

MDCG 2021-6

Förordning (EU) 2017/745 – Frågor och svar om klinisk prövning

April 2021

Detta dokument har godkänts av samordningsgruppen för medicintekniska produkter (MDCG), som inrättades genom artikel 103 i förordning (EU) 2017/745. Samordningsgruppen består av företrädare för alla medlemsstater och har en företrädare för Europeiska kommissionen som ordförande.

Detta är inte ett dokument från Europeiska kommissionen och kan inte anses återspegla Europeiska kommissionens officiella ståndpunkt. Åsikterna i detta dokument är inte rättsligt bindande och endast Europeiska unionens domstol kan göra bindande tolkningar av unionsrätten.

Obs! Detta svenskspråkiga vägledningsdokument är en inofficiell översättning. Vid konfliktsituationer gäller den ursprungliga engelska versionen.

https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-04/mdcg_2021-6_en_0.pdf

Innehållsförteckning

Förkortningar.....	4
Inledning.....	5
Allmänna frågor.....	5
1. Vilka är de allmänna skillnaderna och förbättringarna när det gäller kliniska prövningar enligt den nya förordningen (EU) 2017/745 om medicintekniska produkter jämfört med direktiven 93/42/EEG och 90/385/EEG?	5
2. Vad är en klinisk prövning?	5
3. Vad är skillnaden mellan prestanda, klinisk prestanda och klinisk nytta?	6
4. Vilket regelverk ska en sponsor följa vid genomförandet av en klinisk prövning för att samla in kliniska data som kommer att användas som utgångspunkt vid förfarandet för bedömning av överensstämmelse för den undersökta medicintekniska produkten?	6
6. Vilket regelverk bör en sponsor följa vid genomförandet av en klinisk prövning på pilotstadiet (dvs. First in Human-studier, tidiga genomförbarhetsstudier) i enlighet med förordning (EU) 2017/745 om medicintekniska produkter?	7
7. En CE-märkt medicinteknisk produkt ska undersökas ytterligare i en klinisk prövning. Hur avgör en sponsor vilket regelverk som ska tillämpas för denna kliniska prövning?.....	8
8. Hur kan en sponsor bedöma om den planerade användningen av en medicinteknisk produkt i den kliniska prövningen faller inom ramen för produktens avsedda ändamål?	9
9. Vad anses vara ansträngande eller invasivt?	9
10. Vem är ansvarig för att avgöra vilket regelverk som är korrekt för en klinisk prövning?	10
11. Vilka är kraven på säkerhetsrapportering för kliniska prövningar?	10
12. Är en tillverkare av produkter som inte är avsedda för medicinska ändamål enligt bilaga XVI till förordning (EU) 2017/745 om medicintekniska produkter skyldig att genomföra kliniska prövningar?	10
13. Vilket förfarande gäller för kliniska prövningar av specialanpassade produkter eller internt tillverkade produkter?.....	11
14. Finns samordnade bedömningsförfaranden i enlighet med artikel 78 i förordning (EU) 2017/745 tillgängliga?	11
Ändringar av kliniska prövningar.....	11
15. Hur definieras en väsentlig ändring?.....	11
16. När kan en sponsor lämna in en anmälan om väsentliga ändringar?	12
17. Kommer en ändring av den medicintekniska prövningsprodukten att betraktas som en väsentlig ändring av den kliniska prövningen eller kommer den att leda till att en ny ansökan om klinisk prövning måste lämnas in?.....	12
18. Enligt artikel 75 i förordningen om medicintekniska produkter ska en sponsor som har för avsikt att införa väsentliga ändringar i en klinisk prövning underrätta medlemsstaten inom en vecka. Från vilken tidpunkt inleds denna vecka?.....	12

Medicintekniska produkter

Dokument från samordningsgruppen för

MDCG 2021-6

19. Kan sponsorn börja genomföra de väsentliga ändringarna 38 dagar efter dagen för anmälan till medlemsstaten?.....	13
20. Vilka anmälningskrav gäller för icke-väsentliga ändringar?	13
Överväganden i fråga om tidsfrister för kliniska prövningar	13
21. Vilken dag betraktas som startdatum för den kliniska prövningen?	13
22. Vilken dag betraktas som slutdatum för en klinisk prövning?	13
23. Måste sponsorn informera om när den kliniska prövningen har avslutats i en eller flera medlemsstater, eller när hela den kliniska prövningen har slutförts globalt?	14
24. När måste sponsorn lämna in en sammanfattning av resultaten?	14
Kliniska prövningsrapporter	15
25. Vad ska den kliniska prövningsrapporten innehålla?	15
Bakgrund till den kliniska prövningen	15
Resultatåtgärder	15
Utförandet av den kliniska prövningen.....	15
Försökspersoner	15
Avvikelse och ändringar	15
Bestämmelser för övergångsperioden	16
26. Modulen för klinisk prövning i Eudamed kommer inte att vara klar förrän i maj 2021. Hur kan sponsorn följa förordningen utan denna funktion i Eudamed?	16
27. Vad kommer att hända med de kliniska prövningar som inleddes innan förordning (EU) 2017/745 började tillämpas?	16
28. Hur ska artikel 120.11 i förordningen om medicintekniska produkter tolkas – när ska en klinisk prövning anses ha inletts i enlighet med artikel 10 i direktiv 90/385/EEG eller artikel 15 i direktiv 93/42/EEG?	17
Bilaga I: Klinisk prövning enligt förordningen om medicintekniska produkter – regelverk	18
Bilaga II: Icke-uttömmande förteckning över ändringar som kan tolkas som väsentliga	19
Ändringar som rör protokollet eller information om försökspersoner.....	19

Förkortningar

CE	Märkning på en produkt för att visa att den uppfyller de rättsliga kraven för att få säljas på den utvidgade inre marknaden i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES).
CIP	Klinisk prövningsplan
MDCG	Samordningsgruppen för medicintekniska produkter
MDR	Förordning (EU) 2017/745 om medicintekniska produkter
MS	Medlemsstat
PMCF	Klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden

Inledning

Detta dokument är avsett för sponsorer av kliniska prövningar av medicintekniska produkter som utförs inom ramen för förordning (EU) 2017/745 om medicintekniska produkter. Detta dokument kan på sikt kompletteras med ytterligare frågor och svar.

