

MDCG 2021-6

Asetus (EU) 2017/745 – Kliinisiä tutkimuksia koskevat kysymykset ja vastaukset

Huhtikuu 2021

Tämän asiakirjan on hyväksynyt lääkitinnällisten laitteiden koordinoitiryhmä (Medical Device Coordination Group, MDCG), joka on perustettu asetuksen (EU) 2017/745 artiklan 103 nojalla. MDCG koostuu kaikkien EU-jäsenvaltioiden edustajista, ja sen puheenjohtajana toimii Euroopan komission edustaja.

Tämä asiakirja ei ole Euroopan komission virallinen asiakirja, eikä sen voi katsoa edustavan Euroopan komission virallista kantaa. Tässä asiakirjassa esitetyt näkemykset eivät ole oikeudellisesti sitovia, sillä ainoastaan Euroopan unionin tuomioistuin voi tehdä sitovia tulkintoja unionin lainsäädännöstä

Huom!

Tämä suomenkielinen ohje on epävirallinen käännös. Ristiriitatapauksissa pätee alkuperäinen englanninkielinen teksti.

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

Sisällysluettelo

Lyhenteet	4
Johdanto	5
Yleiset kysymykset	5
1. Millaisia yleisiä eroja ja parannuksia kliiniseen tutkimukseen liittyy uuden asetuksen (EU) 2017/745 (MDR) nojalla verrattuna direktiiveihin 93/42/ETY ja 90/385/ETY?	5
2. Mitä kliininen tutkimus on?	5
3. Miten suorituskky, kliininen suorituskky ja kliininen hyöty eroavat toisistaan?	6
4. Mitä sääntelymallin reittiä toimeksiantajan tulisi noudattaa toteuttaakseen kliinisen tutkimuksen ja kerätäkseen kliinistä tietoa, jota voidaan hyödyntää tutkimuksen kohteena olevan laitteen vaatimustenmukaisuuden arvioinnissa?	6
6. Mitä sääntelymallia toimeksiantajan tulisi noudattaa suorittaakseen pilottivaiheen kliinisen tutkimuksen (eli ensimmäinen ihmistutkimus tai soveltuvuustutkimuksen) asetuksen (EU) 2017/745 (MDR) mukaisesti?	7
7. CE-merkittyä lääkinällistä laitetta on tarkoitus tutkia tarkemmin kliinisessä tutkimuksessa – miten toimeksiantaja määrittää kliiniselle tutkimukselle oikean sääntelymallin?	8
8. Miten toimeksiantaja voi arvioida, kattaako laitteen aiottu käyttötarkoitus myös laitteen suunnitellun tutkimuskäytön? Miten toimeksiantaja voi arvioida kuuluuko laitteen suunniteltu tutkimuskäyttö laitteen aiotun käyttötarkoituksen piiriin?	9
9. Mitä pidetään invasiivisena tai raskaana toimenpiteenä?	9
10. Kuka vastaa oikean sääntelymallin määrittämisestä kliinistä tutkimusta varten?	10
11. Mitä ovat kliinisten tutkimusten turvallisuusraportointivaatimukset?	10
12. Onko valmistajan, joka valmistaa asetuksen (EU) 2017/745 (MDR) XVI liitteen mukaisia laitteita, joilla ei ole lääketieteellistä käyttötarkoitusta, suoritettava kliinisiä tutkimuksia?	10
13. Mitä menettelyä sovelletaan yksilölliseen tai omaan käyttöön valmistettujen laitteiden kliinisiin tutkimuksiin?	11
14. Onko käytettävissä asetuksen (EU) 2017/745 (MDR) 78 artiklan mukaisia koordinoituja arviointimenettelyjä?	11
Kliinisten tutkimusten muutokset	11
15. Miten huomattava muutos määritellään?	11
16. Milloin toimeksiantaja voi tehdä ilmoituksen huomattavasta muutoksesta?	12
17. Onko tutkittavan lääkinällisen laitteen muutosta syytä pitää kliinisen tutkimuksen huomattavana muutoksena vai edellyttääkö muutos uuden kliinisen tutkimuksen suorittamista?	12
18. MD-asetuksen 75 artiklassa säädetään, että jos toimeksiantaja aikoo tehdä kliiniseen tutkimukseen muutoksia, joilla on todennäköisesti huomattava vaikutus, tämän on ilmoitettava jäsenvaltiolle asiasta ”yhden viikon” kuluessa. Mistä ajankohdasta tämän ”yhden	

