat yolunu izlemelidir? | 11 |
| 8. Hangi klinik araştırmalar pilot aşama olarak kabul edilir?..... | 11 |
| 9. Bir sponsor, (AB) 2017/745 sayılı Tüzük (MDR) uyarınca pilot aşamada (yani insandaki ilk, erken fizibilite) bir klinik araştırmayı yürütmek için hangi mevzuat yolunu izlemelidir? 12 | |
| 10. Aynı klinik araştırmada birkaç klinik gelişim aşamasını (örneğin pilot/pivot) birleştirmek mümkün müdür?..... | 12 |
| 11. CE işaretli bir cihazı daha fazla araştırmak için bir klinik araştırma planlanmıştır - sponsor bu klinik araştırma için mevzuat yolunu nasıl belirler? | 13 |
| 12. Sponsor, bir cihazın klinik araştırmada planlanan kullanımının kullanım amacı kapsamında olup olmadığını nasıl değerlendirebilir? | 14 |
| 13. Neler külfetli veya invazif olarak kabul edilir? | 15 |
| 14. Tıbbi cihazlar ile tıbbi ürünlerin kombinasyonlarının klinik çalışmaları, klinik araştırmalara yönelik MDR gerekliliklerine mi tabidir?..... | 15 |
| 15. Bir sponsorun, hem bir tıbbi ürün için hem de tek bir bütünlük ürün olmayan ancak bu tıbbi ürünü uygulamaya yönelik kullanılacak bir cihaz için klinik veri toplamak amacıyla klinik bir çalışma (araştırma) yürütmek üzere hangi mevzuat yolunu izlemesi gerekmektedir?..... | 16 |
| 16. Cihazları ve tıbbi ürünleri içeren kombine çalışmalar için ortak bir AB prosedürü var mı? 17 | |
| 17. MDR'ye göre, kullanılabilirlik testleri klinik araştırmalar olarak mı değerlendirilir?.. 17 | |

18. Retrospektif bir klinik çalışma, klinik araştırma tanımının kapsamı altına dâhil olabilir mi? 19
19. Bir klinik çalışmanın amacı özellikle bir cihazı değerlendirme olmadığı, ancak cihazın çalışmanın amacı için gerekli olduğu hallerde (örneğin, bir fizyolojik sürecin, tıbbi bir yöntemin, cerrahi bir teknik veya rehabilitasyon tekniğinin çalışılması), sponsorun cihazla ilgili hangi yasal yönleri dikkate alması gerekir? 19
20. Bir klinik araştırma için doğru olan mevzuat yolunu belirlemekten kim sorumludur? 20
21. Klinik araştırmalar için güvenilirlik raporlama gereklilikleri nelerdir? 20
22. (AB) 2017/745 sayılı Tüzük (MDR) Ek XVI'da yer alan tıbbi amaçlı olmayan cihazların imalatçısı klinik araştırma yapmak zorunda mıdır? 21
23. İsmarılama imal edilen cihazların veya kuruluş içi (in-house) imal edilen cihazların klinik araştırmaları için hangi prosedür uygulanır? 21
24. (AB) 2017/745 sayılı Tüzük Madde 78 uyarınca koordineli değerlendirme prosedürleri mevcut mudur?..... 21
- Başvuru İçeriği 22
25. MDR Madde 62(1)'e uyan bir klinik araştırma başvurusu ile birlikte hangi dokümanları sunmalıyım? 22
26. MDR Madde 74(1)'e uyan bir klinik araştırma için hangi dokümanları sunmalıyım? 22
27. MDR Madde 82'ye uyan bir klinik araştırma için hangi dokümanları sunmalıyım? 22
28. Araştırmacı Broşürünün (IB) beklenen içeriği nedir? 23
29. Klinik Araştırma Planının (CIP) beklenen içeriği nedir? 23
- Klinik araştırmalarda yapılan değişiklikler 23
30. Önemli bir değişiklik nasıl tanımlanır?..... 23
31. Sponsor ne zaman önemli bir değişiklik bildiriminde bulunabilir? 24
32. Araştırma amaçlı cihazdaki bir değişiklik klinik araştırmadaki önemli bir değişiklik olarak mı değerlendirilmelidir yoksa yeni bir klinik araştırma başvurusunun sunulması mı yol açar mı? 24
33. MDR Madde 75'e göre, sponsorun klinik araştırmada önemli değişiklikler yapmayı amaçladığı durumlarda, AB üyesi ülkeye 'bir hafta' içinde bildirimde bulunmalıdır. Bu 'bir hafta' ne zaman başlar? 25
34. Sponsor, AB üyesi ülkeye bildirim tarihinden 38 gün sonra önemli değişikliği uygulamaya başlayabilir mi? 25
35. Önemli olmayan değişikliklere hangi bildirim gereklilikleri uygulanır? 25
- Klinik araştırmalar için zaman çizelgesi hususları 26
36. Hangi tarih klinik araştırmanın başlangıcı olarak kabul edilir? 26
37. Bir klinik araştırmanın bitiş tarihi olarak hangi tarih kabul edilir? 26

| | |
|---|----|
| 38. Sponsor, bir veya daha fazla AB üyesi ülkede sonuçlandığında mı yoksa tüm klinik araştırma küresel olarak tamamlandığında mı klinik araştırmanın sona erdiğini bildirmek zorundadır? | 26 |
| 39. Sponsor klinik araştırmanın erken sonlanımını ne zaman bildirmelidir? | 27 |
| 40. Sponsor, klinik araştırma raporunu sonuçlarıyla birlikte ne zaman sunmalıdır?..... | 27 |
| 41. Çalışma dokümantasyonu ne kadar süreyle saklanmalıdır? | 28 |
| Klinik araştırma raporları | 28 |
| 42. Klinik araştırma raporunun içeriği ne olmalıdır?..... | 28 |
| 43. MDR Madde 77(5)'de atıfta bulunulan klinik araştırma raporunun zorunlu özeti için bir şablon var mıdır??..... | 29 |
| Geçiş dönemine ilişkin düzenlemeler | 29 |
| 44. EUDAMED klinik araştırma başvurularına ne zaman imkân verecek? | 29 |
| 45. Sponsor, EUDAMED'deki klinik araştırma modülü hazır olana kadar MDR'ye nasıl uyum sağlayabilir? | 30 |
| 46. (AB) 2017/745 sayılı Tüzüğün uygulama tarihinden önce başlamış olan klinik araştırmalara ne olacak?..... | 30 |
| 47. MDR Madde 120(11) nasıl yorumlanmalıdır - 90/385/AET sayılı Direktif Madde 10 veya 93/42/EEC sayılı Direktif Madde 15 uyarınca bir klinik araştırma ne zaman yürütülmeye başlamış sayılır?..... | 31 |
| Yasal temsilci | 31 |
| 48. Sponsorun yasal temsilcisinin rol ve sorumluluğu nedir? | 31 |
| 49. Bir yasal temsilci, sponsorun MDR'ye uygunluğunu nasıl kontrol etmelidir? | 32 |
| 50. Yasal temsilcinin, otoriteler tarafından talep edilmesi halinde sponsordan dokümanları temin edebilmesi yeterli midir? | 32 |
| Ek I: MDR kapsamında klinik araştırma- mevzuat yolu | 34 |
| Ek II: Önemli olarak yorumlanabilecek kapsamlı olmayan değişikliklerin listesi | 35 |
| Ek III: Kombine ürün çalışmam bir MDR klinik araştırma başvurusu gerektiriyor mu? | 37 |

Kısaltmalar

| | |
|---------|---|
| AIMDD | 90/385/EEC sayılı Direktife atfen İmplant Edilebilir Aktif Tıbbi Cihaz Direktifi |
| CE | Avrupa Ekonomik Alanı'ndaki (EEA) genişletilmiş Tek Pazarda satılacak bir ürünün yasal gereklilikleri karşıladığını belirtmek için ürünün üzerindeki işaretleme. |
| CIP | Klinik Araştırma Planı |
| CTA | İlaç Klinik Araştırması Başvurusu |
| CTR | Beşeri tıbbi ürünler için klinik araştırmalara yönelik (AB) 536/2014 sayılı Tüzüğe atfen Klinik Araştırma Tüzüğü |
| EEC | Avrupa Ekonomik Topluluğu |
| EEA | Avrupa Ekonomik Alanı |
| EN | Avrupa Normu |
| EU | Avrupa Birliği |
| EUDAMED | Tıbbi Cihazlara ilişkin Avrupa Veri Tabanı |
| GDPR | Kişisel verilerin işlenmesine ilişkin olarak gerçek kişilerin korunması ve bu tür verilerin serbest dolaşımına ilişkin (AB) 2016/679 sayılı Tüzüğe atfen Genel Veri Koruma Tüzüğü |
| IB | Araştırmacı Broşürü |
| ISO | Uluslararası Standardizasyon Örgütü |
| IVDR | In vitro tanı tıbbi cihazlarına ilişkin (AB) 2017/746 sayılı Tüzüğe atfen In Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Tüzüğü |
| MDCG | Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu |
| MDD | 93/42/EEC sayılı Direktife atfen Tıbbi Cihaz Direktifi |
| MDR | Tıbbi cihazlara ilişkin (AB) 2017/745 sayılı Tüzüğe atfen Tıbbi Cihaz Tüzüğü |
| MS | AB Üyesi Ülke |
| NCA | Ulusal Yetkili Otorite |
| PMCF | Piyasaya arz sonrası klinik takip |
| SAE | Ciddi Advers Olay |

Giriş

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

Bu belge boyunca 'cihaz' terimi MDR'daki ile aynı anlamda kullanılmıştır, yani MDR'nin amacı doğrultusunda, tıbbi cihazlar, tıbbi cihaz aksesuarları ve MDR'nin Ek XVI'sında listelenen ve MDR'nin uygulandığı ürünler bundan böyle "cihazlar" olarak anılacaktır¹.

Ayrıca, "klinik araştırma" terimi MDR Madde 2(45)'deki ile aynı anlamda kullanılmıştır, yani "bir cihazın güvenliğini veya performansını değerlendirmek üzere yürütülen, bir veya daha fazla gönüllünün dâhil olduğu her türlü sistematik araştırma".

MDR'de klinik araştırma açıkça tanımlanırken, MDR bölüm VI ve ek XV'deki hükümlerin ne zaman uygulandığı ve ne zaman uygulanmadığı arasındaki çizgiyi belirlemek için bazen bu tanımları karşılamayan çalışmalar olduğunu da belirtmek gerekir. Bu amaçla, daha geniş bir terim olan "klinik çalışma" terimi kullanılmaktadır ve bu kılavuzun amacı doğrultusunda, insanları içeren tıbbi araştırmalar dâhilinde yapılan çalışmaları kapsar ve ilaçların klinik araştırmaları, cihazların klinik araştırmaları ve in vitro tanı amaçlı cihazların klinik performans çalışmalarının yanı sıra ilaç veya cihaz gibi ürünlerin mutlak surette dâhil olmadığı klinik ortamdaki diğer çalışmaları da içermektedir.^{2 3}

Ayrıca, sponsor⁴ MDR'nin klinik araştırmaların etik incelemesine ilişkin ayrıntıları belirtmediğinin farkında olmalıdır. Bu nedenle, Etik Kurula sunumla ilgili ulusal gereklilikleri kontrol etmek ve uygulanabildiği durumlarda Etik Kurulların ve Yetkili Otoritelerin güncellenmiş belgelerin aynı sürümlerine erişebildiğinden emin olmak gerekir.

¹ MDR Madde 1(4)

² 536/2014 sayılı AB Tüzüğünde Klinik Çalışma teriminin çok daha dar bir tanıma sahip olduğunu ve tıbbi ürünlerle ilgili çalışmalarla sınırlı olduğunu unutmayınız.

³ Bu aynı zamanda ISO 14155:2020'deki 3.8 numaralı giriş bölümünün Not 1'inde yer alan "Bu belgenin amacı doğrultusunda, "ilaç klinik araştırması" veya "klinik çalışma", "klinik araştırma" ile eş anlamlıdır." ifadesi ile de çelişmektedir.

⁴ MDR Madde 2(49)'da Klinik araştırmanın başlatılması, yönetilmesi ve finansmanının sağlanması sorumluluğunu alan kişi, şirket, kurum veya kuruluş olarak tanımlanmaktadır.