Allmänna frågor

1. Vilka är de allmänna skillnaderna och förbättringarna när det gäller kliniska prövningar enligt den nya förordningen (EU) 2017/745 om medicintekniska produkter jämfört med direktiven 93/42/EEG och 90/385/EEG?

Förordning (EU) 2017/745 om medicintekniska produkter kommer successivt att ersätta båda direktiven (93/42/EEG och 90/385/EEG) och deras införlivande i nationell lagstiftning.

Den första skillnaden gäller lagstiftningens art. Ett direktiv är en rättsakt som fastställer ett mål som alla EU-länder måste uppnå. Det är dock upp till de enskilda länderna att nå dessa mål genom att införa nationella lagar. En förordning är – till skillnad från ett direktiv – en bindande rättsakt som, från den dag då den börjar tillämpas, ska tillämpas i sin helhet i hela EU. Det innebär att bestämmelserna tillämpas på samma sätt i hela EU. När medlemsstaterna godkänner och övervakar genomförandet av en klinisk prövning måste de basera sina bedömningar och beslut på samma bestämmelser.

Förordningen om medicintekniska produkter innehåller mer detaljerade uppgifter än direktivet, vilket är en följd av genomförandeaspekter som rör god klinisk praxis, varav många tidigare har förekommit i form av vägledning och standarddokument.

Ytterligare harmonisering på EU-nivå kommer att ge ökad säkerhet, vilket kommer att bidra till en mer förutsägbar miljö som är mer gynnsam för genomförandet av kliniska prövningar, med hög patientsäkerhet, för alla EU:s medlemsstater. Det kommer inte bara leda till harmoniserade beslut, utan även främja arbetsdelning och samarbete mellan medlemsstaterna och öka insynen i dessa studier.

För vissa kliniska prövningar¹ måste sponsorn fortfarande kontrollera och följa specifika nationella bestämmelser om sådana tillämpas.

2. Vad är en klinisk prövning?

En klinisk prövning definieras i förordningen om medicintekniska produkter som en systematisk undersökning som involverar en eller flera försökspersoner för att bedöma en produkts säkerhet eller prestanda².

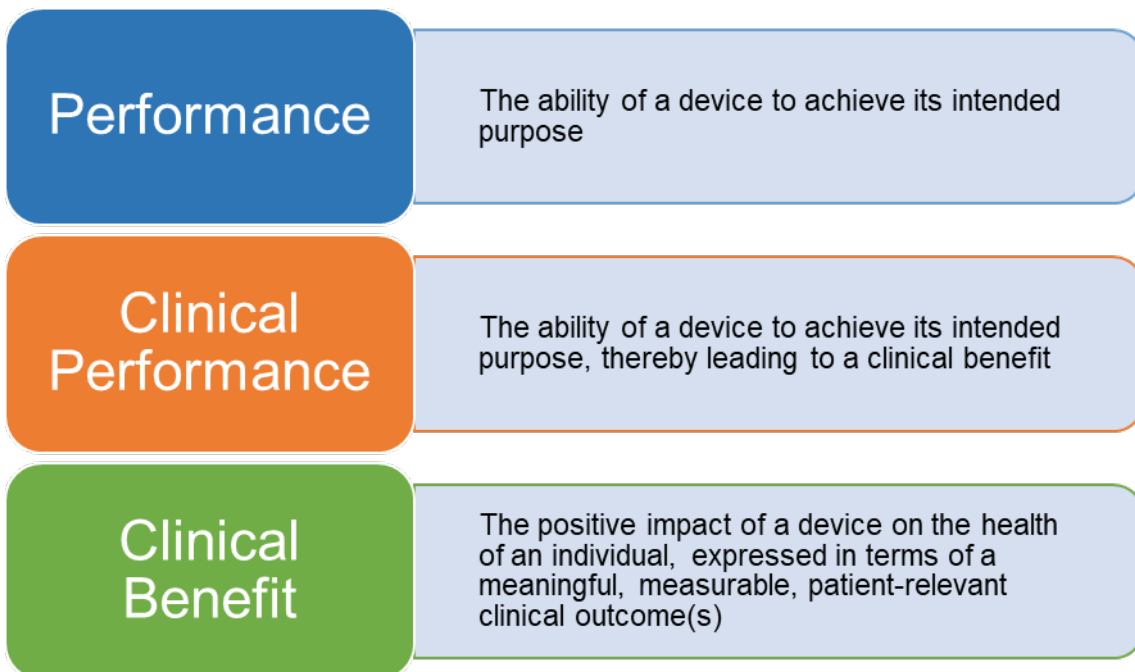
¹ Artikel 82.2 och artikel 70.7 a i förordningen om medicintekniska produkter.

² Artikel 2.45 i förordningen om medicintekniska produkter.

3. Vad är skillnaden mellan prestanda, klinisk prestanda och klinisk nytta?

I enlighet med förordningen om medicintekniska produkter är en produkts prestanda³ dess förmåga att uppnå det avsedda ändamål som tillverkaren angett⁴. Den kliniska prestandan⁵ hos en medicinteknisk produkt är därmed produktens förmåga att uppnå det avsedda ändamålet och därigenom medföra klinisk nytta⁶, när den används på det sätt som tillverkaren avsett. Med klinisk nytta avses den positiva inverkan en produkt har på en persons hälsa, uttryckt som meningsfullt, mätbart, för patienten relevant kliniskt resultat, inklusive resultat relaterade till diagnos, eller en positiv inverkan på patienthandläggning eller folkhälsan.

Bilgå



4. Vilket regelverk ska en sponsor följa vid genomförandet av en klinisk prövning för att samla in kliniska data som kommer att användas som utgångspunkt vid förfarandet för bedömning av överensstämmelse för den undersökta medicintekniska produkten?