viikon” katsotaan alkavan?	12
19. Voiko toimeksiantaja aloittaa huomattavan muutoksen toteuttamisen 38 päivää sen jälkeen, kun ilmoitus jäsenvaltiolle on tehty?	13
20. Mitä ilmoitusvaatimuksia sovelletaan muihin kuin huomattaviin muutoksiin?	13
Kliinisten tutkimusten aikataulu	13
21. Mistä päivästä kliinisen tutkimuksen katsotaan alkavan?	13
22. Milloin kliinisen tutkimuksen katsotaan päättyvän?	13
23. Onko toimeksiantajan ilmoitettava, kun kliininen tutkimus päättyy yhdessä tai useammassa jäsenvaltiossa, vai vasta silloin, kun kliininen tutkimus päättyy kaikissa toteutusmaissa?	14
24. Milloin toimeksiantajan on toimitettava tiivistelmä tutkimuksen tuloksista?	14
Kliinisiä tutkimuksia koskevat raportit	15
25. Mitä kliinistä tutkimusta koskevan raportin tulee sisältää?	15
Kliinisen tutkimuksen tausta	15
Tuloksiin tähtäävät toimet	15
Kliinisen tutkimuksen suorittaminen	15
Kliinisen tutkimuksen kohteet	15
Poikkeamat ja muutokset	15
Siirtymäkauden järjestelyt	16
26. Eudamed-järjestelmän kliinisen tutkimuksen moduuli ei ole valmis toukokuuhun 2021 mennessä. Miten toimeksiantaja pystyy noudattamaan asetuksen vaatimuksia ilman tätä Eudamedin toimintoa?	16
27. Mitä tapahtuu kliinisille tutkimuksille, jotka on aloitettu ennen asetuksen (EU) 2017/745 voimaantuloa?	16
28. Miten MD-asetuksen 120 artiklan 11 kohtaa olisi tulkittava – milloin kliininen tutkimus pitäisi katsoa aloitetuksi, jotta sen voi suorittaa loppuun direktiivin 90/385/ETY 10 artiklan tai direktiivin 93/42/ETY 15 artiklan nojalla?	17
Liite I: MD-asetuksen mukainen kliininen tutkimus – sääntelymalli	18
Liite II: Epätäydellinen luettelo muutoksista, joita voidaan pitää huomattavina	19
Käytäntöihin tai tutkittavien tiedottamiseen liittyvät muutokset	19

Lyhenteet

CE	Merkintä, jolla ilmoitetaan, että tuote täyttää oikeudelliset vaatimukset ja soveltuu myytäväksi Euroopan talousalueen (ETA) laajemmilla sisämarkkinoilla
CIP	Kliinistä tutkimusta koskeva tutkimussuunnitelma (Clinical investigation plan)
MDCG	Lääkinnällisten laitteiden koordinoitiryhmä (Medical Device Coordination Group)
MDR	Lääkinnällisten laitteiden asetus, MD-asetus (Medical Device Regulation), viittaa lääkitinnällisistä laitteista annettuun asetukseen (EU) 2017/745
JV	Jäsenvaltio
PMCF	Markkinoille saattamisen jälkeinen kliininen seuranta (Post-market clinical follow-up)

Johdanto

Tämä asiakirja on tarkoitettu toimeksiantajille, jotka toteuttavat lääkitinnällisten laitteiden klinisiä tutkimuksia asetuksen (EU) 2017/745 (MDR) nojalla. Tätä asiakirjaa voidaan täydentää aikanaan lisäkysymyksillä ja vastauksilla.

Yleiset kysymykset

1. Millaisia yleisiä eroja ja parannuksia kliniseen tutkimukseen liittyy uuden asetuksen (EU) 2017/745 (MDR) nojalla verrattuna direktiiveihin 93/42/ETY ja 90/385/ETY?

Asetuksella (EU) 2017/745 (MDR) korvataan asteittain molemmat direktiivit (93/42/ETY ja 90/385/ETY) sekä niihin liittyvät sisällöt kansallisessa lainsäädännössä.

Ensimmäinen ero koskee lainsäädännön tyyppiä. Direktiivi on säädös, jossa asetetaan tavoite, joka kaikkien EU-maiden on saavutettava. Maat saavat kuitenkin itse päättää, miten nämä tavoitteet saavutetaan kansallisen lainsäädännön puitteissa. Asetus, toisin kuin direktiivi, on sitova säädös, jota on sovellettava kokonaisuudessaan koko EU:ssa heti asetuksen tultua voimaan. Tämä tarkoittaa, että asetuksen säännöksiä sovelletaan tismalleen samalla tavalla kaikkialla EU:ssa. Hyväksyessään ja valvoessaan klinisiä tutkimuksia kaikkien jäsenvaltioiden on siis perustettava arvionsa ja päätöksensä samoihin sääntöihin.

MD-asetus sisältää enemmän yksityiskohtia kuin, sillä asetuksessa on hyödynnetty hyviin klinisiin käytäntöihin liittyviä näkökohtia, joista monet ovat aiemmin olleet mukana ohjeina ja vakioasiakirjoina.

Jatkuva yhdenmukaistaminen Euroopan tasolla lisää selkeyttä, mikä puolestaan parantaa ennustettavuutta ja luo suotuisamman ympäristön klinisten tutkimusten suorittamiselle mahdollisimman potilasturvallisella tavalla kaikissa EU:n jäsenvaltioissa. Näin voidaan paitsi yhdenmukaistaa päätöksiä myös edistää jäsenvaltioiden välistä työnjakoa ja yhteistyötä sekä lisätä tutkimusten avoimuutta.