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 (MDR), 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. Bir Direktif, tüm AB ülkelerinin ulaşması gereken bir hedefi belirleyen bir yasama tasarrufudur. Ancak, ulusal mevzuatın uygulanmasıyla bu hedeflere nasıl ulaşılabileceği her bir münferit ülkeye bağlıdır. Bir Tüzük, bir Direktifin aksine, yürürlük tarihinde AB çapında bütünüyle uygulanması gereken bağlayıcı bir yasama tasarrufudur. Bu, kuralların AB genelinde özdeş şekilde uygulandığı anlamına gelir. AB üyesi ülkelerin, 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 için⁵, sponsorun uygulanabilir olan her bir spesifik ulusal hükmü yine de kontrol etmesi ve bunlara uyması gerekir.

2. Cihazların klinik araştırmaları yürütülürken MDR dışında dikkate alınması gereken bir mevzuat var mı?

MDR, örneğin etik kurullar tarafından inceleme ve yetkilendirme prosedürleri, gönüllülere sağlanan tıbbi bakım sorumluluğu, araştırmacı nitelikleri, yasal olarak gönüllüler için atanmış temsilci, zarar tazmin sistemleri, yetkili otoritenin belirlenmesinin yanı sıra MDR Madde 82 kapsamına giren klinik araştırmalar için ek gereklilikler söz konusu olduğunda AB üye ülkelerinin ulusal mevzuata sahip olmalarına imkan vermekte ve bazı hususlarda bunu gerektirmektedir. Yürürlükteki ulusal mevzuat hakkında destek için ulusal yetkili otoritelerin ve etik kurulların web sitelerine başvurunuz.

⁵ MDR Madde 82(2), MDR Madde 70(7)(a).

Ayrıca, MDR'ye ek olarak, aynı klinik çalışmada cihazlar dışında başka ürünlerin çalışılıp çalışılmadığına bağlı olarak uygulanabilir olabilen AB 536/2014 sayılı Tüzük (CTR) (ek bilgiler aşağıdaki 14. ve 15. sorularda mevcuttur) ve AB 2017/746 sayılı Tüzük (IVDR) gibi başka Avrupa Birliği mevzuatı da bulunmaktadır⁶ (ayrıca Ek III'e bakınız: Kombinasyon ürün çalışmam bir MDR klinik araştırma başvurusu gerektiriyor mu?).

MDR'ye uyum, sponsorların Avrupa Birliği⁷ veya AB üyesi ülkeler tarafından düzenlenen ve yukarıda spesifik olarak belirtilmeyen diğer ilgili mevzuata uyma yükümlülüğünü ortadan kaldırmaz.

3. Klinik araştırma nedir?

Klinik araştırma MDR'da, "Bir cihazın güvenliliğini veya performansını değerlendirmek üzere yürütülen, bir veya daha fazla gönüllünün dâhil olduğu her türlü sistematik araştırma" olarak tanımlanır⁸.

4. Cihazların kullanımını içeren tüm klinik çalışmalar MDR tarafından tanımlandığı şekilde klinik araştırma olarak kabul edilir mi?

Hayır, cihazların klinik araştırmalarda kullanıldığı ancak kapsamın kullanılan cihaz(lar)ın güvenliliğini veya performansını değerlendirmek için bir veya daha fazla insan gönüllüyü içeren sistematik bir araştırma yapmak olmadığı durumlar vardır. Örneğin, bir tıbbi ürünün klinik araştırması kan basıncının veya oksijen doygunluğunun belirlenmesini içerebilir. Bu, cihazların kullanımını gerektirir, ancak kan basıncı/oksijen doygunluğu için kullanılan cihazların güvenliliği veya performansı değerlendirilmediğinden, bu tür çalışmalar klinik araştırmalar olarak kabul edilmez ve bu çalışmalarda kullanılan cihazlar MDR⁹ tarafından tanımlandığı şekilde araştırma amaçlı cihazlar değildir.

Bu durumlarda, söz konusu cihazların MDR¹⁰ ile uyumlu bir şekilde piyasaya arz edilmesi veya hizmete sunulması gerekeceğini unutmayınız. Klinik araştırma, etik inceleme ve kişisel verilerin korunması gibi hususlara ilişkin diğer ulusal mevzuat ve AB mevzuatı¹¹ da uygulanabilir olabilir.

Aşağıdaki 19. soruya da bakınız.

⁶ Bu rehber dokümanda 'klinik çalışma' teriminin nasıl kullanıldığına dair açıklama için lütfen bu dokümanın Giriş bölümüne bakınız.

⁷ Kişisel verilerin işlenmesine ilişkin olarak gerçek kişilerin korunması ve bu tür verilerin serbest dolaşımına ilişkin (AB) 2016/679 sayılı Tüzük, Genel Veri Koruma Tüzüğü (GDPR) gibi.

⁸ MDR Madde 2(45)

⁹ Bu tür bir çalışmadaki bir sonlanım noktası veya amaç, cihazın güvenliğinin veya performansının değerlendirilmesiyle ilgiliyse, çalışmanın MDR Madde 2(45)'teki klinik araştırma tanımını karşılayacağını unutmayınız.

¹⁰ MDR Madde 5'te belirtildiği gibi.

¹¹ Uygulanabilir diğer mevzuatla ilgili olarak soru 2'ye bakınız.

5. Cihazların tüm klinik araştırmaları MDR gereklilikleri kapsamında mıdır?

MDR, cihazların uygunluğunu göstermek amacıyla klinik kanıt toplamayı amaçlayan klinik araştırmalar için gereklilikleri ve ayrıca diğer klinik araştırma türlerine ilişkin temel gereklilikleri içermektedir.

Uygunluk değerlendirmesi amacıyla klinik değerlendirmenin bir parçası olarak yürütölen klinik araştırmalar, MDR Madde 62(1)'de düzenlenmiştir ve MDR Madde 62-81'de yer alan hükümler uyarınca tasarlanmalı, yetkilendirilmeli, yürütölmeli, kaydedilmeli ve raporlanmalıdır. Bu tür klinik araştırmaların; performansı, klinik faydaları, klinik güvenliliği veya istenmeyen yan etkileri belirlemek ve/veya doğrulamak gibi bir veya birden fazla amacı olabilir.

MDR Madde 74, CE işaretili cihazların bazı klinik araştırmaları için özel gereklilikleri listelemektedir, ayrıca aşağıdaki soru 11'e bakınız.

Diğer klinik araştırmalar, yani ne Madde 62(1)'in ne de Madde 74(1)'in uygulandığı amaçlar için yürütölenler, MDR'nin tüm bu tür klinik araştırmalar için uygulanan asgari gereklilikleri listeleyen ve Üye Devletlerin ek ulusal gereklilikleri tanımlamasına izin veren Madde 82'si kapsamına girer. Bu tür klinik araştırmalar için, klinik araştırmanın yürütöleceği her AB üyesi ölkede uygulanabilir ulusal hükümleri kontrol etmeli ve bunlara uymalısınız.

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

MDR'ye göre, bir cihazın performansı¹², imalatçı tarafından beyan edilen cihazın kullanım amacını gerçekleştirebilme kabiliyetidir¹³. Bunun uzantısı olarak; bir cihazın klinik performansı¹⁴, amaçlandığı gibi kullanıldığında cihazın kullanım amacını yerine getirme kabiliyetidir, bu suretle klinik bir faydaya¹⁵ 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.

¹² MDR Madde 2(22)'de tanımlanmıştır.

¹³ Bazı tıbbi cihazlar için performans, cihazın kullanıcısıyla ilgili olabilir.

¹⁴ MDR Madde 2(52)'de tanımlanmıştır.

¹⁵ MDR Madde 2(53)'de tanımlanmıştır.

Performans

- Cihazın kullanım amacını yerine getirme kabiliyeti

Klinik performans

- Cihazın kullanım amacını yerine getirme kabiliyeti, bu suretle klinik bir fayda sağlaması

Klinik fayda

- Cihazın; bireyin sağlığı üzerindeki anlamlı, ölçülebilir, hastayla ilişkili klinik çıktı(lar) açısından ifade edilebilen, olumlu etkisi

7. 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 sağlar. Klinik araştırmaların; performansı, klinik faydaları, klinik güvenliliği ve istenmeyen yan etkileri belirlemek ve/veya doğrulamak gibi bir veya daha fazla amacı olabilir. Bu tür klinik araştırmalar, henüz CE işareti taşımayan cihazlarla veya amaçları dışında araştırılan CE işaretli cihazlarla yürütülür.

MDR Madde 70(7)'nin (a) bendi kapsamına giren klinik araştırmalar için (örneğin sınıf I, invazif olmayan sınıf IIa veya sınıf IIb cihazlar), ulusal hükümleri kontrol etmek gerekebilir. Bu cihazlar dışındaki cihazların klinik araştırmaları için izin prosedürü MDR Madde 70(7)'nin (b) bendinde tanımlanmıştır. MDR Madde 82 kapsamında mümkün olan ulusal gereklilikler de dâhil olmak üzere MDR'de özetlenen farklı yollara genel bir bakış bu dokümanın Ek I'inde açıklanmaktadır.

8. Hangi klinik araştırmalar pilot aşama olarak kabul edilir?

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

- İnsanda ilk klinik araştırma
- Erken fizibilite klinik araştırma (kavram kanıtlama araştırması olarak da adlandırılabilir)

- Geleneksel fizibilite klinik araştırma

Genel olarak, pilot aşama klinik araştırmalar, bir cihazı ilk klinik güvenilirlik ve/veya performans (örneğin cihaz işlevselliği) açısından geliştirme aşamasının erken dönemlerinde değerlendirmek üzere sınırlı sayıda gönüllünün kaydedilmek üzere tasarlanmıştır¹⁶. Bu tür bir klinik araştırmanın sonuçları ileri cihaz tasarımı değişikliklerine yol gösterebilir veya sonraki bir klinik araştırmanın tasarımı için daha fazla bilgi sağlayabilir. Erken-evre bir klinik araştırmanın sonuçları genellikle cihazın daha fazla geliştirilmesini ve cihazda yinelemeli değişiklikleri destekleyebilir. Pilot aşama klinik araştırmalarda oluşturulan veriler, genel olarak cihazın CE işareti alması için yeterli değildir ancak klinik değerlendirmede dikkate alınmalıdır.

Araştırma amaçlı tıbbi cihazlar için farklı geliştirme aşamaları ve klinik araştırma tasarımının ilgili türleri hakkında daha fazla bilgi ISO14155:2020 standardında ve standardın Ek I¹⁷'inde bulunabilir.

9. Bir sponsor, (AB) 2017/745 sayılı Tüzük (MDR) uyarınca pilot aşamada (yani insandaki ilk, erken fizibilite) bir klinik araştırmayı yürütmek için hangi mevzuat yolunu izlemelidir?

Genel olarak, ön güvenilirlik ve/veya performans verilerini toplamak amacıyla pilot aşama klinik araştırmalar yürütüldüğünden, MDR Madde 62'nin kullanılması öngörülmelidir. Şüphe olduğu durumlarda, MDR Madde 62'nin uygulanması tavsiye edilir. Bu dokümanın Ek I'i, bir klinik araştırmaya yönelik uygulamak üzere olası farklı yollarda size yol gösterebilir.

10. Aynı klinik araştırmada birkaç klinik gelişim aşamasını (örneğin pilot/pivot) birleştirmek mümkün müdür?

Bazı durumlarda sponsor, klinik gelişimsel aşamalar (örneğin pilot aşama ve pivot aşama) boyunca ilerledikçe aynı kullanım amacına ve klinik endikasyona yönelik bir cihazı araştırmak için aynı CIP'ye (keşif ve doğrulama) iki farklı çalışma tasarımı eklemenin uygun olduğunu düşünebilir. İlk aşamadan elde edilen sonuçlar, sonraki gelişim aşaması için en uygun çalışma tasarımının ne olduğuna dair önemli girdiler sağlayabileceğinden, bu yaklaşımın kısıtlayıcı bir şekilde kullanılması gerekir, ancak yaklaşımın haklı gösterilebileceği durumlar da vardır. Aşamalı yaklaşıma sahip klinik araştırmalara ilişkin başvuruların, ikinci aşama başlatılmadan önce yetkili otoritelere (ilk aşamanın sonuçlarına ilişkin veriler dâhil olmak üzere) önemli bir değişiklik olduğunu bildirmenin gerekli olabileceği koşullu onaya tabi olabileceğini unutmayınız.