I artikel 62.1 i förordningen om medicintekniska produkter föreskrivs att de kliniska prövningar som genomförs som en del av den kliniska utvärderingen för bedömning av överensstämmelse ska utformas, godkännas, genomföras, registreras och rapporteras i enlighet med bestämmelserna i artiklarna 62–80 i samma förordning. Det finns ett eller flera syften med kliniska prövningar, såsom att fastställa och kontrollera prestanda, kliniska fördelar, klinisk säkerhet och eventuella oönskade bieffekter.

³ Enligt definitionen i artikel 2.22 i förordningen om medicintekniska produkter.

⁴ För vissa medicintekniska produkter kan prestanda avse användaren av produkten.

⁵ Enligt definitionen i artikel 2.52 i förordningen om medicintekniska produkter.

⁶ Enligt definitionen i artikel 2.53 i förordningen om medicintekniska produkter

För kliniska prövningar i klass I eller icke-invasiva produkter i klass IIa eller klass IIb är det nödvändigt att kontrollera nationella bestämmelser. En allmän översikt över de olika regleringsmöjligheterna i förordningen om medicintekniska produkter, däribland de nationella möjligheter som avses i artikel 82 i samma förordning, beskrivs i bilaga I till detta dokument.

5. Vad är en klinisk pilotprövning?

En klinisk pilotprövning är vanligtvis en klinisk prövning i ett tidigt skede som omfattar följande typer:

- First in Human-prövning.
- Tidig genomförbarhetsprövning.
- Traditionell genomförbarhetsprövning.

Dessa typer av klinisk prövning beskrivs närmare i standarden ISO 14155:2020⁷.

I allmänhet är kliniska pilotprövningar utformade för att med ett begränsat antal försökspersoner bedöma en produkt tidigt i utvecklingsfasen med avseende på den inledande kliniska säkerheten och prestandan (t.ex. produktens funktionalitet). Resultaten av denna typ av kliniska prövning kan ligga till grund för ytterligare ändringar av produktens konstruktion eller bidra med ytterligare information inför utformningen av en efterföljande klinisk prövning. Resultaten av en klinisk prövning i ett tidigt skede kan ofta vara utgångspunkt för ytterligare utveckling och upprepade förändringar av produkten. De uppgifter som genereras vid kliniska pilotprövningar är i allmänhet otillräckliga för att CE-märka produkten.

Mer information om de olika utvecklingsstadierna och relaterade typer av kliniska prövningar för medicintekniska prövningsprodukter finns i standarden ISO14155:2020 och bilaga I till standarden.

6. Vilket regelverk bör en sponsor följa vid genomförandet av en klinisk prövning på pilotstadiet (dvs. First in Human-studier, tidiga genomförbarhetsstudier) i enlighet med förordning (EU) 2017/745 om medicintekniska produkter?

Förordningen om medicintekniska produkter innehåller ett antal typer av kliniska prövningar. Valet av regelverk beror på den kliniska utvecklingsplanen⁸ och den föreslagna användningen av de kliniska uppgifterna. Om de kliniska uppgifterna kommer att användas som underlag för bedömning av överensstämmelse omfattas den kliniska prövningen av artikel 62 i förordningen om medicintekniska produkter; i annat fall kan andra bestämmelser väljas (t.ex. nationell reglering, i enlighet med artikel 82 i förordningen om medicintekniska produkter, i den medlemsstat där den kliniska prövningen ska genomföras).

Eftersom kliniska pilotprövningar genomförs för att samla in preliminära uppgifter om säkerhet och/eller prestanda bör i allmänhet artikel 62 i förordningen om medicintekniska produkter tillämpas. I tveksamma fall rekommenderas tillämpningen av artikel 62. I bilaga I till detta dokument hittar du olika möjliga regelverk som kan tillämpas vid en klinisk prövning.

⁷ Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice (Klinisk prövning av medicintekniska produkter för mänskliga försökspersoner - God klinisk praxis), ISO 14155:2020.

⁸ Enligt bilaga XIV till förordningen om medicintekniska produkter.

7. En CE-märkt medicinteknisk produkt ska undersökas ytterligare i en klinisk prövning. Hur avgör en sponsor vilket regelverk som ska tillämpas för denna kliniska prövning?

För att avgöra vilket regelverk som ska tillämpas vid studier med CE-märkta produkter behöver man förstå vad produktens avsedda ändamål är och kontrollera om den planerade användningen i den kliniska prövningen faller inom ramen för det avsedda ändamålet.

Regelverket för prövningar med CE-märkta produkter beskrivs i bilaga I till detta dokument. Tillverkare uppmuntras att överväga om deras specifika verksamhet avseende den kliniska uppföljningen efter utsläppandet på marknaden är förenlig med definitionen av *klinisk prövning*, i enlighet med artikel 2.45 i förordningen om medicintekniska produkter. I fråga 8 ges ytterligare vägledning om hur man ska bedöma den planerade användningen i den kliniska prövningen med avseende på produktens avsedda ändamål.

När det har fastställts om prövningsprodukten kommer att användas inom ramen för dess avsedda ändamål, se följande punkter för att avgöra vilket regelverk som är lämpligt:

- a) Om den CE-märkta produkten utvärderas ytterligare i fråga om säkerhet eller prestanda inom ramen för produktens avsedda ändamål rör det sig om en klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden. Om prövningen skulle innebära att försökspersonerna utsätts för ytterligare förfaranden än dem som skulle ha genomförts vid normal användning av produkten, och dessa ytterligare förfaranden är invasiva eller ansträngande, ska sponsorn senast 30 dagar innan prövningen påbörjas anmäla prövningen till den eller de berörda medlemsstaterna, i enlighet med artikel 74.1 i förordningen om medicintekniska produkter. Sponsorer som är osäkra på om sådana ytterligare förfaranden anses vara invasiva eller ansträngande uppmanas begära ett yttrande från den berörda myndigheten i medlemsstaten/medlemsstaterna innan prövningen påbörjas. Se fråga 9 för mer information.
- b) Om en CE-märkt produkts säkerhet och prestanda undersöks ytterligare och artikel 74.1 i förordningen om medicintekniska produkter inte är tillämplig får artikel 82 i den förordningen tillämpas. Det är också nödvändigt att kontrollera och följa nationella bestämmelser i den medlemsstat där den kliniska prövningen kommer att genomföras. Registrering i en allmänt tillgänglig databas för kliniska prövningar som omfattas av artikel 82 i förordningen om medicintekniska produkter uppmuntras.
- c) Om den CE-märkta produkten bedöms utom ramen för dess avsedda ändamål föreskrivs i artikel 74.2 i förordningen om medicintekniska produkter att kraven för klinisk prövning före utsläppandet på marknaden tillämpas (artiklarna 62–81 i nämnda förordning). Om den kliniska prövningen utförs för andra ändamål än överensstämmelse tillämpas artikel 82 i förordningen.
- d) Om den CE-märkta produkten används i en klinisk undersökning men produkten i sig inte bedöms i fråga om säkerhet eller prestanda faller detta utanför tillämpningsområdet för definitionen av *klinisk prövning* i förordningen om medicintekniska produkter, och det är nödvändigt att kontrollera de nationella bestämmelserna i den medlemsstat där den kliniska prövningen kommer att genomföras.