Tiettyjen klinisten tutkimusten osalta¹ toimeksiantajan on edelleen tarkistettava mahdollisesti sovellettavat kansalliset säännökset ja noudatettava niitä.

2. Mitä klininen tutkimus on?

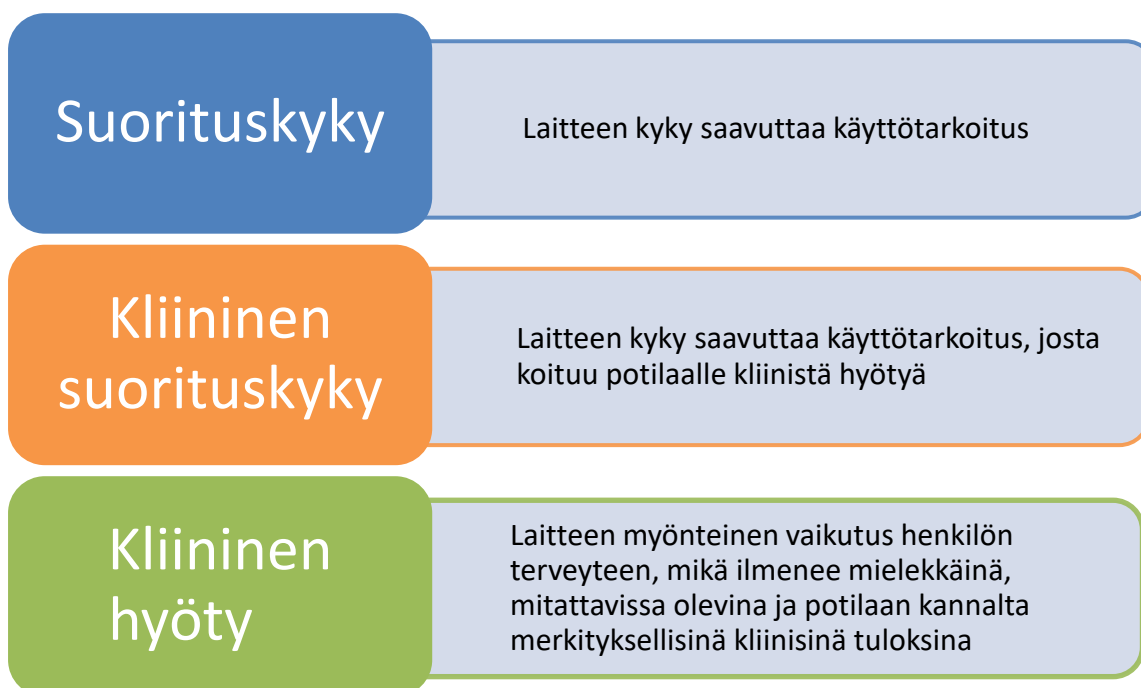
Klinisellä tutkimuksella tarkoitetaan MD-asetuksen mukaan järjestelmällistä tutkimusta, johon osallistuu yksi tai useampia tutkittavia henkilöitä ja jonka tarkoituksena on arvioida laitteen turvallisuutta tai suorituskykyä².

¹ MD-asetuksen 82(2) ja 70(2)(a)

² MD-asetuksen 2(45)

3. Miten suorituskky, kliininen suorituskky ja kliininen hyöty eroavat toisistaan?

MD-asetuksen mukaan suorituskvyllä³ tarkoitetaan laitteen kykyä saavuttaa valmistajan ilmoittama käyttötarkoitus⁴. Kliinisellä suorituskvyllä⁵ puolestaan tarkoitetaan laitteen kykyä saavuttaa valmistajan ilmoittama käyttötarkoitus, jolloin koituu kliinistä hyötyä⁶, kun laitetta käytetään valmistajan tarkoittamalla tavalla. Kliinisellä hyödyllä tarkoitetaan laitteen myönteistä vaikutusta henkilön terveyteen, mikä ilmenee mielekkäinä, mitattavissa olevina ja potilaan kannalta merkityksellisinä kliinisinä tuloksina, joihin kuuluvat myös diagnosointiin liittyvät tulokset, tai myönteisenä vaikutuksena potilashoidon suunnitteluun tai kansanterveyteen.



4. Mitä säätelymallin reittiä toimeksiantajan tulisi noudattaa toteuttaakseen kliinisen tutkimuksen ja kerätäkseen kliinistä tietoa, jota voidaan hyödyntää tutkimuksen kohteena olevan laitteen vaatimustenmukaisuuden arvioinnissa?

MD-asetuksen 62 artiklan 1 kohdassa säädetään, että kliiniset tutkimukset, jotka suoritetaan osana vaatimustenmukaisuuden arvioimiseksi tehtävää kliinistä arviointia, on suunniteltava, sallittava, suoritettava, kirjattava ja selostettava MD-asetuksen 62-80 artiklan säännösten mukaisesti. Kliinisillä tutkimuksilla on yksi tai useampia tarkoituksia, kuten suorituskvyn, kliinisten hyötyjen, kliinisen turvallisuuden ja ei-toivottujen sivuvaikutusten osoittaminen ja todentaminen.