¹⁶ Bazı araştırmalar için, özellikle de yeni/yüksek riskli cihazların erken evre çalışmaları için, güvenilirlik açısından kayıt oranının sınırlandırılması gerekli olabilir (örneğin; çalışma tasarımı; bir sonraki hasta tedavi edilmeden önce ilk hastanın değerlendirilmesini, aşamalı bir yaklaşımı, bir araştırma bileşeninin kullanılmasını içerebilir).

¹⁷ İnsan gönüllülere yönelik tıbbi cihazların klinik araştırması - İyi Klinik Uygulamalar (ISO 14155:2020)

11. CE işaretli bir cihazı daha fazla araştırmak için bir klinik araştırma planlanmıştır - sponsor bu klinik araştırma için mevzuat yolunu nasıl belirler?

CE işaretli cihazlarla yapılan çalışmalara ilişkin olarak mevzuat yolunu 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 mevcut mevzuat yolları, bu dokümanın Ek I'inde detaylandırılmıştır. Soru 12, cihazın kullanım amacına göre klinik araştırmada planlanan kullanımın nasıl değerlendirileceği konusunda daha fazla rehberlik sağlamaktadır.

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

- CE işaretli cihaz, kullanım amacı dâhilinde güvenlik veya performansa yönelik daha ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde, bu, imalatçının piyasaya arz sonrası klinik takip (PMCF) araştırması olarak piyasaya arz sonrası klinik takip faaliyetlerinin bir parçası olarak yapılabilir. PMCF araştırmasının gönüllülerin cihazın normal kullanım koşulları altında gerçekleştirilen prosedürlere ek prosedürlere tabi tutulmasını gerektirmesi ve bu ek prosedürlerin invaziv veya külfetli olması durumunda, sponsor, MDR Madde 74(1) uyarınca, başlangıcından en az 30 gün önce ilgili AB üyesi ülkeyi/ülkeleri bilgilendirir. Sponsorun, bu tür ilave prosedürlerin invazif veya külfetli olarak değerlendirilip değerlendirilmediğinden emin olmadığı durumlarda, araştırmanın başlamasından önce AB üyesi ülkedeki/ülkelerdeki ilgili otoritenin görüşünü talep etmesi için sponsor teşvik edilir. Daha fazla bilgi için soru 13'e bakınız.
- MDR Madde 74(1) uyarınca bildirilmesi gerekenler, gönüllülerin cihazın normal kullanım koşulları altında gerçekleştirilen prosedürlere ek prosedürlere tabi tutulmasını içermeyen veya bu ek prosedürlerin invazif veya külfetli olarak değerlendirilmediği durumlar dışında PMCF araştırmaları bulunmaktadır. Diğer paydaşlar tarafından başlatılan ve imalatçıdan bağımsız olarak yürütülen klinik araştırmalar gibi, imalatçının PMCF faaliyetlerinin bir parçası olmayan piyasaya arz sonrası klinik araştırmalar da mevcuttur.

CE işaretli bir cihazın güvenliliği ve/veya performansı daha ileri düzeyde araştırılıyorsa, cihaz kullanım amacı dâhilinde kullanılacaktır ve MDR Madde 74(1) uygulanabilir değilse, ulusal mevzuat dikkate alınarak MDR Madde 82 uygulanır. Ayrıca, klinik araştırmanın yürütüleceği AB üyesi ülkedeki ulusal hükümlerin kontrol edilmesi ve bunlara uyulması da gerekir. MDR Madde 82 kapsamındaki klinik araştırmaların kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi teşvik edilmektedir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- c) CE işaretli cihazın, kendi kullanım amacının dışında değerlendirilmesi durumunda, MDR Madde 74(2), piyasaya arz öncesi klinik araştırma gerekliliklerinin (MDR Madde 62 ila 81) uygulanmasını sağlamaktadır. Söz konusu klinik araştırmanın, uygunluk değerlendirmesi amacıyla klinik değerlendirmenin bir parçası olarak gerçekleştirilmemesi halinde, ulusal mevzuat dikkate alınarak MDR Madde 82 uygulanır.

Cihazın kendisinin güvenlik ve/veya performans açısından değerlendirilmediği durumlar için lütfen soru 4'e başvurunuz.

Madde 74(1), yalnızca klinik araştırmanın zamanında uygun şekilde CE işaretli olan cihazlara uygulanabilir ve cihazın, imalatçı tarafından tanımlanan kullanım amacı dâhilinde kullanılması gerekir. Cihazda yapılacak değişikliklerin CE işaretini geçersiz kılabileceği unutulmamalıdır.

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

Bir cihazın klinik araştırmada kullanımının imalatçı tarafından tanımlandığı şekilde cihazın kullanım amacı dâhilinde olup olmadığını değerlendirmek amacıyla öncelikle kullanım talimatını ve varsa aşağıdaki dokümanları incelenerek tespit edilebilen cihazın kullanım amacını belirleyiniz:

- AB uygunluk beyanı
- İmalatçı tarafından temin edilen etiketleme¹⁸
- Uygulanabilir olduğunda, cihazın CE uygunluk sertifikası¹⁹
- Klinik değerlendirme planı
- Klinik değerlendirme raporu
- Uygulanabilir olduğu durumlarda, Güvenlilik ve Klinik Performans Özeti (SSCP).

Bir sonraki adım, cihazın klinik araştırmada nasıl kullanılacağını belirlemektir:

- 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 talimatında 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

¹⁸ MDR Madde 2(12)'de "kullanım amacı", "Etikette, kullanım talimatında veya tanıtım / satış materyallerinde veyahut bildirimlerinde imalatçı tarafından sağlanan bilgilere göre ve klinik değerlendirmede imalatçı tarafından belirtildiği şekilde bir cihazın amaçlanan kullanımı" olarak tanımlanmaktadır.

¹⁹ Uygun olduğu şekilde AB teknik dokümantasyon değerlendirme sertifikaları, AB tip inceleme sertifikaları veya AB ürün doğrulama sertifikaları.

olduğu durumlarda, araştırma amaçlı bir cihazın, kendi kullanım amacı dâhilinde kullanıldığı kabul edilebilir.

13. Neler külfetli veya invazif olarak kabul edilir?

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.

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

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 durumları görüşmek için AB üyesi ülkedeki/ülkelerdeki ilgili otoriteyle iletişime geçmeleri konusunda teşvik edilir.

14. Tıbbi cihazlar ile tıbbi ürünlerin kombinasyonlarının klinik çalışmaları, klinik araştırmalara yönelik MDR gerekliliklerine mi tabidir?

Tıbbi maddeler ihtiva eden cihazlar

MDR Madde 1(8) uyarınca ayrı olarak kullanıldığında bir tıbbi ürün olarak kabul edilen ve cihazın işlevine yardımcı olan bir maddeyi²⁰ bütünleşik bir parça olarak ihtiva eden bir cihaz, MDR'ye uygun bir şekilde değerlendirilir ve yetkilendirilir. MDR Madde 2(45)'deki klinik araştırma tanımını karşılayan bu tür cihazların klinik çalışmaları, klinik araştırmalara yönelik MDR gerekliliklerine tabidir.

Ancak bu tıbbi madde, cihazın işlevine yardımcı olmayıp asli etki gösteriyor ise, bu bütünleşik ürün, uygulanabilir olduğu durumlarda 2001/83/AT²¹ sayılı Direktife veya (AT) 726/2004²² sayılı Tüzüğe tabi olur. Bu durumda, MDR'nin Ek I'inde belirtilen ilgili genel güvenlik ve performans gereklilikleri, söz konusu cihaz parçasının güvenlik ve performansına yönelik

²⁰ 2001/83/EC sayılı Direktifin 1. maddesinin 2. fıkrasında tanımlandığı şekliyle, bu Direktifin 10. maddesinde tanımlandığı gibi insan kanından veya insan plazmasından elde edilen bir ilaç ürününü içeren

²¹ Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 6 Kasım 2001 tarihli, İnsan Kullanımı İçin Tıbbi Ürünler ile İlgili Topluluk Kanunu hakkındaki 2001/83/EC Sayılı Direktifi

²² Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin, 31 Mart 2004 tarihli, İnsan ve Veteriner Kullanımı İçin Tıbbi Ürünlerin Yetkilendirilmesi ve Denetlenmesine İlişkin Topluluk Prosedürlerini Belirleyen ve Avrupa İlaç Ajansı'nı Kurma Hakkında 726/2004 Sayılı Tüzüğü

uygulanır. Bu tür bütünleşik ürünlerin klinik çalışmaları, Beşeri Tıbbi Ürünlere ilişkin Klinik Araştırmalar hakkında (AB) 536/2014 sayılı Tüzük (CTR)²³'e tabi ilaç klinik araştırmaları olarak değerlendirilebilir.

Tıbbi ürünleri tatbik etme amacıyla tasarlanmış cihazlar

MDR Madde 1(9) uyarınca, bir tıbbi ürünü tatbik etme²⁴ amaçlı bir cihaz, MDR tarafından düzenlenir. MDR Madde 2(45)'deki klinik araştırma tanımını karşılayan bu tür cihazların klinik çalışmaları, klinik araştırmalara yönelik MDR gerekliliklerine tabidir.

Ancak, bir tıbbi ürünü tatbik etme amaçlı cihaz ve tıbbi ürün, sadece belirtilen kombinasyonda kullanımı amaçlanan ve tekrar kullanılmayan bütünleşik tek bir ürün oluşturacak şekilde birleştirilmişse, bu bütünleşik tek ürün, uygulanabilir olduğu durumlarda 2001/83/AT²¹ sayılı Direktif veya (AT) 726/2004²² sayılı Tüzük tarafından düzenlenir. Bu durumda, MDR'nin Ek I'de belirtilen ilgili genel güvenlilik ve performans gereklilikleri, söz konusu cihaz parçasının güvenlilik ve performansına yönelik uygulanır. Bu tür bütünleşik ürünlerin klinik çalışmaları, Beşeri Tıbbi Ürünlere ilişkin Klinik Araştırmalar hakkında (AB) 536/2014 sayılı Tüzük (CTR)²³ tarafından düzenlenen ilaç klinik araştırmaları olarak değerlendirilebilir.

Ek III'teki akış şeması, klinik araştırmalara ilişkin MDR gerekliliklerinin tıbbi cihaz ile tıbbi ürün kombinasyonlarının klinik çalışmaları için ne zaman uygulanabilir olduğunu belirlemede yardımcı olmaktadır.

15. Bir sponsorun, hem bir tıbbi ürün için hem de tek bir bütünleşik ürün olmayan ancak bu tıbbi ürünü uygulamaya yönelik kullanılacak bir cihaz için klinik veri toplamak amacıyla klinik bir çalışma (araştırma) yürütmek üzere hangi mevzuat yolunu izlemesi gerekmektedir?

Uygulama anında tek bir bütünleşik ürün olmadıkları bir durumda çalışılan tıbbi ürün ve tıbbi cihaz, iki farklı yasal çerçeve tarafından düzenlenir.

Bu, birlikte geliştirilmiş ve/veya belirli bir kombinasyonda kullanılmaları amaçlanmış olsa bile geçerlidir.

Bu nedenle, hem bir cihaz hem de bir tıbbi ürün için veri toplayan bir klinik çalışma⁶, tıbbi cihazların klinik araştırmalarına ilişkin düzenleyici gerekliliklere (MDR'deki) hem de beşeri tıbbi ürünlerin klinik araştırmalarına ilişkin düzenleyici gerekliliklere (CTR'deki) uygun olmalıdır.

Cihazla ilgili veriler uygunluk değerlendirme amaçları için toplanıyorsa, MDR Madde 62 uygulanır.

²³ 2001/20/EC Sayılı Direktifi Yürürlükten Kaldırma ve Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin, 16 Nisan 2014 tarihli, Beşeri Tıbbi Ürünlere ilişkin Klinik Araştırmalar hakkında 536/2014 Sayılı Tüzüğü

²⁴ Direktif 2001/83/EC'nin Madde 1'inin 2. fıkrasında tanımlandığı gibi.