Det bör noteras att artikel 74.1 i förordningen om medicintekniska produkter inte är tillämplig om en CE-märkt produkt ändras⁹.

⁹ Ändringar av medicintekniska produkter får göras av en hälso- och sjukvårdsinstitution under förutsättning att villkoren i artikel 5.5 i förordningen om medicintekniska produkter är uppfyllda och att eventuella nationella bestämmelser följs.

8. Hur kan en sponsor bedöma om den planerade användningen av en medicinteknisk produkt i den kliniska prövningen faller inom ramen för produktens avsedda ändamål?

För att bedöma om användningen av en medicinteknisk produkt i en klinisk prövning faller inom ramen för dess avsedda ändamål behöver man först fastställa produktens avsedda syfte, vilket kan identifieras genom granskning av bruksanvisningen och, i förekommande fall, följande dokument:

- EU-försäkran om överensstämmelse;
- Den märkning¹⁰ som tillverkaren tillhandahållit;
- Ett EU-intyg om överensstämmelse¹¹ för produkten, i förekommande fall;
- Den kliniska utvärderingsrapporten.

Nästa steg är att fastställa hur produkten ska användas i den kliniska prövningen:

- Granska den kliniska prövningsplanen för att fastställa detaljerna kring den medicintekniska produktens planerade användning. Granskningen ska omfatta målgruppen, indikationer/kontraindikationer, den anatomiska ställning i vilken produkten kommer att användas, användningstiden, de planerade förfarandena samt vilka som kommer att använda produkten.
- Kontrollera om den avsedda användaren i den kliniska prövningen kommer att använda produkten enligt bruksanvisningen.

Utifrån dessa dokument jämför du det avsedda ändamålet med hur produkten kommer att användas i den kliniska prövningen och avgör om de överensstämmer. En medicinteknisk prövningsprodukt kan endast anses användas inom ramen för dess avsedda ändamål om den planerade användningen av produkten under en klinisk prövning överensstämmer med produktens avsedda ändamål.

9. Vad anses vara ansträngande eller invasivt?

Om prövningen skulle innebära att försökspersonerna utsätts för ytterligare förfaranden än dem som skulle ha genomförts vid normal användning av produkten, och dessa ytterligare förfaranden är invasiva eller ansträngande, ska sponsorn senast 30 dagar innan prövningen påbörjas anmäla prövningen till de berörda medlemsstaterna, i enlighet med artikel 74.1 i förordningen om medicintekniska produkter.

Ytterligare förfaranden som är ansträngande kan omfatta en mängd olika interventioner, däribland förfaranden som kan orsaka smärta, obehag, rädsla, potentiella risker eller komplikationer/bieffekter, negativa effekter på personens liv och vardag eller andra obehagliga upplevelser. Det avgörs främst av den person som utsätts för förfarandet.

Ytterligare förfaranden som är invasiva inbegriper (men är inte begränsade till) inträngning i kroppen genom kroppsytan, inklusive genom slemhinnor i kroppsöppningar, eller inträngning i en kroppskavitet via en kroppsöppning.

¹⁰ I artikel 2.12 i förordningen om medicintekniska produkter definieras avsett ändamål som "den användning för vilken en produkt är avsedd enligt tillverkarens uppgifter på märkningen, i bruksanvisningen eller i marknadsföringsmaterial eller påståenden i marknadsföringssyfte och som anges av tillverkaren i den kliniska utvärderingen".

¹¹ EU-intyg om bedömning av teknisk dokumentation, EU-typintyg eller EU-intyg om produktkontroll, beroende på vad som är tillämpligt.

Förståelsen för vad som anses vara invasivt eller ansträngande förväntas utvecklas med tiden. Sponsorn uppmanas att dokumentera sin bedömning av huruvida de ytterligare förfaranden som föreskrivs i den kliniska prövningsplanen anses vara ansträngande och/eller invasiva, och i tillämpliga fall kontakta den berörda myndigheten i medlemsstaten/medlemsstaterna för att diskutera fall där sponsorn är osäker.

10. Vem är ansvarig för att avgöra vilket regelverk som är korrekt för en klinisk prövning?

Det är sponsorns ansvar att avgöra vilket regelverk som är korrekt för den kliniska prövningen. I detta dokument ges vägledning, men de rättsligt bindande kraven återfinns i förordningen om medicintekniska produkter och i nationell lagstiftning.

Observera att förordningen om medicintekniska produkter innehåller ett krav på att tillverkare ska ha tillgång till en person med ansvar för att regelverket efterlevs (artikel 15 i nämnda förordning).

Sponsorer uppmanas att dokumentera sina bedömningar och val av regelverk.

Om en sponsor är osäker på vilket regelverk som ska tillämpas på en viss klinisk prövning kan den nationella behöriga myndigheten rådfrågas.