³ Määritelty MD-asetuksen 2(22) artiklassa

⁴ Joidenkin lääikinnällisten laitteiden osalta suorituskky voi liittyä laitteen käyttäjään.

⁵ Määritelty MD-asetuksen 2(52) artiklassa

⁶ Määritelty MD-asetuksen 2(53) artiklassa

Kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskevat luokan I laitteita tai muita kuin invasiivisia luokan IIa tai IIb laitteita, on tarpeen tarkistaa kansalliset säännökset. Tämän asiakirjan liitteestä I löytyy yleiskatsaus MD-asetuksen mukaisista sääntelymalleista, mukaan lukien MD-asetuksen 82 artiklassa esitetyt kansalliset mahdollisuudet.

5. Mikä on kliininen pilottitutkimus?

Kliininen pilottitutkimus on tavallisesti alkuvaiheen kliininen tutkimus, kuten jokin seuraavista:

- Ensimmäinen kliininen ihmistutkimus
- Varhaisvaiheen kliininen soveltuvuustutkimus
- Perinteinen kliininen soveltuvuustutkimus

Nämä kliinisen tutkimuksen mallit on kuvattu tarkemmin standardissa ISO 14155: 2020⁷.

Yleensä pilottivaiheen kliinisissä tutkimuksissa otetaan mukaan rajallinen määrä potilaita, joiden avulla arvioidaan laitteen kliinistä turvallisuutta ja suorituskkyä (kuten laitteen toiminnallisuutta) varhaisessa kehitysvaiheessa. Tällaisen kliinisen tutkimuksen tulokset voivat ohjata tekemään muutoksia laitteeseen tai antaa lisätietoja myöhemmän kliinisen tutkimuksen suunnittelua varten. Alkuvaiheen kliinisen tutkimuksen tulokset voivat usein tukea laitteen jatkokehittämistä ja toistuvien muutosten tekemistä. Pilottivaiheen kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät yleensä riitä laitteen CE-merkitsemiseksi.

Lisätietoja tutkittaviin lääkitinnällisiin laitteisiin liittyvien kliinisten tutkimusten eri kehitysvaiheista ja suunnittelusta löytyy standardista ISO14155: 2020 ja sen liitteestä I.

6. Mitä sääntelymallia toimeksiantajan tulisi noudattaa suorittaakseen pilottivaiheen kliinisen tutkimuksen (eli ensimmäinen ihmistutkimus tai soveltuvuustutkimuksen) asetuksen (EU) 2017/745 (MDR) mukaisesti?

MD-asetus kattaa useita kliinisiä tutkimustyypppejä. Valittu sääntelymalli riippuu kliinisestä kehityssuunnitelmasta⁸ ja kliinisten tietojen suunnitellusta käytöstä. Jos kliinisiä tietoja käytetään vaatimustenmukaisuuden arvioinnin tukena, kliininen tutkimus kuuluu MD-asetuksen 62 artiklan soveltamisalaan. Muussa tapauksessa voidaan valita jokin toinen sääntelymalli (kuten sen jäsenvaltion kansallinen sääntelymalli (MD-asetuksen 82 artikla), jossa kliininen tutkimus suoritetaan).

Koska pilottivaiheen kliinisiä tutkimuksia toteutetaan alustavien turvallisuus- ja/tai suorituskkytietojen keräämiseksi, MDR-asetuksen 62 artiklan käyttöä olisi harkittava. Epäselvissä tapauksissa suositellaan MD-asetuksen 62 artiklaa soveltamista. Tämän asiakirjan liitteestä I löytyy ohjeita kliinisen tutkimuksen toteuttamiseen liittyvistä eri sääntelymalleista.

⁷ Lääkitinnällisten laitteiden kliiniset tutkimukset – Hyvät kliiniset käytännöt (ISO 14155:2020)

⁸ MD-asetuksen XIV liitteen mukaisesti

7. CE-merkittyä lääkinnällistä laitetta on tarkoitus tutkia tarkemmin kliinisessä tutkimuksessa – miten toimeksiantaja määrittää kliiniselle tutkimukselle oikean sääntelymallin?

CE-merkittyjen laitteiden tutkimusten sääntelymallin määrittämiseksi on tarpeen ymmärtää laitteen aiottu käyttötarkoitus ja tarkistaa, onko suunniteltu käyttö kliinisessä tutkimuksessa tämän käyttötarkoituksen mukaista.

CE-merkittyjen laitteiden tutkimusten sääntelymallia käsitellään yksityiskohtaisesti tämän asiakirjan liitteessä I. Valmistajia kehoitetaan pohtimaan, täyttävätkö niiden markkinoille saattamisen jälkeiset seurantatoimet (PMCF) kliinisen tutkimuksen määritelmän MD-asetuksen 2 artiklan 45 kohdan mukaisesti. Kysymyksessä 8 annetaan lisäohjeita siitä, miten laitteen suunniteltua käyttöä kliinisessä tutkimuksessa voidaan arvioida suhteessa sen aiottuun käyttötarkoitukseen.