16. Cihazları ve tıbbi ürünleri içeren kombine çalışmalar için ortak bir AB prosedürü var mı?

Hayır, tıbbi ürünlerin klinik araştırmaları Beşeri Tıbbi Ürünler ile İlişkin Klinik Araştırmalar hakkında (AB) 536/2014 sayılı Tüzük (CTR) tarafından düzenlenirken, cihazların klinik araştırmaları MDR tarafından düzenlenmektedir. Tüzüklerde öngörülen kombine çalışmalar için özel bir prosedür bulunmamaktadır ve dolayısıyla şu anda uyumlu bir prosedür mevcut değildir. Bu nedenle, klinik çalışma⁶ her iki Tüzüğü de karşılayacak şekilde tasarlanmalıdır. İdari açıdan, kombine çalışmalar MDR kapsamında bir cihaz klinik araştırması için bildirim ya da başvuru olarak ve CTR kapsamında bir tıbbi ürün klinik araştırması olarak sunulmalıdır. Ancak, başvurular için gereken çalışma dokümantasyonu (uygulanabilir olduğu durumlarda) kısmen örtüşebilir. Başvurular ayrı sistemlerde ele alındığından lütfen her başvurunun kendi içinde yeterli olması gerektiğini ve diğer başvurularda bulunan dokümantasyona atıf yapılamayacağını unutmayınız. Bu klinik çalışmaların sponsorları, Ulusal Yetkili Otoritelerin web siteleri üzerinden ulaşılabilen ulusal yönergelerle danışmaları teşvik edilmektedir.

Klinik çalışmanın⁶, amaçlandığı gibi her iki tasarrufun amacını karşılamaya yönelik uygun bir tasarıma sahip olması gerekmektedir. İdari açıdan, iki mevzuat yolu izlenmelidir. Bu nedenle, cihazla ilgili olarak MDR Madde 62 veya 82 öngörülmelidir.

17. MDR'ye göre, kullanılabilirlik testleri klinik araştırmalar olarak mı değerlendirilir?

Avrupa standardı EN 62366-1'de²⁵:

- Kullanılabilirlik; amaçlanan kullanım ortamında kullanıcı ara yüzünün etkinliği, verimliliği, kullanıcı öğrenme kolaylığını ve kullanıcı memnuniyetini belirleyen özellik olarak tanımlanmaktadır (Bölüm 3.16)
 - Giriş Notu 1: Etkinlik, verimlilik ve kullanıcı memnuniyeti dâhil kullanılabilirliğin tüm yönleri, bir tıbbi cihazın güvenilirliğini artırabilir ya da azaltabilir.
- Kullanılabilirlik testi, belirlenmiş amaçlanan kullanım ortamında amaçlanan kullanıcılarla bir kullanıcı ara yüzünü keşfetmek veya değerlendirmek için bir metod olarak tanımlanmaktadır (Bölüm 3.19).
- Kullanıcı ara yüzü, kullanıcının ve tıbbi cihazın etkileşimde bulunduğu araçlar olarak tanımlanmaktadır (Bölüm 3.26).
 - Giriş Notu 1: Eşlik eden dokümantasyon, tıbbi cihazın ve bu cihazın kullanıcı ara yüzünün bir parçası olarak kabul edilmektedir.
 - Giriş Notu 2: Kullanıcı ara yüzü, kullanıcının etkileşimde bulunduğu tıbbi cihazın fiziksel yönlerinin yanı sıra görsel, işitsel, dokunsal görüntüler de dâhil

²⁵ EN 62366-1 Tıbbi Cihazlar - Bölüm 1: Kullanılabilirlik Mühendisliğinin Tıbbi Cihazlara Uygulanması (IEC 62366-1:2015)

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- olmak üzere tıbbi cihazın tüm unsurlarını içerir ve bir yazılım ara yüzü ile sınırlı değildir.
- Giriş Notu 3: Bu standardın amaçları doğrultusunda, bir tıbbi cihazlar sistemi tek bir kullanıcı ara yüzü olarak ele alınabilir.
- Kullanıcı; tıbbi cihazı kullanan, yani işleten veya idare eden kişi olarak tanımlanmıştır (Bölüm 3.24).
 - Not 1: Buna temizleyiciler, bakımcular ve kurulumcular dahildir ancak bunlarla sınırlı değildir.
 - Not 2: Hastalar veya diğer meslek mensubu olmayan kişiler de kullanıcı olabilir.
- Kullanım ortamı, kullanıcıların tıbbi cihaz ile etkileşimde bulunduğu gerçek koşullar ve yerdir (Bölüm 3.20).
 - Giriş Notu 1: Kullanım koşulları veya kullanım ortamının özellikleri; hijyen gereklilikleri, kullanım sıklığı, konum, aydınlatma, gürültü, sıcaklık, hareketlilik ve uluslararasılaşma derecesini (degree of internationalization) içerebilir.

Kullanılabilirlik; kullanımı kolaylaştıran yani amaçlanan kullanım ortamlarında kullanıcının kullanıcı ara yüzü tarafından sunulan bilgiyi idrak etmesini, anlamasını, bu bilgiye dayalı olarak kararlar almasını ve belirlenen hedeflere ulaşmak için tıbbi cihazla etkileşimde bulunmasını kolay hale getiren kullanıcı ara yüzünün özellikleri tarafından oluşturulur. Bu faktörlerin birçoğu, çeşitli derecelerde güvenilirlik ve performansı²⁶ etkileyebilir.

İmalatçılar, bir tıbbi cihazın kullanılabilirliğini dokümante etmelidir, ve bu amaca yönelik çeşitli kullanılabilirlik testleri gerçekleştirilebilir. Kullanılabilirlik testi, genel test tasarımına bağlı olarak, MDR Madde 2(45)'deki klinik araştırma tanımına girebilir veya girmeyebilir (ayrıca Soru 3'e de bakınız).

Bir kullanılabilirlik testinin aynı zamanda bir klinik araştırma olup olmadığını belirlerken dikkate alınması gereken faktörler, testin kapsamı ve amacını, ayrıca gönüllülerin cihaza nasıl maruz bırakılacağını da içermelidir. Gelecekteki bir cihazın prototiplerinin veya parçalarının, kullanılabilirlik testinde değerlendirilen tıbbi bir amaca sahip olabileceği ve dolayısıyla bunları araştırma amaçlı cihazlar olarak değerlendirileceği ve bu sayede; özellikle kullanılabilirlik testinin kullanıcıları cihazla ilgili risklere maruz bıraktığı durumlarda veya zayıf kullanılabilirlik, hasta veya kullanıcı güvenliği risklerine yol açabileceği durumlarda, testin bir klinik araştırma olabileceği unutulmamalıdır.

Cihaz geliştirme sürecinde; cihaz performansını ve/veya güvenliğini bir sonraki klinik araştırmada araştırmak için gereken cihaza maruziyet öncesinde, riskleri yeterince azaltabilmek amacıyla, cihazla ilişkili risklere sınırlı insan maruziyeti ile kullanılabilirlik testleri tasarlamak ve gerçekleştirmek önerilmektedir.

²⁶ EN 62366-1 standardındaki metne karşılık "ve performansı" kelimeleri eklenmiştir.

İmalatçılar, gönüllülerin dâhil olduğu belirli bir kullanılabilirlik testinin neden bir klinik araştırma tanımının dışında kaldığına ilişkin gerekçelerini dokümanete etmelidir (teknik dokümantasyonun bir parçası olarak).

Genellikle, klinik araştırma tanımını karşılayan bir kullanılabilirlik testi, MDR Madde 62(1) kapsamına girer, ancak MDR Madde 82'nin ilgili olabileceği durumlar mevcut olabilir.

18. Retrospektif bir klinik çalışma, klinik araştırma tanımının kapsamı altına dâhil olabilir mi?

MDR'de klinik araştırma; "bir cihazın güvenliliğini veya performansını değerlendirmek üzere yürütülen, bir veya daha fazla gönüllünün dâhil olduğu her türlü sistematik araştırma" olarak tanımlanmaktadır. Retrospektif çalışmalarda, gönüllülerin katılımı ve bunların cihaza maruziyetleri, veriler hâlihazırda oluşturulduğu için çalışmanın kendisinden önce gerçekleşmektedir. Bu, bu tür verilerin retrospektif analizinin hasta yönetimi üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı ve çalışmanın hastalar için herhangi bir ek risk oluşturmadığı anlamına gelmektedir. Çalışma, GDPR'ye²⁷ göre tanımlanmış veya tanımlanabilir gerçek kişiye (veri sahibi) ilişkin herhangi bir bilgi anlamına gelen "kişisel veri"yi içerebilir, ancak çalışma kendi başına, insan gönüllülerin bir cihaza dâhil edilmesi (maruz bırakılması) anlamına gelmez.

Cihazın performansının ve/veya güvenliliğinin retrospektif olarak cihazın kullanımına ilişkin karardan ayrı olarak çalışmada incelendiği durumda, çalışma MDR'ye göre bir klinik araştırma olarak değerlendirilmemelidir ancak dikkate alınması gereken ulusal hükümler mevcut olabilir.

Bu tür çalışmalardan elde edilen veriler, uygun durumlarda klinik değerlendirmenin bir parçasını oluşturabilir.

19. Bir klinik çalışmanın amacı özellikle bir cihazı değerlendirme olmadığı, ancak cihazın çalışmanın amacı için gerekli olduğu hallerde (örneğin, bir fizyolojik sürecin, tıbbi bir yöntemin, cerrahi bir teknik veya rehabilitasyon tekniğinin çalışılması), sponsorun cihazla ilgili hangi yasal yönleri dikkate alması gerekir?

Gönüllüleri içeren araştırmada Madde 2(1) uyarınca tıbbi amaçlar doğrultusunda kullanılan herhangi bir cihazın , kendisine uygulanabilir MDR gerekliliklerine uyması gerekmektedir. Bu, cihazın :

- MDD veya AIMDD'ye göre CE işaretli olması (geçerli bir CE işareti ile edinilmiş), veya
- MDR'ye göre CE işaretli olması veya
- MDR Madde 5.5'in gerekliliklerini karşılayan "in-house" bir cihaz olması veya

²⁷ Kişisel verilerin işlenmesine ilişkin olarak gerçek kişilerin korunması ve bu tür verilerin serbest dolaşımına ilişkin 27 Nisan 2016 tarih ve (AB) 2016/679 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü'nün Madde 4(1)'i ve yürürlükten kaldırılan 95/46/EC Sayılı Direktif (Genel Veri Koruma Yönetmeliği)

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- MDR Madde 52(8)'e uygun ısmarlama imal edilmiş bir cihaz olması veya
- MDR Madde 2(46) uyarınca MDR Madde 62, 74 veya 82'de belirtilen gereklilikleri takip eden bir klinik araştırmada kullanılan bir araştırma amaçlı cihaz²⁸ olması anlamına gelmektedir.

CE işareti olmayan cihazlar için, mevcut olan tek seçenek çalışmayı cihazın bir klinik araştırması olarak tasarlamak ve gerekli onayları almaya çalışmaktır. Ana araştırma amacı cihazın performansını ve/veya güvenilirliğini incelemek olmasa da, bunlar ikincil amaçlar haline getirilebilir. Ulusal mevzuat daha fazla seçenek sunabilir.

CE işaretli cihazların klinik araştırma düzeneğinde kullanım amacı dışında kullanılması, risk perspektifinden dikkatle değerlendirilmelidir ve imalatçı tarafından belirtilen kullanım amacından sapma derecesine bağlı olarak her zaman uygun olmayabilir.

20. Bir klinik araştırma için doğru olan mevzuat yolunu belirlemekten kim sorumludur?

Kendi klinik araştırmaları için doğru olan mevzuat yolunu belirlemek sponsorun sorumluluğundadır. Bu dokümanda rehberlik sağlanmaktadır ancak MDR ile 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, kendi değerlendirmelerini ve mevzuat yoluna ilişkin seçimlerini dokümante etmeye teşvik edilmektedir.