11. Vilka är kraven på säkerhetsrapportering för kliniska prövningar?

Kraven för säkerhetsrapportering beror på om du använder den medicintekniska prövningsprodukten inom ramen för dess avsedda ändamål, enligt följande:

- Om den medicintekniska prövningsprodukten är CE-märkt och kommer att användas inom ramen för dess avsedda ändamål ska bestämmelserna om säkerhetsrapportering i artikel 80.6 och artiklarna 87–90 i förordningen om medicintekniska produkter och de akter som antagits i enlighet med artikel 91 i den förordningen tillämpas vid klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden.
- Om den medicintekniska prövningsprodukten inte är CE-märkt, eller om den är CE-märkt men kommer att användas utom ramen för dess avsedda ändamål, ska bestämmelserna om säkerhetsrapportering i artikel 80 i förordningen om medicintekniska produkter tillämpas.

Se MDCG 2020-10/1 "Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745" för ytterligare vägledning¹².

12. Är en tillverkare av produkter som inte är avsedda för medicinska ändamål enligt bilaga XVI till förordning (EU) 2017/745 om medicintekniska produkter skyldig att genomföra kliniska prövningar?

För att säkerställa samma konsumentskyddsnivå för vissa produkter som kan likna medicintekniska produkter men som inte är avsedda för medicinska ändamål måste produkter

¹² https://ec.europa.eu/health/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

som beskrivs i bilaga XVI till förordningen om medicintekniska produkter uppfylla de tillämpliga kraven på säkerhet och prestanda. Kliniska prövningar av sådana produkter ska baseras på relevanta uppgifter om säkerhet, inklusive uppgifter från övervakning av produkter som släppts ut på marknaden, klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden och i tillämpliga fall särskilda kliniska prövningar. För dessa produkter ska kliniska prövningar genomföras såvida det inte är vederbörligen motiverat att enbart förlita sig på befintliga kliniska data avseende en motsvarande medicinteknisk produkt¹³. Se avsnitt 4 f i MDCG 2020-5 Clinical Evaluation - Equivalence för ytterligare vägledning¹⁴.

13. Vilket förfarande gäller för kliniska prövningar av specialanpassade produkter eller internt tillverkade produkter?

Specialanpassade produkter definieras i artikel 2.3 i förordningen om medicintekniska produkter.

Intern tillverkning, ändring och användning av produkter inom hälso- och sjukvårdsinstitutioner föreskrivs i artikel 5.5 i förordningen om medicintekniska produkter.

De relevanta allmänna krav på säkerhet och prestanda som fastställs i bilaga I till förordningen om medicintekniska produkter tillämpas på båda dessa produkttyper. Kliniska prövningar får därför genomföras med avseende på dessa produkttyper och de kan omfattas av artikel 62 eller 82. Se bilaga I till detta dokument för mer information.

14. Finns samordnade bedömningsförfaranden i enlighet med artikel 78 i förordning (EU) 2017/745 tillgängliga?

För närvarande finns inget samordnat förfarande tillgängligt.

Ändringar av kliniska prövningar

15. Hur definieras en väsentlig ändring?

En väsentlig ändring av en klinisk prövning är en ändring av den kliniska prövningen som sannolikt väsentligt kommer att påverka försökspersonens säkerhet, hälsa eller rättigheter eller tillförlitligheten eller robustheten hos kliniska data som genereras vid prövningen. Ändringar av den kliniska prövningsplanen, prövarhandboken, informationsbladet för försökspersonen och annan dokumentation från den kliniska prövningen kan betraktas som väsentliga ändringar.

Sponsorer bör även beakta att vissa ändringar kan ha en allvarlig inverkan på utformningen eller det vetenskapliga resultatet av den kliniska prövningen och kan kräva att en ny klinisk prövning inleds. Förfarandet beskrivs närmare i artikel 75 i förordningen om medicintekniska produkter. En icke uttömmande förteckning över ändringar som kan tolkas som väsentliga återfinns i bilaga II till detta dokument.

16. När kan en sponsor lämna in en anmälan om väsentliga ändringar?

¹³ Artikel 61.9 i förordningen om medicintekniska produkter.

¹⁴ https://ec.europa.eu/health/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

När kan en sponsor lämna in en anmälan om väsentliga ändringar?

En anmälan om väsentliga ändringar får lämnas in i enlighet med artikel 75 i förordningen om medicintekniska produkter¹⁵ så snart det är tillåtet att påbörja en klinisk prövning i enlighet med den förordningen.

I allmänhet rekommenderas det inte att man lämnar in en anmälan om en ny väsentlig ändring medan bedömningen av den föregående fortfarande pågår. Det är också viktigt att överväga om det finns några nationella förfaranden för ändringar av kliniska prövningar¹⁶.

17. Kommer en ändring av den medicintekniska prövningsprodukten att betraktas som en väsentlig ändring av den kliniska prövningen eller kommer den att leda till att en ny ansökan om klinisk prövning måste lämnas in?

I allmänhet utgör en ändring av den medicintekniska prövningsprodukten en väsentlig ändring.

En del ändringar av den medicintekniska prövningsprodukten kan kräva en ny ansökan om klinisk prövning. Detta kommer att bedömas av medlemsstaterna från fall till fall med hänsyn till folkhälsan, försökspersonernas och användarnas säkerhet eller hälsa och den allmänna ordningen.

Ändringar av en produkt som gör utformningen av den kliniska prövningen mindre lämplig för att styrka produktens säkerhet, prestanda eller kliniska nytta kan leda till att ändringen avslås och att det kan krävas en ny ansökan om klinisk prövning.

18. Enligt artikel 75 i förordningen om medicintekniska produkter ska en sponsor som har för avsikt att införa väsentliga ändringar i en klinisk prövning underrätta medlemsstaten inom en vecka. Från vilken tidpunkt inleds denna vecka?

Veckan inleds från och med den dag då de relevanta dokumenten (t.ex. den kliniska prövningsplanen, prövarhandboken, informationsbladet för försökspersonen och blanketten för informerat samtycke) utfärdas i en uppdaterad version.