Kun on selvitetty, käytetäänkö tutkittavaa lääkinnällistä laitetta sen aiotun käyttötarkoituksen mukaisesti, on noudatettava seuraavia ohjeita asianmukaisen sääntelymallin määrittämiseksi:

- a) Kun arvioidaan CE-merkityn laitteen käyttötarkoituksen mukaista turvallisuutta tai suorituskykyä, kyse on markkinoille saattamisen jälkeisestä kliinisestä seurantatutkimuksesta (PMCF). Jos tutkimuksessa on tarkoitus tutkia muita kuin laitteen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa suoritettavia toimenpiteitä ja kyseiset ylimääräiset toimenpiteet ovat invasiivisia tai raskaita, toimeksiantajan on ilmoitettava tästä asianomaiselle jäsenvaltioille tai asianomaisille jäsenvaltioille vähintään 30 päivää ennen tutkimuksen aloittamista, MD-asetuksen 74 artiklan 1 kohdan mukaisesti. Mikäli toimeksiantaja ei ole varma, pidetäänkö kyseisiä ylimääräisiä toimenpiteitä invasiivisina tai raskaina, toimeksiantajaa kehoitetaan pyytämään jäsenvaltion tai jäsenvaltioiden asiaankuuluvan viranomaisen lausuntoa ennen tutkimuksen aloittamista. Lisätietoja löytyy kysymyksestä 9.
- b) Jos CE-merkityn laitteen turvallisuutta ja suorituskykyä tutkitaan ja MD-asetuksen 74 artiklan 1 kohtaa ei sovelleta, voidaan soveltaa MD-asetuksen 82 artiklaa. On myös tarpeen tarkistaa kansalliset säännökset, jotka ovat voimassa siinä jäsenvaltiossa, jossa kliininen tutkimus suoritetaan, ja noudattaa niitä. On suositeltavaa rekisteröidä MD-asetuksen 82 artiklan 2 kohdan soveltamisalaan kuuluvat kliiniset tutkimukset julkisesti saatavilla olevaan tietokantaan.
- c) Kun CE-merkittyä laitetta arvioidaan laitteen varsinaisen käyttötarkoituksen ulkopuolelta, artiklan 74(2) mukaisesti kliinisissä tutkimuksissa sovelletaan tällöin markkinoille saattamista edeltävien tutkimusten vaatimuksia (artiklat 62-81). Jos, kliinistä tutkimusta ei suoriteta vaatimustenmukaisuuden varmistamiseksi/osoittamiseksi, sovelletaan MD-asetuksen 82 artiklaa.
- d) Kun CE-merkittyä laitetta käytetään kliinisessä tutkimuksessa, mutta itse laitteen turvallisuutta tai suorituskykyä ei arvioida, tutkimus ei kuulu MD-asetuksessa annetun kliinisen tutkimuksen määritelmän soveltamisalaan. Tällöin on tarpeen tarkistaa sen jäsenvaltion kansalliset säännökset, jossa kliininen tutkimus suoritetaan.

On huomattava, että CE-merkittyä laitetta muokattaessa⁹ ei sovelleta MD-asetuksen 74 artiklan 1 kohtaa.

⁹ Terveystieteiden yksiköt? voi tehdä lääkinnällisiin laitteisiin muutoksia edellyttäen, että MD-asetuksen 5 artiklan 5 kohdassa säädetyt edellytykset täyttyvät ja kansallisia säännöksiä noudatetaan.

8. Miten toimeksiantaja voi arvioida, kattaako laitteen aiottu käyttötarkoitus myös laitteen suunnitellun tutkimuskäytön? Miten toimeksiantaja voi arvioida kuuluuko laitteen suunniteltu tutkimuskäyttö laitteen aiotun käyttötarkoituksen piiriin?

Jotta voidaan arvioida, onko lääkinällisen laitteen käyttö kliinisessä tutkimuksessa laitteen aiotun käyttötarkoituksen mukaista, on ensin määritettävä laitteen käyttötarkoitus. Tämä voidaan tehdä tarkistamalla laitteen käyttöohjeet sekä seuraavat asiakirjat, jos ne ovat saatavilla:

- EU-vaatimustenmukaisuusvakuutus
- Valmistajan toimittamat merkinnät¹⁰
- Tarvittaessa laitteen CE-vaatimustenmukaisuustodistus¹¹
- Kliininen arviointiraportti.

Seuraavaksi on selvitettävä, miten laitetta käytetään kliinisessä tutkimuksessa:

- Aluksi on tarkasteltava kliinistä tutkimussuunnitelmaa ja määritettävä lääkinällisen laitteen suunnitellun käytön yksityiskohdat. Tarkasteltavia tietoja ovat kohderyhmä, indikaatiot/vasta-aiheet, laitteen käytön anatominen sijainti, käytön kesto, suunnitellut toimenpiteet ja suunnitellut käyttäjät.
- Seuraavaksi tarkistetaan, käyttääkö kliinisessä tutkimuksessa tarkoitettu käyttäjä laitetta käyttöohjeiden mukaisesti.