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

21. Klinik araştırmalar için güvenilirlik raporlama gereklilikleri nelerdir?

Madde 62(1) ve 74(1)'e göre gerçekleştirilen klinik araştırmalar için güvenilirlik raporlama gereklilikleri, araştırılan cihazı kullanım amacı dâhilinde kullanıp kullanmadığınıza bağlı olacaktır:

- Araştırma amaçlı cihazın CE işaretli olmadığı veya CE işaretli fakat kullanım amacının dışında kullanılacağı hallerde, MDR Madde 80'de belirtilen güvenilirlik raporlama hükümleri uygulanır.
- Araştırma amaçlı cihazın CE işaretli olduğu ve kullanım amacı dâhilinde kullanılacağı hallerde, PMCF araştırmaları için MDR Madde 80(5-6)'da ve Madde 87 ila 90'da

²⁸ AB üyesi ülkelerin, Madde 82 kapsamına giren klinik araştırmalar için ek ulusal gereklilikler getirebileceği unutulmamalıdır.

belirtilen vijilansa ilişkin hükümler ve MDR Madde 91 uyarınca kabul edilen tasarruflar uygulanır.

Daha fazla rehberlik için MDCG 2020-10/1 '(AB) 2017/745 Sayılı Tüzük Kapsamında Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmalarında Güvenlilik Raporlamasına'²⁹ bakınız.

Ayrıca, güvenlilik raporlaması konusundaki ulusal rehberlik için, özellikle Madde 82 kapsamındaki klinik araştırmalara yönelik ulusal yetkili otoritelerin web sitelerine danışılmalıdır.

22. (AB) 2017/745 sayılı Tüzük (MDR) Ek XVI'da yer alan tıbbi amaçlı olmayan cihazların imalatçısı klinik araştırma yapmak zorunda mıdır?

Tıbbi cihazlara benzeyen ancak tıbbi amaçlı olmayan bazı ürünler için tüketicilerin aynı koruma seviyesi sağlamak amacıyla, MDR Ek XVI'da tanımlanan cihazların uygulanabilir genel güvenlilik ve performans gerekliliklerine uyması gerekmektedir. Bu ürünlerin klinik değerlendirmeleri; piyasaya arz sonrası gözetim, PMCF ve uygun olduğu hallerde özel klinik araştırmaların verileri dahil olmak üzere güvenliliği ilgilendiren ilgili verilere dayanır. Analog bir tıbbi cihazdan elde edilen mevcut klinik verilere dayanılması usulüne uygun bir şekilde gerekçelendirilmedikçe bu ürünler için klinik araştırmalar gerçekleştirilir³⁰. Daha fazla rehberlik için lütfen MDCG 2020-5 Klinik Değerlendirme – Eşdeğerlik, Bölüm 4 (f)'ye bakınız³¹.

23. İsmarlama imal edilen cihazların veya kuruluş içi (in-house) imal edilen cihazların klinik araştırmaları için hangi prosedür uygulanır?

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

Sağlık kuruluşları bünyesinde cihazların kuruluş içi imal edilmesi, modifiye edilmesi ve kullanılması, MDR Madde 5(5)'de belirtilmektedir.

MDR Ek I'de belirtilen ilgili genel güvenlilik ve performans gereklilikleri, her iki cihaz türüne de uygulanır. Bu nedenle, bu cihaz türlerine göre klinik araştırmalar yapılabilir ve bunlar Madde 62 veya 82 kapsamına girebilir. Daha fazla bilgi için bu dokümanın Ek I'ine bakınız.

24. (AB) 2017/745 sayılı Tüzük Madde 78 uyarınca koordineli değerlendirme prosedürleri mevcut mudur?

Şimdilik, koordineli bir prosedür bulunmamaktadır. EUDAMED kullanıma sunulduğunda ve MDR Madde 78 kapsamındaki başvurular için işlevsellik sağladığında, bazı AB üyesi ülkeler

²⁹ https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en

³⁰ MDR Madde 61(9)

³¹ https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en

çok uluslu çalışmaların koordineli bir değerlendirmesini başlatmak üzere gönüllü bir teste katkıda bulunacaktır.

Başvuru İçeriği

25. MDR Madde 62(1)'e uyan bir klinik araştırma başvurusu ile birlikte hangi dokümanları sunmalıyım?

Sunulacak dokümantasyon, MDR Ek XV Bölüm II'de listelenmiştir.

Klinik araştırma başvuru/bildirim dokümanları³² hakkında MDCG 2021-08 rehber dokümanı, MDR'ye göre klinik araştırma prosedürlerini desteklemek üzere oluşturulan klinik araştırma başvurusuna/bildirimine yönelik şablonlar sağlamaktadır. Ayrıca, klinik araştırmanın yürütüleceği ülkedeki ilgili yetkili otoritenin web sitesini ziyaret etmek, başvuru içeriği ile ilgili ulusal gereklilikleri kontrol etmek gerekmektedir.

Değerlendirmeyi yapacak olan kişilere karar vermeleri için önerilen çalışma ve araştırma amaçlı ürün/ürünler hakkında yeterli bilgi sağlamak ve uygulanabilir gerekliliklere uygunluğu göstermek amacıyla, ilave destekleyici dokümanlar sunulabilir.

26. MDR Madde 74(1)'e uyan bir klinik araştırma için hangi dokümanları sunmalıyım?

MDR Madde 74(1), bir başvuru için sunulan dokümantasyonun aynısının bir bildirimle birlikte sunulması gerektiğine işaret etmektedir, MDR Ek XV Bölüm II'ye bakınız.

Klinik araştırma başvuru/bildirim dokümanları hakkında MDCG 2021-08 rehber dokümanı, MDR'ye göre klinik araştırma prosedürlerini desteklemek üzere oluşturulan klinik araştırma başvurusuna/bildirimine yönelik şablonları sağlamaktadır. Ayrıca, klinik araştırmanın yürütüleceği ülkedeki ilgili yetkili otoritenin web sitesini ziyaret etmek, bildirim içeriği ile ilgili ulusal gereklilikleri kontrol etmek gerekmektedir.

27. MDR Madde 82'ye uyan bir klinik araştırma için hangi dokümanları sunmalıyım?

Madde 82, Madde 62(1)'de listelenen amaçlardan herhangi biri uyarınca gerçekleştirilmeyen klinik araştırmalara yönelik asgari gereklilikleri belirtmektedir. Bu klinik araştırmalar, Madde 62(2) ve (3), Madde 62(4)'ün (b), (c), (d), (f), (h) ve (l) bentleri ile Madde 62(6)'nın hükümlerine uyar.

MDR Madde 82'ye göre olan çalışmalara yönelik başvuru gereklilikleri ulusal hükümlere tabi olduğundan, bu çalışmalara yönelik başvuru gereklilikleri hakkında genel bir rehberlik sağlamak mümkün değildir. Bu nedenle, ulusal gereklilikler hakkında bilgi edinmek için klinik

³² MDCG 2021-08 Klinik araştırma başvuru/bildirim belgeleri

araştırmanın yürütüleceği ülkedeki ilgili yetkili otoritenin ve/veya ilgili etik kurulun web sitesini kontrol etmek gerekmektedir.

28. Araştırmacı Broşürünün (IB) beklenen içeriği nedir?

IB'nin amacı; araştırmacılara, araştırma amaçlı cihaza insanların maruz kalmasını gerekçelendirmek üzere klinik öncesi testlerden veya klinik araştırmalardan elde edilen araştırma amaçlı cihazın güvenliliği ve performansı hakkında yeterli veri sağlamaktır.

MDR Ek XV Bölüm II Kısım 2, IB'nin gerekli içeriğini listelemektedir. Buna ek olarak, ISO 14155:2020³³ Ek B'ye uyulması tavsiye edilir.

Daha fazla rehberlik için MDCG'nin "Tıbbi cihazların klinik araştırmaları için Araştırmacı Broşürünün içeriği hakkında ayrıntılı rehber" dokümanına başvurunuz.

29. Klinik Araştırma Planının (CIP) beklenen içeriği nedir?

CIP³⁴, klinik araştırmanın hedeflerini ve sonlanım noktalarını açıkça belirtmelidir. Önerilen tasarım, bilimsel ve etik ilkelere dayalı olarak yeterince gerekçelendirilir.

MDR Ek XV Bölüm II Kısım 3, CIP'nin istenen içeriğini listelemektedir. Buna ek olarak, ISO 14155:2020³⁵ Ek A'ya uyulması tavsiye edilmektedir.

Daha fazla rehberlik için MDCG'nin "Tıbbi cihazların klinik araştırmaları için Klinik Araştırma Planının içeriği hakkında ayrıntılı rehber" dokümanına başvurunuz.

Klinik araştırmalarda yapılan değişiklikler

30. Önemli bir değişiklik nasıl tanımlanır?

Bir klinik araştırmadaki önemli bir değişiklik; klinik araştırmada, gönüllülerin güvenliği, sağlığı veya hakları üzerinde ya da araştırmadan elde edilen klinik verilerin tutarlılığı veya güvenilirliği üzerinde önemli bir etkiye sahip olması muhtemel olan bir değişikliktir. Klinik araştırma planında (CIP), araştırmacı broşüründe (IB), gönüllü bilgi formunda ve diğer klinik araştırma dokümantasyonunda yapılan değişiklikler önemli değişiklikler olarak değerlendirilebilir veya değerlendirilmeyebilir.

Sponsorlar, bazı değişikliklerin klinik araştırmanın tasarımını veya bilimsel sonucunu ciddi şekilde etkileyebileceğini ve yeni bir klinik araştırmanın başlatılmasını gerektirebileceğini de göz önünde bulundurmalıdır.

³³ Gönüllüler için tıbbi cihazların klinik araştırması - İyi Klinik Uygulamalar (ISO 14155:2020)

³⁴ "Protokol" olarak da adlandırılabilir.

³⁵ Gönüllüler için tıbbi cihazların klinik araştırması - İyi Klinik Uygulama (ISO 14155:2020)

Önemli bir değişikliğin bildirilmesine ilişkin prosedür, MDR Madde 75'te daha ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. Önemli olarak yorumlanabilecek değişikliklerin kapsamlı olmayan bir listesi bu dokümanın Ek II'sinde bulunabilir.

Değişikliğin önemli olup olmadığını belirlemek sponsorun sorumluluğundadır. Ancak, sponsorun klinik araştırmadaki belirli bir değişikliğin etkisi konusunda emin olmaması durumunda, bildirim öncesinde Ulusal Yetkili Otoriteye danışılabilir.

31. Sponsor ne zaman önemli bir değişiklik bildiriminde bulunabilir?

MDR uyarınca bir klinik araştırmanın başlamasına izin verilir verilmez MDR Madde 75³⁶ uyarınca bir önemli değişiklik bildirimini sunulabilir.

Ayrıca, hâlihazırda sunulmuş olan bir önemli değişikliğin değerlendirilmesi devam ederken bir (diğer) önemli değişikliğin sunulması önerilmez. Klinik araştırmalardaki değişikliklere ilişkin ulusal prosedürlerin uygulanıp uygulanmayacağını da dikkate alınması önemlidir³⁷.

32. Araştırma amaçlı cihazdaki bir değişiklik klinik araştırmadaki önemli bir değişiklik olarak mı değerlendirilmelidir yoksa yeni bir klinik araştırma başvurusunun sunulması mı yol açar mı?

Genel olarak, araştırma amaçlı cihazdaki bir değişiklik klinik araştırmadaki önemli bir değişikliktir. Örnek olarak, risk profilini değiştiren veya yeni riskler ekleyen cihazdaki bir değişikliğin gönüllünün güvenliği, sağlığı veya hakları üzerinde önemli bir etkisi olması muhtemeldir ve bu nedenle önemli bir değişikliktir.

Araştırma amaçlı cihazdaki bazı değişiklikler, doğası gereği o kadar kapsamlıdır ki, yeni bir klinik araştırmaya başvurulması gerekir. Cihazın güvenliliği, performansı veya klinik faydası için kanıt sağlamak üzere klinik araştırma tasarımının uygunluğunu değiştiren cihazdaki değişiklikler, değişikliğin reddedilmesine neden olabilir ve yeni bir klinik araştırma başvurusunun sunulması gerekebilir.