Det medges att ändringar av exempelvis en klinisk prövningsplan kan kräva efterföljande ändringar av andra dokument, t.ex. patientinformationen, och att dessa ändringar kan göras vid ett annat datum. Sådana ändringar kan samlas in och lämnas in tillsammans när det sista berörda dokumentet utfärdas, men observera att genomförandet av ändringarna av den kliniska prövningen inte kan göras förrän tidsfristen i artikel 75 i förordningen om medicintekniska produkter har löpt ut eller ett tillstånd utfärdats av den behöriga myndigheten och/eller etikkommittén om detta krävs enligt nationella bestämmelser.

¹⁵ Se fråga 25 i detta dokument för mer information.

¹⁶ Till exempel nationella förfaranden för etikkommitténs yttranden.

19. Kan sponsorn börja genomföra de väsentliga ändringarna 38 dagar efter dagen för anmälan till medlemsstaten?

Ja, om sponsorn inte har hört något från medlemsstaten efter 38 dagar får de väsentliga ändringarna genomföras, förutsatt att en etikkommitté i den medlemsstaten inte har avgett något negativt yttrande om de väsentliga ändringarna. Denna period på 38 dagar får förlängas med ytterligare sju dagar för samråd med experter. Medlemsstaterna ska underrätta sponsorn om ett sådant samråd äger rum. De väsentliga ändringarna kan genomföras tidigare om medlemsstaten har godkänt dem.

Om medlemsstaten har skickat en begäran om upplysningar kan de väsentliga ändringarna, beroende på nationella bestämmelser, skjutas upp ytterligare under tiden som medlemsstaten inväntar de kompletterande upplysningarna.

20. Vilka anmälningskrav gäller för icke-väsentliga ändringar?

I artikel 75 i förordningen om medicintekniska produkter anges inte hur sponsorer eller myndigheter ska hantera icke-väsentliga ändringar. När Eudamed väl är tillgänglig förväntas sponsorerna uppdatera uppgifterna i databasen i enlighet med artikel 70.2 i förordningen om medicintekniska produkter. Utan Eudamed har medlemsstaterna dock ännu ingen harmoniserad strategi, och det är därför nödvändigt att kontrollera de nationella kraven.

Överväganden i fråga om tidsfrister för kliniska prövningar

21. Vilken dag betraktas som startdatum för den kliniska prövningen?

Rapportering av studiens startdatum är inget uttryckligt krav i förordningen om medicintekniska produkter, men i vissa medlemsstater krävs det enligt nationell lagstiftning att detta rapporteras till den berörda myndigheten.

Startdatumet för en klinisk prövning bör vidare anges i Eudamed (när den är tillgänglig) för att sprida relevant information till allmänheten och för den behöriga myndighetens inspektionsplanering. Den kliniska prövningens startdatum bör presenteras i den kliniska prövningsplanen. I allmänhet anses det utgöras av inledningen av rekryteringen till den kliniska prövningen i en medlemsstat. Inledningen av rekryteringen bör specificeras av sponsorn och kan till exempel vara den dag då den kliniska prövningen inleds på den första platsen eller den dag då den första annonsen om prövningen offentliggörs. Under alla omständigheter kan den kliniska prövningen inte inledas före godkännandedagen (eller den inledningsdag som anmäls för kliniska uppföljningar efter utsläppandet på marknaden) eller efter den dag då rekryteringen inleds.

22. Vilken dag betraktas som slutdatum för en klinisk prövning?

Enligt artikel 77.2 i förordningen om medicintekniska produkter ska tidpunkten för en klinisk prövnings avslutande anses sammanfalla med den sista försökspersonens sista besök, såvida inte en annan tidpunkt för avslutandet fastställs i den kliniska prövningsplanen (till exempel om

platsen stängts efter den sista försökspersonens sista besök).

23. Måste sponsorn informera om när den kliniska prövningen har avslutats i en eller flera medlemsstater, eller när hela den kliniska prövningen har slutförts globalt?

Enligt artikel 77.3 i förordningen om medicintekniska produkter ska sponsorn underrätta varje medlemsstat där en klinisk prövning utfördes om att den kliniska prövningen har avslutats i den medlemsstaten. Underrättelsen ska ske senast 15 dagar efter det att den kliniska prövningen har avslutats i den medlemsstaten.

Om en klinisk prövning utförs i mer än en medlemsstat ska sponsorn även underrätta samtliga medlemsstater där den kliniska prövningen utfördes när den har slutförts i samtliga medlemsstater. Underrättelsen ska ske senast 15 dagar efter det att den kliniska prövningen har avslutats i den sista medlemsstaten.

Om den kliniska prövningen fortfarande pågår i ett eller flera tredjeländer när avslutandet av den kliniska prövningen i EU rapporteras kommer detta att påverka sponsorns förmåga att tillhandahålla en klinisk prövningsrapport för den övergripande studien (dvs. uppfylla rapporteringskraven i artikel 77.5 i förordningen om medicintekniska produkter). Sponsorn bör därför informera de berörda medlemsstaterna om när studien förväntas avslutas globalt om detta inte sammanfaller med studiens avslutande i EU. Sponsorerna uppmanas att underrätta de berörda medlemsstaterna när studien har avslutats globalt.

24. När måste sponsorn lämna in en sammanfattning av resultaten?

Oavsett resultatet av den kliniska prövningen ska sponsorn, inom ett år från det att den kliniska prövningen har avslutats globalt, till samtliga medlemsstater där den kliniska prövningen utfördes lämna en klinisk prövningsrapport enligt kapitel I avsnitt 2.8 och kapitel III avsnitt 7 i bilaga XV till förordningen om medicintekniska produkter.

Efter ett beslut om att avsluta en prövning i förtid eller tillfälligt avbryta den ska en klinisk prövningsrapport lämnas in till samtliga medlemsstater där den kliniska prövningen utfördes inom tre månader. Sponsorer förväntas lämna in en riskanalys avseende eventuella säkerhetsskäl till det tillfälliga avbrottet.

Om den kliniska prövningen återupptas inom tre månader från det tillfälliga avbrottet behöver sponsorn inte lämna in en klinisk prövningsrapport förrän den kliniska prövningen har slutförts. Den slutliga kliniska prövningsrapporten bör innehålla detaljerade uppgifter om det tillfälliga avbrottet.