Näiden asiakirjojen pohjalta voidaan vertailla laitteen aiottua käyttötarkoitusta siihen, miten laitetta käytetään kliinisessä tutkimuksessa, ja arvioida tarkoitusten yhdenmukaisuutta. Tutkittavan lääkinällisen laitteen käytön voidaan katsoa olevan laitteen käyttötarkoituksen mukaista vain, jos sen suunniteltu käyttö kliinisessä tutkimuksessa on yhdenmukaista laitteen käyttötarkoituksen kanssa.

9. Mitä pidetään invasiivisena tai raskaana toimenpiteenä?

Jos tutkimuksessa on tarkoitus tutkia muita kuin laitteen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa suoritettuja toimenpiteitä ja kyseiset ylimääräiset toimenpiteet ovat invasiivisia tai raskaita, toimeksiantajan on ilmoitettava tästä asianomaisille jäsenvaltioille vähintään 30 päivää ennen tutkimuksen aloittamista MD-asetuksen 74 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

Raskaita ylimääräisiä menettelyjä voivat olla esimerkiksi erilaiset toimenpiteet, jotka voivat aiheuttaa kipua, haittaa, pelkoa, mahdollisia riskejä tai komplikaatioita/sivuvaikutuksia, häiriöitä elämään, henkilökohtaisen toiminnan häiriöitä tai muuten epämiellyttäviä kokemuksia. Rasittavuus määritellään yleensä vaikutusten kokijan näkökulmasta.

Muita invasiivisia toimenpiteitä ovat (ei rajoittava lista) esimerkiksi laitteen vieminen kehon sisään kehon/ihon pinnan läpi, mukaan lukien kehon aukkojen limakalvojen läpi, tai laitteen vieminen kehon onteloon jonkin kehon luonnollisen aukon kautta.

¹⁰ MD-asetuksen 2(12) artiklassa määritellään, että ”käyttötarkoituksella tarkoitetaan käyttöä, johon laite on tarkoitettu niiden tietojen mukaan, jotka valmistaja on antanut laitteen merkinnöissä, käyttöohjeissa taikka markkinointi- tai myyntimateriaaleissa tai -ilmoituksissa, ja jonka valmistaja on ilmoittanut kliinisessä arvioinnissa”.

¹¹ EU:n teknisten dokumenttien arviointitodistukset, EU:n tyyppitarkastustodistukset tai EU:n tuotekohtaiset tarkastustodistukset tarpeen mukaan.

Käsityksen siitä, mitä pidetään invasiivisena tai raskaana toimenpiteenä, odotetaan kehittyvän ajan myötä. Toimeksiantajia kannustetaan arvioimaan ja dokumentoimaan, pidetäänkö kliinisessä tutkimussuunnitelmassa määrättyjä ylimääräisiä menetelmiä raskaina ja/tai invasiivisina, ja ottamaan tarvittaessa yhteyttä jäsenvaltionsa asianomaiseen viranomaiseen tapauksissa, joissa toimeksiantaja on epävarma.

10. Kuka vastaa oikean sääntelymallin määrittämisestä kliinistä tutkimusta varten?

Toimeksiantaja on vastuussa oikean sääntelymallin määrittämisestä kliinistä tutkimusta varten. Tässä asiakirjassa annetaan ohjeita, mutta oikeudellisesti sitovat vaatimukset löytyvät MD-asetuksesta ja kansallisesta lainsäädännöstä.

On huomattava, että MD-asetuksen mukaan valmistajilla on oltava palveluksessaan säännösten noudattamisesta vastaava henkilö (MD-asetuksen 15 artikla).

Toimeksiantajia kannustetaan dokumentoimaan arviointinsa ja valitut sääntelymallinsa.

Jos toimeksiantaja on epävarma siitä, miten tietyn kliinisen tutkimuksen suhteen tulisi menetellä, toimeksiantaja voi pyytää neuvoa toimivaltaiselta kansalliselta viranomaiselta.

11. Mitä ovat kliinisten tutkimusten turvallisuusraportointivaatimukset?

Turvallisuusraportoinnin vaatimukset riippuvat siitä, käytetäänkö tutkittavaa lääkinnällistä laitetta aiotussa tarkoituksessa.

- Jos tutkittava lääkinnällinen laite on CE-merkitty ja sitä käytetään sen aiotussa käyttötarkoituksessa, markkinoille saattamisen jälkeiseen kliiniseen seurantaan liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa sovelletaan MD-asetuksen 80 artiklan 6 kohdassa ja 87–90 artiklassa säädettyjä vaaratilannejärjestelmää koskevia säännöksiä sekä MD-asetuksen 91 artiklan nojalla annettuja säädöksiä.
- Jos tutkittavaa lääkinnällistä laitetta ei ole CE-merkitty tai jos laitteella on CE-merkintä mutta sitä käytetään muuhun kuin sen aiottuun käyttötarkoitukseen, sovelletaan MD-asetuksen 80 artiklassa annettuja turvallisuusraportointia koskevia säännöksiä.