Klinik araştırma sırasında cihazın çeşitli versiyonlarının kullanıldığı bir durumda, bir klinik araştırmadan elde edilen verilerin belirli bir cihazla ilgili olabilmesi için eşdeğerlik hususunun dikkate alınması gerekebilir.

MDCG 2020-5, klinik değerlendirme ile ilgili olarak eşdeğerlik konusunda rehberlik sağlar. Bu rehber doküman, aynı klinik araştırma dahilinde bir cihazda değişiklik yapıp yapılamayacağını veya yeni bir klinik araştırma başvurusu sunulması gerekip gerekmediğini belirlemede sponsorlara destek olabilir. AB üyesi ülkeler; araştırma amaçlı cihazdaki bir

³⁶ Daha fazla ayrıntı için lütfen bu dokümanın soru 30'una bakınız.

³⁷ Örneğin, Etik Kurul görüşlerine ilişkin ulusal prosedürler.

değişikliğin, cihazın güvenliliği, performansı veya klinik faydası için kanıt sağlamak üzere klinik araştırma tasarımının uygunluğunu değiştirip değiştirmediğini durum bazında değerlendirecektir. MDCG 2020-5'e göre, değiştirilen araştırma amaçlı cihaz ilk başvurunun konusu olan cihazla eşdeğer değilse, yeni bir klinik araştırma gerekebilir.

33. MDR Madde 75'e göre, sponsorun klinik araştırmada önemli değişiklikler yapmayı amaçladığı durumlarda, AB üyesi ülkeye 'bir hafta' içinde bildirimde bulunmalıdır. Bu 'bir hafta' ne zaman başlar?

“Bir haftalık” süre, ilgili dokümanların (klinik araştırma planı, araştırmacı broşürü, gönüllü bilgi formu ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu gibi) güncellenmiş bir versiyonunun yayımlandığı tarihten itibaren başlar.

Örneğin bir CIP'deki değişikliklerin, hasta bilgileri gibi diğer dokümanlarda da değişiklik yapılmasını gerektirebileceği ve bu değişikliklerin farklı bir tarihte yapılabileceği kabul edilmektedir. Bu tür değişiklikler; etkilenen son doküman düzenlendiğinde bir araya getirilebilir ve sunulabilir, ancak MDR Madde 75'teki son tarihe veya ulusal hükümlere göre gerekli olduğu durumlarda Yetkili Otorite ve/veya Etik Kurul tarafından bir izin yazısı düzenlenene kadar klinik araştırmadaki değişikliklerin uygulanmasının yapılamayacağı unutulmamalıdır.

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

Evet. Sponsorun 38 gün sonra AB üyesi ülkeden haber almaması halinde, söz konusu AB üyesi ülkedeki Etik Kurulun önemli değişiklikle ilgili olarak olumsuz bir görüş bildirmemiş olması koşuluyla, önemli değişiklik uygulanabilir. Açıkça tanımlanabilen değişiklikleri içeren ilgili tüm dokümantasyonun eksiksiz olarak sunulmasıyla başlayan 38 günlük süre, uzmanlara danışmak amacıyla 7 gün daha uzatılabilir. AB üyesi ülke bu tür bir konsültasyonun gerçekleşmesi durumunda sponsoru bilgilendirecektir. AB üyesi ülkenin önemli değişikliğe izin vermesi halinde bu önemli değişiklik daha erken uygulanabilir.

AB üyesi ülkenin bir bilgi talebi göndermesi durumunda, ulusal hükümlere bağlı olarak, ilgili AB üyesi ülke ilave bilgileri almadığı müddetçe süre dondurması söz konusu olabilir.

Ayrıca sponsorun bir önemli değişiklikle ilgili olarak güncellenen dokümanların talep edilmesi halinde hem Yetkili Otoriteye hem de Etik Kurula sunulmasını sağlaması gerekir. Örneğin önemli değişikliklerin Etik kurullara bildirilmesi ve incelenmesi ile ilgili olarak ulusal hükümler olabileceğini unutmayınız.

35. Önemli olmayan değişikliklere hangi bildirim gereklilikleri uygulanır?

MDR Madde 75, sponsorların veya otoritelerin önemli olmayan değişiklikleri nasıl ele alacaklarını açıklamamaktadır. EUDAMED kullanıma işlevsel olduktan sonra, sponsorların

MDR Madde 70(2) uyarınca veri tabanındaki bilgileri güncel tutmaları beklenmektedir. Ancak, EUDAMED'in yokluğunda AB üyesi ülkeler yaklaşımlarını henüz uyumlaştırmamıştır ve bu nedenle ulusal gerekliliklerin kontrol edilmesi gerekmektedir.

Örneğin önemli olmayan değişikliklerin Etik kurullara bildirilmesi ve incelenmesi ile ilgili ulusal hükümler olabileceğini unutmayınız.

Klinik araştırmalar için zaman çizelgesi hususları

36. Hangi tarih klinik araştırmanın başlangıcı olarak kabul edilir?

MDR tarafından klinik araştırma başlangıç tarihinin raporlanması açıkça istenmemektedir ancak bazı AB üyesi ülkelerde ulusal mevzuat gereği bunun ilgili Otoriteye rapor edilmesi gerekmektedir.

Ayrıca, ilgili bilgilerin kamuoyuna duyurulması ve Yetkili Otorite denetim planlaması amacıyla klinik araştırmanın başlangıç tarihi EUDAMED'de (işlevsel olduktan sonra) belirtilmelidir. Bir klinik araştırmanın başlangıç tarihi klinik araştırma planında açıklanmalıdır. Genel olarak, bir AB üyesi ülkedeki klinik araştırmaya ilk defa dâhil etme eylemi olarak kabul edilir. İlk defa dahil etme eylemi, sponsor tarafından belirtilmelidir ve bu örneğin ilk çalışma merkezinde klinik araştırmanın başlatıldığı tarih veya araştırmaya özgü ilk tanıtımın yayımlandığı tarih olabilir. Her hâlükârda klinik araştırma, onay verildiği tarihten (veya PMCF klinik araştırmaları için bildirilen başlangıç tarihten) daha erken veya çalışmaya dahil etmenin başladığı tarihten daha geç başlayamaz.

37. Bir klinik araştırmanın bitiş tarihi olarak hangi tarih kabul edilir?

MDR Madde 77(2)'de belirtildiği gibi; bir klinik araştırmanın sona ermesi, klinik araştırma planında bu sona erme için başka bir zaman noktası belirtilmedikçe (örneğin, son gönüllünün son ziyaretinden sonra meydana gelen saha kapanışı), son gönüllünün son ziyaretiyle aynı zamana denk geldiği kabul edilir.

38. Sponsor, bir veya daha fazla AB üyesi ülkede sonuçlandığında mı yoksa tüm klinik araştırma küresel olarak tamamlandığında mı klinik araştırmanın sona erdiğini bildirmek zorundadır?

MDR Madde 77(3) uyarınca sponsor klinik araştırmanın yürütüldüğü her AB üyesi ülkeye söz konusu ülkedeki klinik araştırmanın sona erdiğini bildirir. Bu bildirim, bahsi geçen AB üyesi ülkeyle ilgili olarak klinik araştırmanın sona ermesinden itibaren 15 gün içinde yapılmalıdır.

Bir klinik araştırmanın birden fazla AB üyesi ülkede yürütülmesi halinde sponsor, klinik araştırma tüm AB üyesi ülkelerde tamamlandığında söz konusu klinik araştırmanın yürütüldüğü tüm AB üyesi ülkeleri bilgilendirir. Bu bildirim, son AB üyesi ülkede klinik araştırmanın sona ermesinden itibaren 15 gün içinde yapılmalıdır.

AB'deki klinik araştırmanın sona erdiği raporlandığında klinik araştırma bir veya daha fazla üçüncü ülkede hala devam ediyorsa, bu durum sponsorun tüm çalışma için bir klinik araştırma raporu sunma (yani MDR Madde 77(5)'in raporlama gerekliliklerini yerine getirme) becerisini etkileyecektir. Bu nedenle sponsor, çalışmanın küresel olarak beklenen sona ermesiyle AB'deki çalışmanın sona ermesi aynı zamana denk gelmiyorsa, ilgili AB üyesi ülkeleri küresel olarak beklenen bu sona erme hakkında bilgilendirmelidir. Sponsorlar, küresel olarak çalışmanın fiili sonuna ulaşıldığında bunu teyit etmek üzere ilgili AB üyesi ülkeleri bilgilendirmeye teşvik edilmektedir.

39. Sponsor klinik araştırmanın erken sonlanımını ne zaman bildirmelidir?

Bir klinik araştırmanın geçici olarak durdurulması veya erken sonlandırılması durumunda sponsor, ilgili Üye Devleti 15 gün içinde veya güvenlilik gerekçelerine dayanıyorsa 24 saat içinde bilgilendirmelidir. Bu raporlama zaman çizelgesi, sponsorun klinik araştırmayı durdurma/sonlandırma kararından itibaren sayılmalıdır.

Geçici olarak durdurulan çalışmanın yeniden başlatılması durumunda, yetkili otoriteye bir bildirim yapılır. Güvenlilik gerekçesiyle geçici olarak durdurma durumunda, bu bildirim önemli bir değişiklik olarak sunulmalıdır.

Bir AB üyesi ülkede beklenen gönüllü sayısına ulaşılmadan önce yeni gönüllülerin dâhil edilmesinin durdurulması ve bunun küresel olarak toplam gönüllü sayısının elde edilmesinden kaynaklanması halinde, erken sonlandırma olarak değerlendirilmeyeceğini unutmayınız.

40. Sponsor, klinik araştırma raporunu sonuçlarıyla birlikte ne zaman sunmalıdır?

Klinik araştırmanın sonucuna bakılmaksızın, sponsor, klinik araştırmanın küresel olarak sona ermesinden itibaren bir yıl içinde, söz konusu araştırmanın yürütüldüğü tüm AB üyesi ülkelere, MDR Ek XV Bölüm I Kısım 2.8'de ve Bölüm III Kısım 7'de atıfta bulunduğu şekilde bir klinik araştırma raporu sunar.

Erken sonlandırma veya geçici durdurma kararının ardından, klinik araştırmanın yürütüldüğü tüm AB üyesi ülkelere 3 ay içinde bir klinik araştırma raporu sunulması gerekmektedir. Sponsorlardan, geçici durdurma ile ilgili herhangi bir güvenlilik gerekçesine dair bir risk analizi sunması beklenmektedir.

Klinik araştırmanın geçici durdurmadan sonra üç ay içinde yeniden başlatılması halinde, sponsorun klinik araştırma tamamlanana kadar bir klinik araştırma raporu sunması gerekmez. Nihai klinik araştırma raporu geçici durdurma ile ilgili ayrıntıları içermelidir.

41. Çalışma dokümantasyonu ne kadar süreyle saklanmalıdır?

MDR Ek XV Bölüm III Kısım 3'te (sponsorun yükümlülüklerini kapsayan), Ek XV'te bahsedilen dokümantasyonun, söz konusu cihazla yapılan klinik araştırmanın sona ermesinden sonra en az 10 yıl süreyle veya klinik araştırma akabinde cihazın piyasaya arz edilmesi durumunda, son cihazın piyasaya arz edilmesinden sonra en az 10 yıl süreyle saklanması gerektiği belirtilmektedir. İmplant edilebilir cihazlar söz konusu olduğunda, bu süre en az 15 yıl olur.

'Piyasaya arz edilen' ifadesinin her münferit tek cihaza atıfta bulunduğunu, yani referansın imalatçıdan başka bir tarafa nakledilen son münferit cihaza yönelik olduğunu unutmayınız³⁸. Bu, uygulamada dokümantasyonun uzatılmış bir süre boyunca saklanması gerektiği anlamına gelmektedir.

Klinik araştırma raporları

42. Klinik araştırma raporunun içeriği ne olmalıdır?

Klinik araştırma raporunun içeriğine ilişkin asgari gereklilikler (MDR Madde 77 uyarınca kamuya açıklanacak olan) MDR Ek XV Bölüm III bent 7'de tanımlanmıştır. ISO 14155:2020 standardı, Ek D'de de klinik araştırma raporunun içeriğine ilişkin ilgili bilgiler yer almaktadır.