Kliniska prövningsrapporter

25. Vad ska den kliniska prövningsrapporten innehålla?

Minimikraven för innehållet i den kliniska prövningsrapporten (som kommer att offentliggöras i enlighet med artikel 77 i förordningen om medicintekniska produkter) fastställs i kapitel III punkt 7 i bilaga XV till förordningen om medicintekniska produkter. Bilaga D till standarden ISO 14155:2020 innehåller också information som är relevant för innehållet i en klinisk prövningsrapport.

Det är viktigt att notera att sammanfattningen av allvarliga negativa händelser, negativa produkteffekter och produktfel endast bör innehålla samlad information om dessa händelser.

Beskrivningar av enstaka händelser eller tabeller med direkta eller indirekta personuppgifter kan äventyra den personliga integriteten och bör undvikas i en rapport som kommer att offentliggöras.

För att sätta in den information som krävs (minimiinnehållet) i ett relevant sammanhang och öka förståelsen av den kliniska prövningsrapporten uppmuntras sponsorerna att även ta med följande information i rapporten:

Bakgrund till den kliniska prövningen

En redogörelse för sammanhanget och skälen till att den kliniska prövningen genomförs.

Resultatåtgärder

En beskrivning av de valda resultatåtgärderna och deras relevans för bedömningen av prövningsproduktens säkerhet och prestanda.

Utförandet av den kliniska prövningen

- Inkludera information om datumen för rekrytering och uppföljning av försökspersoner för att beskriva under vilken tidsperiod den kliniska prövningen utfördes.
- Insatser: Exakta uppgifter om de insatser som var avsedda för varje grupp samt hur och när de faktiskt genomfördes bör ingå i rapporten. Ange exakt dos (i förekommande fall), behandlingstid, kontroller och kompletterande behandling för varje grupp.

Försökspersoner

Grundläggande data (grundläggande demografiska uppgifter och kliniska egenskaper för varje grupp) bör finnas med.

Beskriv även flödet av försökspersoner genom varje fas (i ett diagram om det är lämpligt).

För varje grupp bör det anges hur många försökspersoner som slumpmässigt indelats i gruppen samt hur många som fått avsedd behandling, som slutfört den kliniska prövningen och som analyserats i det primära resultatet. Ange det antal försökspersoner i varje grupp som har ingått i varje analys samt huruvida analysen gjordes genom ett så kallat "intention-to-treat"-förfarande eller "per protocol".

Avvikelser och ändringar

Avvikelser från den ursprungliga kliniska prövningsplanen och en beskrivning av eventuella ändringar av planen bör beskrivas och motiveras.

Bestämmelser för övergångsperioden

26. Modulen för klinisk prövning i Eudamed kommer inte att vara klar förrän i maj 2021. Hur kan sponsorn följa förordningen utan denna funktion i Eudamed?

Sponsorer av kliniska prövningar kommer inte att ha möjlighet att registrera sig i Eudamed från och med den dag då förordningen om medicintekniska produkter börjar tillämpas.

Så här lämnar du in en ansökan:

Alla begärda uppgifter för att ansöka om eller anmäla en klinisk prövning bör lämnas till de nationella behöriga myndigheterna om inte annat anges i den berörda medlemsstaten. Fråga den berörda nationella behöriga myndigheten vilket inlämningsssystem som kommer att användas.

Kommissionen har en förteckning över de nationella behöriga myndigheternas kontaktuppgifter, som finns på

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

För att uppfylla kraven på säkerhetsrapportering i artikel 80 i förordningen om medicintekniska produkter:

Se MDCG 2020-10/1 *Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745* för vägledning.

27. Vad kommer att hända med de kliniska prövningar som inleddes innan förordning (EU) 2017/745 började tillämpas?

Kliniska prövningar som för närvarande genomförs i enlighet med direktiven 93/42/EEG och 90/385/EEG och som pågår den dag då förordningen om medicintekniska produkter börjar tillämpas kan fortsätta att genomföras. Allvarliga negativa händelser och produktfel som inträffar efter den dag då förordningen om medicintekniska produkter börjar tillämpas ska dock anmälas till medlemsstaterna i enlighet med bestämmelserna i artikel 80 i samma förordning.