Lisätietoja löytyy asiakirjasta MDCG 2020-10/1 "Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745¹²".

12. Onko valmistajan, joka valmistaa asetuksen (EU) 2017/745 (MDR) XVI liitteen mukaisia laitteita, joilla ei ole lääketieteellistä käyttötarkoitusta, suoritettava kliinisiä tutkimuksia?

Jotta voidaan varmistaa, että kuluttajia suojellaan yhtä lailla myös sellaisten tuotteiden suhteen, jotka voivat muistuttaa lääkinnällisiä laitteita mutta joilla ei ole lääketieteellistä käyttötarkoitusta, MD-asetuksen liitteessä XVI kuvattujen laitteiden on täytettävä sovellettavat yleiset turvallisuus- ja suorituskykyvaatimukset. Kyseisten tuotteiden kliinisten arviointien on perustuttava asianmukaisiin turvallisuustietoihin, kuten markkinoille saattamisen jälkeisestä

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

valvonnasta ja kliinisestä seurannasta saatuihin tietoihin sekä tarvittaessa erityisistä kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin. Näille laitteille on suoritettava kliiniset tutkimukset, paitsi jos vastaavia lääkitä laitteita koskeviin kliinisiin tietoihin viittaaminen on perusteltu asianmukaisesti¹³. Lisätietoja löytyy asiakirjasta MDCG 2020-5 Clinical Evaluation – Equivalence, kohdasta 4 (f)¹⁴.

13. Mitä menettelyä sovelletaan yksilölliseen tai omaan käyttöön valmistettujen laitteiden kliinisiin tutkimuksiin?

Yksilölliseen käyttöön valmistetut laitteet määritellään MD-asetuksen 2 artiklan 3 kohdassa.

Laitteiden valmistamisesta omaan käyttöön sekä muuttamisesta ja käytöstä terveydenhuollon yksiköissä säädetään MD-asetuksen 5 artiklan 5 kohdassa.

Kumpaankin laitetyyppiin sovelletaan MD-asetuksen liitteessä I vahvistettuja yleisiä turvallisuus- ja suorituskykyvaatimuksia. Tällaisten laitetyyppien osalta voidaan tehdä kliinisiä tutkimuksia ja ne voivat kuulua 62 tai 82 artiklan soveltamisalaan. Lisätietoja löytyy tämän asiakirjan liitteestä I.

14. Onko käytettävissä asetuksen (EU) 2017/745 (MDR) 78 artiklan mukaisia koordinoituja arviointimenettelyjä?

Toistaiseksi koordinoituja menettelyjä ei ole käytettävissä.

Kliinisten tutkimusten muutokset

15. Miten huomattava muutos määritellään?

Kliinisen tutkimuksen huomattava muutos tarkoittaa sellaista kliiniseen tutkimukseen tehtävää muutosta, jolla on todennäköisesti huomattava vaikutus tutkittavien turvallisuuteen, terveyteen tai oikeuksiin taikka tutkimuksessa tuotettavien kliinisten tietojen varmuuteen tai luotettavuuteen. Kliinistä tutkimusta koskevan tutkimussuunnitelman (CIP), tutkijan tietopaketin, tutkittavien tiedotteen tai muiden kliinistä tutkimusta koskevien asiakirjojen muutokset saattavat lukeutua huomattaviksi muutoksiksi.

Toimeksiantajien olisi myös otettava huomioon, että joillakin muutoksilla voi olla vakava vaikutus kliinisen tutkimuksen suunnitteluun tai tieteelliseen tulokseen, ja että ne voivat edellyttää uuden kliinisen tutkimuksen aloittamista. Menettely on kuvattu tarkemmin MD-asetuksen 75 artiklassa. Tämän asiakirjan liitteestä II löytyy epätäydellinen luettelo muutoksista, joita voidaan pitää huomattavina.

¹³ MD-asetuksen 61(9) artikla

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

16. Milloin toimeksiantaja voi tehdä ilmoituksen huomattavasta muutoksesta?

Merkittävistä muutoksista voidaan tehdä ilmoitus MD-asetuksen¹⁵ 75 artiklan mukaisesti heti, kun kliininen tutkimus voidaan MD-asetuksen mukaisesti aloittaa.

Yleisesti ottaen ei ole suositeltavaa ilmoittaa muista merkittävistä muutoksista silloin, kun edellisiä vielä arvioidaan. On myös tärkeää selvittää, onko olemassa kansallisia menettelyjä, joita voidaan soveltaa kliinisten tutkimusten muutoksiin.¹⁶

17. Onko tutkittavan lääkinällisen laitteen muutosta syytä pitää kliinisen tutkimuksen huomattavana muutoksena vai edellyttääkö muutos uuden kliinisen tutkimuksen suorittamista?