Ciddi advers olayların, advers cihaz etkilerinin ve cihaz kusurlarının özetinin yalnızca bu olaylarla ilgili toplu bilgileri sunması gerektiğini unutmamak önemlidir.

Doğrudan veya dolaylı olarak kişisel veriler içeren münferit olayların veya satır listelerinin tanımlanması, kişilerin mahremiyetini tehlikeye atabilir ve kamuya açıklanacak bir raporda bundan kaçınılmalıdır.

Gerekli olan bilgileri (asgari içerik) ilgili bir bağlama oturtmak ve klinik araştırma raporunun anlaşılmasını artırmak için sponsorların aşağıdaki bilgileri de rapora dâhil etmeleri teşvik edilmektedir:

Klinik araştırma geçmişi

Klinik araştırmanın yürütülmesine ilişkin bağlam ve gerekçelerin sunulması.

Sonuç ölçümleri

Seçilen sonuç ölçümlerinin tanımı ve bunların araştırma amaçlı cihazın güvenilirlik ve performansının değerlendirilmesiyle ilgisi.

³⁸ Bu durum Mavi Rehber'den çıkarılmıştır.

Klinik araştırma yürütme

- Klinik araştırmanın yürütüldüğü zaman dilimini tanımlamak amacıyla gönüllülerin çalışmaya dâhil olma ve takip dönemlerini tanımlayan tarihler hakkında bilgi eklenmesi.
- Müdahaleler: Her bir grup için amaçlanan müdahalelerin kesin ayrıntıları ve bunların gerçekte nasıl ve ne zaman uygulandığı rapora dâhil edilmelidir. Her bir grup için kesin dozun (ilgili ise), tedavi süresinin, kontrol müdahalelerinin ve ek tedavinin belirtilmesi.

Klinik araştırma gönüllüleri

Temel veriler (her grubun temel demografik ve klinik özellikleri) dâhil edilmelidir. Ayrıca gönüllülerin her bir aşamadaki akışı açıklanmalıdır (uygunsa şema halinde).

Her grup için rastgele atanan, amaçlanan tedaviyi alan, klinik araştırmayı tamamlayan ve birincil sonuç için analiz edilen gönüllü sayıları belirtilmelidir.

Her grupta her bir analize dâhil edilen gönüllü sayısını ve analizin "amaca göre tedavi" mi yoksa "protokole göre" mi yapıldığını belirtiniz.

Sapmalar ve değişiklikler

Başlangıçtaki klinik araştırma planından sapmalar ve herhangi bir CIP değişikliğinin tanımı açıklanmalı ve gerekçelendirilmelidir.

43. MDR Madde 77(5)'de atıfta bulunulan klinik araştırma raporunun zorunlu özeti için bir şablon var mıdır??

Evet, [klinik araştırma raporu özetinin içeriği ve yapısına ilişkin Komisyon Kılavuzuna](#) (2023/C 163/06)³⁹ bakınız.

Geçiş dönemine ilişkin düzenlemeler

44. EUDAMED klinik araştırma başvurularına ne zaman imkân verecek?

Klinik Araştırma ile Performans Çalışmaları için EUDAMED'in kullanımı, bağımsız bir denetim sonucunda EUDAMED'in tam işlevselliğe ulaştığına dair Avrupa Birliği Resmi Gazetesi'nde bir bildiri yayınlanmasından sonraki 6 aylık geçiş döneminin sonunda zorunlu hale gelecektir. Kullanımı zorunlu hale gelmeden önce EUDAMED üzerinden başvuru sunulması mümkün olmayacaktır.

EUDAMED'e bağlantı: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

³⁹ [2023/C 163/06](#)

45. Sponsor, EUDAMED'deki klinik araştırma modülü hazır olana kadar MDR'ye nasıl uyum sağlayabilir?

Klinik araştırmanın sponsorları, MDR'nin uygulandığı tarihten itibaren EUDAMED'e aktör olarak kaydolamayacak, EUDAMED üzerinden başvuru veya bildirim yapamayacaklardır.

Başvuru yapmak için:

Bir klinik araştırmaya başvurmak veya kilitli 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.

Komisyonunda, aşağıdaki adreste mevcut olan Ulusal Yetkili Otoritelerin iletişim bilgileri bulunmaktadır:

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

MDR Madde 80'in güvenlilik raporlama gerekliliklerini yerine getirmek için:

Rehberlik için lütfen MDCG 2020-10/1 “(AB) 2017/745 sayılı Tüzük kapsamında tıbbi cihazların klinik araştırmalarında güvenlilik raporlaması”na bakınız.

46. (AB) 2017/745 sayılı Tüzüğün uygulama tarihinden önce başlamış olan klinik araştırmalara ne olacak?

MDR'nin uygulama tarihi itibarıyla 93/42/AT ve 90/385/AT sayılı Direktifler uyarınca mevcut durumda yürütülmekte olan klinik araştırmalar, yürütülmeye devam edebilir. Bununla birlikte, MDR'nin uygulama tarihinden sonra meydana gelen ciddi advers olaylar (SAEler) ve cihaz kusurları, MDR Madde 80'de tanımlanan kurallara göre AB üyesi ülkeye bildirilmelidir.

Geçiş kolaylaştırmak ve sponsorlara Klinik Araştırma Planlarını ve klinik araştırmalardaki prosedürleri güncellemeleri için zaman tanımak amacıyla bir sponsor, Eudamed raporlaması zorunlu hale gelene kadar tüm ciddi advers olayları Ulusal Yetkili Otoritelere raporlamaya devam edebilir. Bu durum yalnızca 26 Mayıs 2021 tarihinden önce 90/385/AET sayılı Direktif Madde 10 veya 93/42/AET sayılı Direktif Madde 15 uyarınca yürütülmeye başlanan çalışmalara uygulanır. Daha fazla rehberlik için lütfen MDCG 2020-10/1 “(AB) 2017/745 sayılı Tüzük kapsamında tıbbi cihazların klinik araştırmalarında güvenlilik raporlaması”na bakınız.

47. MDR Madde 120(11) nasıl yorumlanmalıdır - 90/385/AET sayılı Direktif Madde 10 veya 93/42/EEC sayılı Direktif Madde 15 uyarınca bir klinik araştırma ne zaman yürütülmeye başlamış sayılır?

Ulusal mevzuatta Direktiflerin ulusal yorumlanması ve uygulaması AB üyesi ülkeler arasında farklılık gösterebildiğinden, lütfen klinik araştırmanın yürütüleceği AB üyesi ülkedeki ulusal yetkili otoriteye neyi başlama/başlangıç tarihi olarak kabul ettiklerini sorunuz.

Yasal temsilci

48. Sponsorun yasal temsilcisinin rol ve sorumluluğu nedir?

MDR Madde 62(2)de “Bir klinik araştırmanın sponsorunun Birlik içinde yerleşik olmaması durumunda, sponsor Birlik içinde yerleşik gerçek veya tüzel bir kişinin, kendisinin yasal temsilcisi olmasını sağlar⁴⁰. Bu yasal temsilci, bu Tüzük uyarınca sponsorun yükümlülüklerine uygunluğun sağlanmasından sorumlu olur ve bu Tüzükte sponsor ile yapılması öngörülen tüm iletişimlerin muhatabı olur.

Bu yasal temsilci ile yapılan her türlü iletişim, sponsorla yapılan iletişim olarak kabul edilir.” ifadesi yer almaktadır.

Tüzük uyarınca, MDR uyarınca sponsorun yükümlülüklerine uyulmasını sağlamaktan yasal temsilci sorumludur. Bu sorumluluğun sponsora, ne de bir klinik araştırma organizasyonuna (CRO) geri devredilebileceği öngörülmektedir.

Sponsorun atanan yasal temsilciye çalışma özelinde bir vekâletname vermesi tavsiye edilmektedir.

MDR kapsamındaki sponsorun yükümlülüklerine uyulmasını sağlaması için yasal temsilciye olanak tanımak amacıyla taraflar arasında yapılacak bir sözleşmenin:

- sponsoru yasal temsilciye gerekli tüm bilgileri sağlamakla ve
- yasal temsilciyi, Tüzüğe herhangi bir uygunsuzluğun farkına varması durumunda sponsoru derhal bilgilendirmekle.

yükümlü kılması tavsiye edilir.

Görevlerin yasal temsilci tarafından başka bir tüzel veya gerçek kişiye devredilmesi halinde, MDR'ye uyulmasını sağlama sorumluluğu hala yasal temsilciye aittir.

Sponsorun yükümlülükleriyle ilgili her türlü görev devri, MDR Ek XV Bölüm III'e uygun olarak yapılmalıdır. Sponsor ile diğer kuruluşlar arasındaki sözleşme(ler) sponsorun MDR'ye

⁴⁰ MDR Madde 62(2), AB üyesi ülkelerin, sadece kendi sınırları ya da kendi sınırları ve bir üçüncü ülkenin sınırları içinde yürütülecek olan klinik araştırmalar için; kendi sınırları içinde, sponsorla yapılması öngörülen tüm iletişimlerin muhatabı olan bu klinik araştırma ile ilgili en az bir irtibat kişisini belirlemesini sağlamaları koşuluyla, sponsorların bir yasal temsilci bulundurmasına yönelik gerekliliği uygulamamayı tercih etmelerine izin vermektedir.

göre görevlerine uymasıyla alakalıysa, bu görevlerin diğer kuruluşlar tarafından iyi bir şekilde yerine getirilmesini sağlamak da yasal temsilcinin sorumluluğundadır.

Yasal temsilciye verilen ve taraflar arasında bir görev kararı statüsünde olan sorumlulukların ve görevlerin, MDR'nin yasal gerekliliklerinin ötesine geçebileceği kabul edilmektedir. Yasal temsilcinin aynı zamanda klinik araştırma organizasyonu (CRO) olarak da işlev gördüğü durumlarda, sponsor ile klinik araştırma organizasyonu arasındaki anlaşma, yasal temsilci kapasitesi açısından hangi sorumlulukların ve klinik araştırma organizasyonu kapasitesine hangi görevlerin verildiğinin açıkça tanımlanması tavsiye edilmektedir.

49. Bir yasal temsilci, sponsorun MDR'ye uygunluğunu nasıl kontrol etmelidir?

Yasal temsilci, MDR uyarınca sponsorun yükümlülüklerine uyulmasını sağlamaktan sorumludur. MDR yasal temsilcinin yasal yükümlülükleri nasıl yerine getireceğini belirtmemektedir.

Yasal temsilci, önceden yapılan anlaşmaya göre sponsorun ve sponsorun alt yüklenicisinin/yüklenicilerinin denetimlerini gerçekleştirebilir veya diğer yollarla uygunluğu kontrol edebilir.

Yasal temsilcinin, bilgilerin hazırlandığından ve MDR ile uyumlu olduğundan emin olabilmesi için, araştırma amaçlı cihazın teknik dokümantasyonuna ve klinik araştırma dokümantasyonuna sürekli ve bütünsel olarak erişebilmesi gerekir.

Yasal temsilci için, uygulamada klinik araştırmanın MDR ile uyumlu olmasını sağlayabilmek üzere klinik araştırmanın belirli yönlerinin farkında olmak gerekmektedir, yani sadece genel düzeyde prosedürlerin varlığını kontrol etmek değil..

Yasal temsilcinin sponsora paralel ve/veya ilave olarak ilgili tüm belgeleri doğrulaması ve gerçekleştirilen doğrulama faaliyetlerinin kayıtlarını tutması gerekmektedir. Bu doğrulama yasal temsilcinin MDR uyarınca sponsorun yükümlülüklerine uyulmasını sağlama sorumluluğuna dâhildir.

Ancak bu, yasal temsilcinin Ek XV Bölüm III'de ifade edilen yükümlülükleri bakımından sponsorun yerini aldığı anlamına gelmediği gibi, her bir dokümanın verilerinin değerlendirilmesine/incelemesine katılım anlamına da gelmez.

50. Yasal temsilcinin, otoriteler tarafından talep edilmesi halinde sponsordan dokümanları temin edebilmesi yeterli midir?