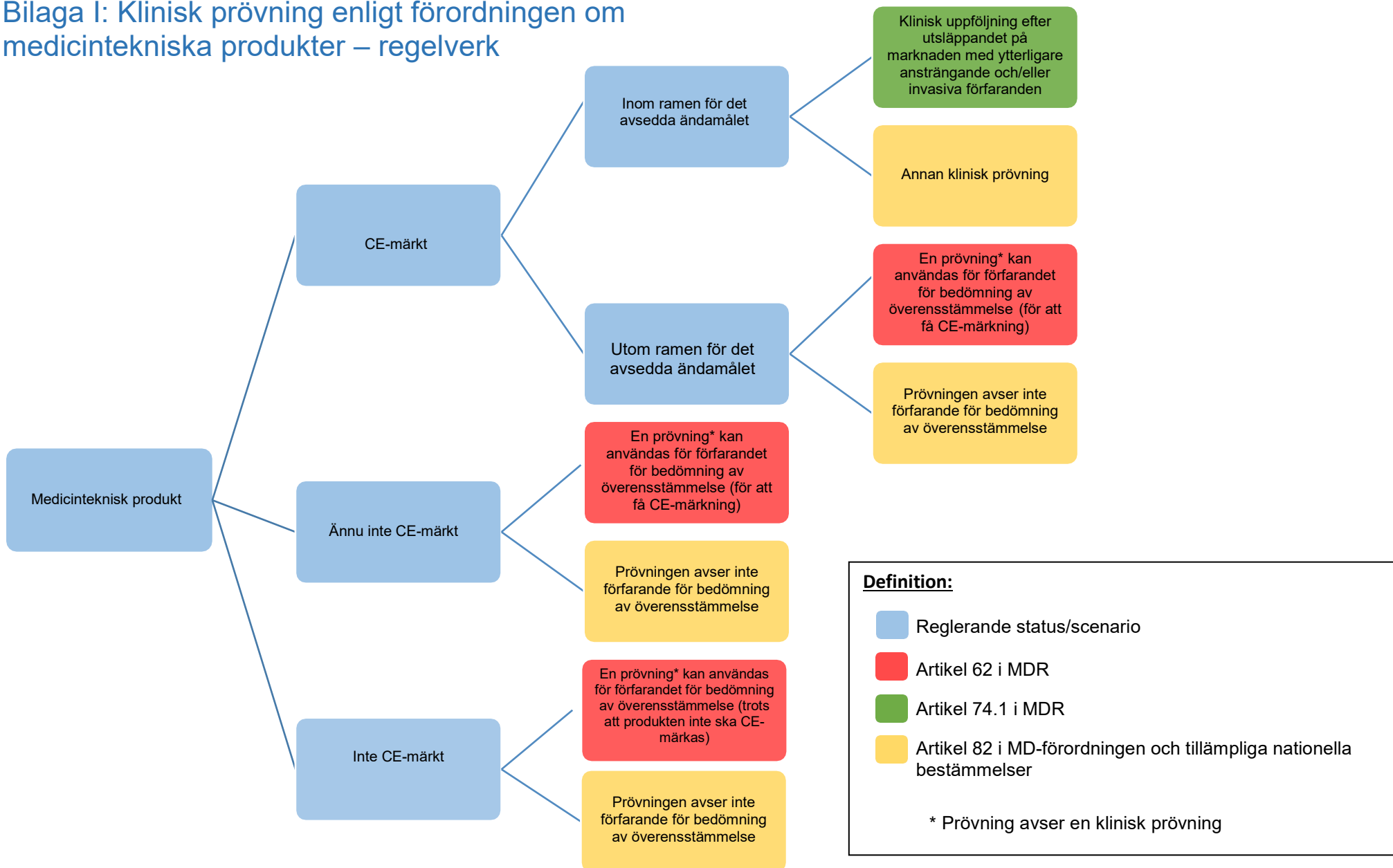
För att underlätta övergången och ge sponsorer tid att uppdatera de kliniska prövningsplanerna och förfarandena för klinisk prövning får sponsorerna fortsätta att rapportera alla allvarliga negativa händelser till de nationella behöriga myndigheterna till dess att rapportering via Eudamed är obligatorisk. Detta gäller endast undersökningar som har påbörjats i enlighet med artikel 10 i direktiv 90/385/EEG eller artikel 15 i direktiv 93/42/EEG före den 26 maj 2021. Se MDCG 2020-10/1 *Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745* för ytterligare vägledning.

28. Hur ska artikel 120.11 i förordningen om medicintekniska produkter tolkas – när ska en klinisk prövning anses ha inletts i enlighet med artikel 10 i direktiv 90/385/EEG eller artikel 15 i direktiv 93/42/EEG?

Eftersom nationella tolkningar och genomföranden av direktiven i nationell lagstiftning kan skilja sig mellan medlemsstaterna bör du kontakta den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat där den kliniska prövningen ska genomföras för att höra vilket startdatum/slutdatum de anser gälla.

Medicintekniska produkter

Bilaga I: Klinisk prövning enligt förordningen om medicintekniska produkter – regelverk



Bilaga II: Icke-uttömmande förteckning över ändringar som kan tolkas som väsentliga

Ändringar som rör protokollet eller information om försökspersoner

1. Ändring till ett primärt eller sekundärt utfallsmått.
2. Användning av en ny typ av mätning för det primära utfallsmåttet.
3. En ändring av utformningen av kliniska prövningar som sannolikt väsentligt kommer att påverka den statistiska analysen eller bedömningen av nytta/riskförhållandet.
4. En ändring av definitionen av den kliniska prövningens avslutande.
5. En ändring av behandlingstiden och/eller uppföljningen av patienter.
6. Ändringar av antalet planerade besök av försökspersoner.
7. Ändring av ett diagnostiskt eller annat bedömningsförfarande som sannolikt väsentligt kommer att påverka försökspersonens säkerhet eller det vetenskapliga värdet av de kliniska data som samlas in under den kliniska prövningen.
8. Ändringar av dataövervakningskommittén som till exempel kan påverka säkerhetsbedömningen eller kommitténs oberoende och opartiskhet.
9. Ändring av det antal försökspersoner som ska ingå i den kliniska prövningen, antingen på grund av en anpassning av beräkningen av urvalsstorleken eller för att bevara en tidigare fastställd beräkning av urvalsstorleken på grund av ett ökat oförutsett antal bortfall.
10. Tillägg av en interimanalys som inte planerats i den ursprungliga kliniska prövningsplanen.
11. Strykning av en interimanalys.
12. Ändring av säkerhetskriterier för att ändra eller avbryta behandlingen.
13. Ändring av innehållet i försökspersonens informationsblad och blanketten för informerat samtycke eller annan information som lämnas till försökspersonen.
14. Ändring av inkluderings- eller uteslutningskriterier om dessa ändringar sannolikt väsentligt kommer att påverka försökspersonens säkerhet eller det vetenskapliga värdet av de kliniska data som samlas in under den kliniska prövningen.

Ändringar som rör den kliniska prövningens nytta/risk

15. Nya prekliniska eller kliniska data som sannolikt kommer att påverka bedömningen av nytta/riskförhållandet.
16. Tillfällig eller slutgiltig återkallelse av intyg om överensstämmelse för den medicintekniska produkt som prövningen omfattar.

Ändringar som rör användningen av prövningsprodukten

17. Ändring av behandlingsmetod (ändring av förfarande, teknik, bruksanvisning) för den medicintekniska prövningsprodukten.
18. Typ av utbildning som prövaren genomgått och/eller utbildningens varaktighet.

Ändringar som rör annan information

19. En ändring av sponsorn eller sponsorns rättsliga företrädare.
20. Ändring/tillägg av en plats för den kliniska prövningen.
21. Byte av tillverkare.
22. Ny försäkring.
23. Ändring av den ersättning som utbetalas till försökspersonerna och/eller prövarna/platsen.
24. Ändring/tillägg av nya prövare.

Ändringar som rör tillverkningsprocessen

25. Ändring av processen för tillverkning, sterilisering eller paketering.