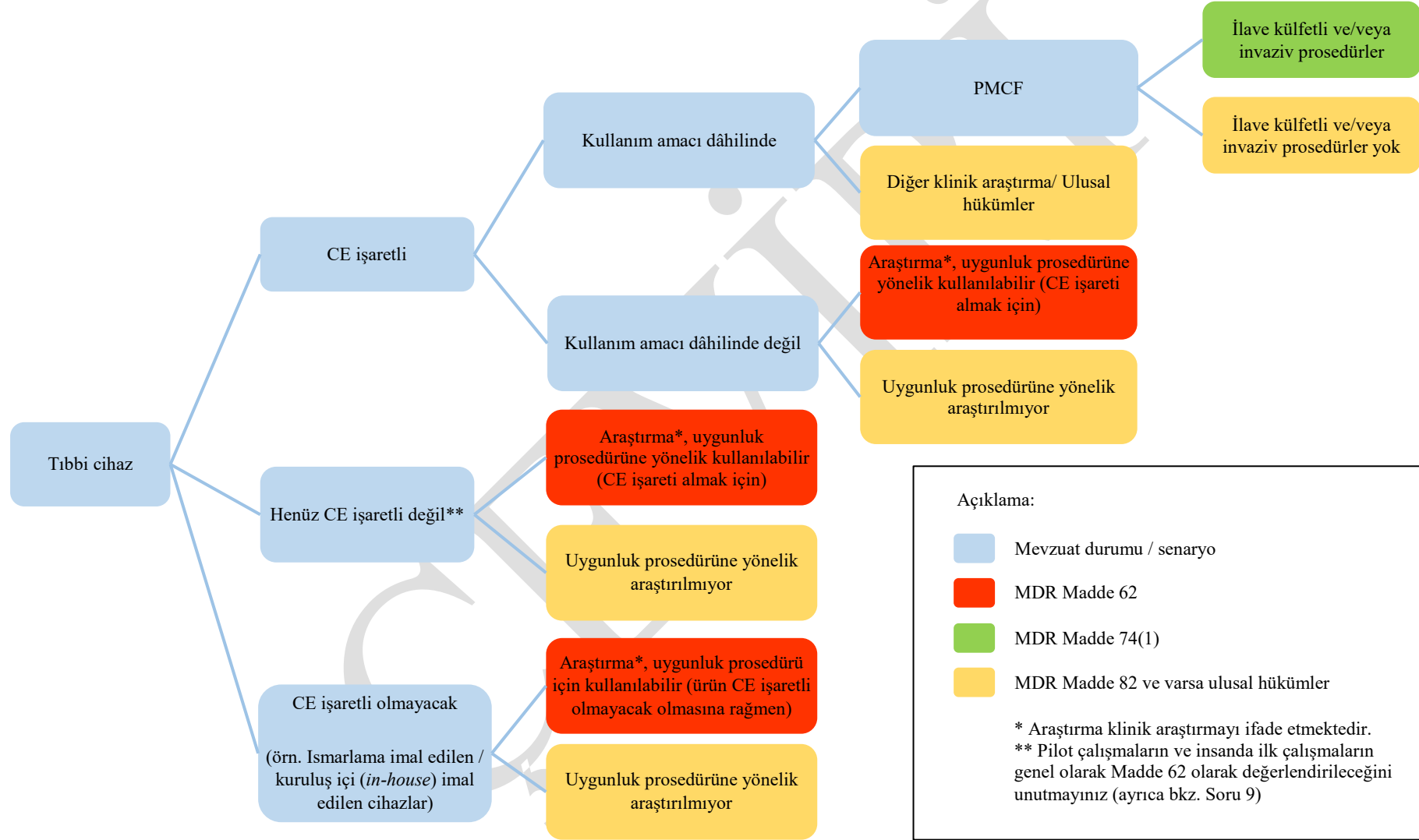
Yasal temsilcinin, klinik araştırmayla ilgili sözleşmeler ve mali düzenlemeler, araştırma merkezlerinin ve diğer katılımcı kuruluşların ve kişilerin uygun niteliklere sahip olduğuna dair kanıtlar, MDR'ye göre sponsorun görevlerine uygunluğun gösterilmesini destekleyebilecek ilgili iletişim, izleme raporları ve ciddi advers olay raporları dâhil olmak ancak bunlarla sınırlı

olmamak üzere, eksiksiz ve güncel araştırma ana dosyasına sürekli ve sınırsız erişime sahip olması beklenmektedir. Sponsor ve yasal temsilci arasındaki sözleşmeye dayalı anlaşmada bunun nasıl sağlanacağı belirtilmelidir.

MDR Ek XV Bölüm 3, Kısım III'te, sponsorun belirtilen saklama süresinin bitiminden önce iflas etmesi veya faaliyetini durdurması durumunda dahi dokümantasyonun yetkili otoritelere sunulmak üzere muhafaza edilmesi gerektiğinin açıkça belirtildiğini unutmayınız.

Ayrıca; sponsorlar ve yasal temsilciler, sponsorun dokümantasyonuna bir şey olması durumunda Avrupa Ekonomik Alanı ve Türkiye sınırlarında depolamanın güvence altına alınmasının kritik olabileceğini de göz önünde bulundurmalıdır.

Ek I: MDR kapsamında klinik araştırma- mevzuat yolu



Ek II: Önemli olarak yorumlanabilecek kapsamlı olmayan değişikliklerin listesi

Klinik araştırma planı 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. Gönüllülerin tedavi ve/veya takip süresinin 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 kâğıdı ve bilgilendirilmiş olur formlarındaki veya gönüllüye sağlanan diğer bilgilerdeki içerik değişikliği;
14. Dâhil etme veya hariç tutma kriterlerinin değiştirilmesi; bu değişikliklerin klinik araştırmada gönüllünün güvenliliği veya toplanan klinik verilerin bilimsel değeri üzerinde önemli bir etkisi olması muhtemel olduğu durumlarda.

Klinik araştırmanın fayda/risk oranına ilişkin değişiklikler

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

Araştırma amaçlı cihazın kullanımına ilişkin değişiklikler

17. Araştırma amaçlı 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. Bir klinik araştırma merkezinin değiştirilmesi/eklenmesi;

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

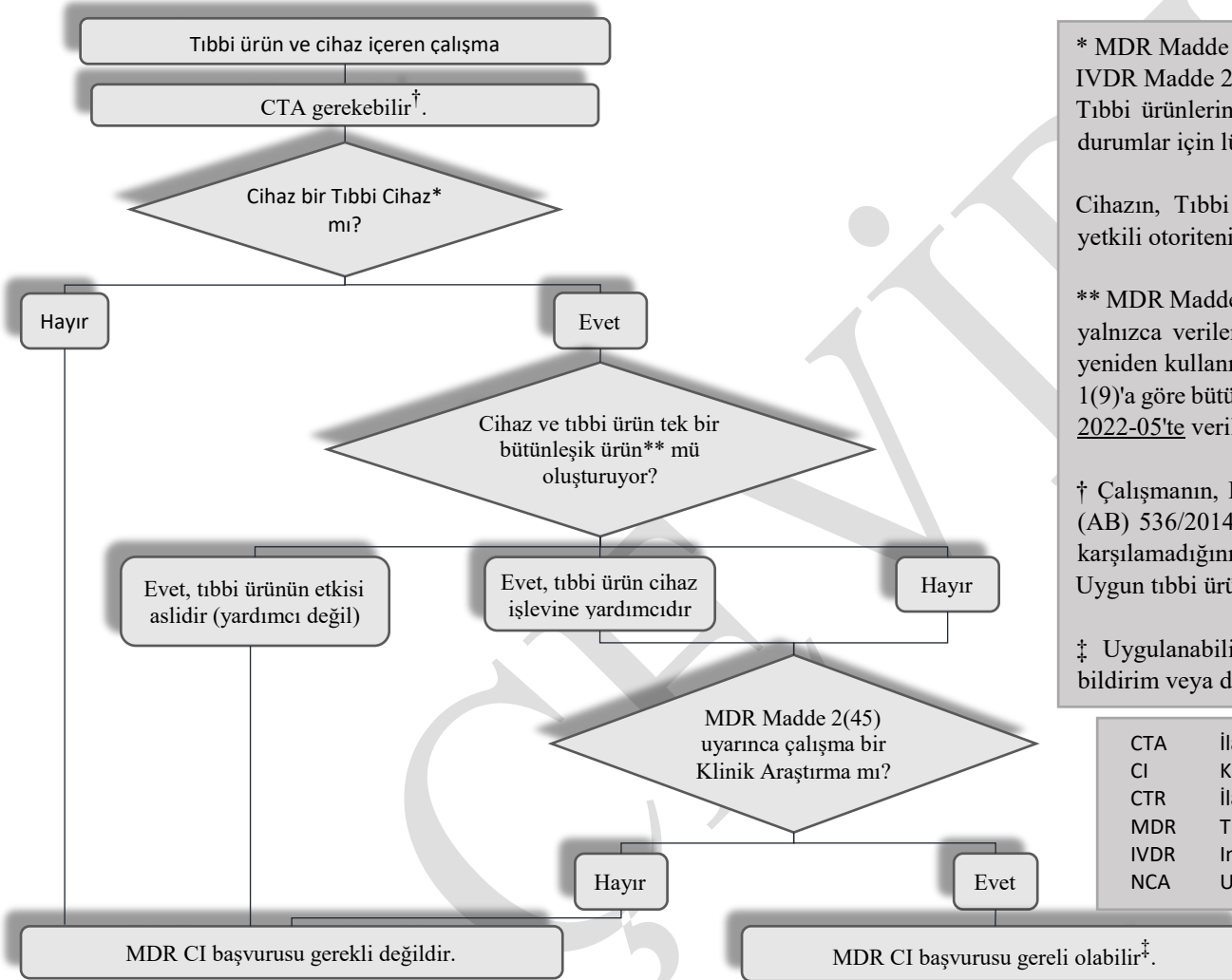
21. İmalatçı değişikliği;
22. Yeni sigorta poliçesi;
23. Gönüllülere ve/veya araştırmacılara/merkeze ödenen tazminatta değişiklik;
24. Araştırmacının/araştırmacıların değiştirilmesi/ yeni araştırmacı/araştırmacıların eklenmesi.

İmalat süreci ile ilgili değişiklikler

25. İmalat, sterilizasyon veya ambalajlama sürecinin değişmesi.

ÇEVİRİ

Ek III: Kombine ürün çalışmam bir MDR klinik araştırma başvurusu gerektiriyor mu?



* MDR Madde 2(1)'de tanımlanan tıbbi cihaz.
IVDR Madde 2(1)'de tanımlanan in vitro tanı cihazı.
Tıbbi ürünlerin ve IVD tıbbi cihazların paralel olarak araştırıldığı durumlar için lütfen MDCG 2022-10'a danışınız.

Cihazın, Tıbbi Cihaz olup olmadığından emin değilseniz, ulusal yetkili otoritenizden tavsiye alabilirsiniz.

** MDR Madde 1(8) ve 1(9) uyarınca bütünleşik; tıbbi ürün ve cihaz, yalnızca verilen kombinasyonda kullanıma yönelik tasarlanmış ve yeniden kullanılmayan tek bir varlık oluşturmalıdır. Madde 1(8) ve 1(9)'a göre bütünleşik anlamı hakkında daha fazla açıklama MDCG 2022-05'te verilmiştir.

† Çalışmanın, Beşeri tıbbi ürünler için klinik araştırmalara yönelik (AB) 536/2014 sayılı Tüzüğün klinik araştırma tanımını karşılayıp karşılamadığını kontrol ediniz.

Uygun tıbbi ürün yetkili otoritesine danışılması düşünülebilir.

‡ Uygulanabilir MDR Maddesine bağlı olarak, bu bir başvuru, bildirim veya diğer ulusal gereklilik olabilir.

| | |
|------|---|
| CTA | İlaç Klinik Araştırması Başvurusu (tıbbi ürünler) |
| CI | Klinik Araştırma (tıbbi cihazlar) |
| CTR | İlaç Klinik Araştırmalar Tüzüğü (AB Reg 2014/536) |
| MDR | Tıbbi Cihaz Tüzüğü (AB Reg 2017/745) |
| IVDR | In Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Tüzüğü (AB Reg 2017/746) |
| NCA | Ulusal Yetkili Otorite |