Tutkittavaan lääkinälliseen laitteeseen tehtäviä muutoksia pidetään yleensä huomattavina muutoksina.

Jotkin tutkittavan lääkinällisen laitteen muutokset saattavat edellyttää hakemusta uuden kliinisen tutkimuksen suorittamiseksi. Jäsenvaltiot arvioivat tarpeen tapauskohtaisesti kansanterveyden, tutkittavien ja käyttäjien turvallisuuden tai terveyden sekä yleisen edun perusteella.

Jos laitteeseen tehdään muutoksia, jotka muuttavat kliinisen tutkimussuunnitelman soveltuvuutta tietojen hankkimiseksi laitteen turvallisuudesta, suorituskyvystä tai kliinisestä hyödystä, muutokset voidaan evätä ja laitteelle voidaan vaatia uutta kliinistä tutkimusta koskevaa hakemusta.

18. MD-asetuksen 75 artiklassa säädetään, että jos toimeksiantaja aikoo tehdä kliiniseen tutkimukseen muutoksia, joilla on todennäköisesti huomattava vaikutus, tämän on ilmoitettava jäsenvaltiolle asiasta ”yhden viikon” kuluessa. Mistä ajankohdasta tämän ”yhden viikon” katsotaan alkavan?

Yhden viikon määräaika alkaa päivästä, jona asiaankuuluvat asiakirjat (kuten kliininen tutkimussuunnitelma, tutkijan tietopaketti, tutkittavien tiedote ja tietoon perustuva suostumuslomake) on julkaistu ajantasaisina versioina.

Tiedetään, että esimerkiksi kliiniseen tutkimussuunnitelmaan tehdyt muutokset saattavat myöhemmin edellyttää muutosten tekemistä muihin asiakirjoihin, kuten potilastietoihin, ja että muutokset voidaan tehdä eri ajankohtana. Tällaiset muutokset voidaan koota ja ilmoittaa kootusti sitten kun viimeinen muutoksiin liittyviä asiakirja on julkaistu. On kuitenkin huomattava, että kliiniseen tutkimukseen tehtäviä muutoksia ei voi toteuttaa ennen kuin MD-asetuksen 75 artiklan 1 kohdassa tarkoitettu määräaika on umpeutunut tai toimivaltainen viranomainen ja/tai tutkimuseettinen toimikunta on antanut hyväksyntänsä, mikäli se on kansallisten säännösten mukaan tarpeen.

¹⁵ Lisätietoa löytyy tämän asiakirjan kysymyksestä 25

¹⁶ Esimerkiksi eettisen komitean lausuntoihin liittyvät kansalliset menettelyt.

19. Voiko toimeksiantaja aloittaa huomattavan muutoksen toteuttamisen 38 päivää sen jälkeen, kun ilmoitus jäsenvaltiolle on tehty?

Kyllä; jos toimeksiantaja ei ole kuullut jäsenvaltiolta 38 päivän kuluessa, huomattava muutos voidaan toteuttaa edellyttäen, että kyseisen jäsenvaltion eettinen toimikunta ei ole antanut huomattavasta muutoksesta kielteistä lausuntoa. Tätä 38 päivän määräaikaa voidaan jatkaa vielä seitsemällä päivällä asiantuntijoiden kuulemiseksi. Jäsenvaltion on ilmoitettava toimeksiantajalle, jos tällainen kuuleminen toteutetaan. Huomattava muutos voidaan toteuttaa jo aikaisemmin, jos jäsenvaltio on hyväksynyt muutoksen.

Jos jäsenvaltio on lähettänyt lisäselvityspyynnön, määräajan kulumisen voidaan kansallisista säännöksistä riippuen keskeyttää siihen asti, että jäsenvaltio on saanut pyytämänsä lisätiedot.

20. Mitä ilmoitusvaatimuksia sovelletaan muihin kuin huomattaviin muutoksiin?

MD-asetuksen 75 artiklassa ei kuvata, miten toimeksiantajien tai viranomaisten on toimittava muiden kuin huomattavien muutosten suhteen. Kun EUDAMED-järjestelmä on käytettävissä, toimeksiantajien odotetaan pitävän tietokannassa olevat tiedot ajan tasalla MD-asetuksen 70 artiklan 2 kohdan mukaisesti. Koska EUDAMED ei ole kuitenkaan vielä käytettävissä, jäsenvaltioilta puuttuu yhdenmukaistettu toimintamalli, ja näin ollen on tarpeen tarkistaa kansalliset vaatimukset.

Kliinisten tutkimusten aikataulu

21. Mistä päivästä kliinisen tutkimuksen katsotaan alkavan?

MD-asetuksessa ei nimenomaisesti edellytetä tutkimuksen alkamispäivän ilmoittamista, mutta joissakin jäsenvaltioissa tästä on kansallisen lainsäädännön mukaan ilmoitettava asianomaiselle viranomaiselle.

Lisäksi kliinisen tutkimuksen alkamispäivä olisi ilmoitettava EUDAMED-järjestelmässä (kun se on käytettävissä) asiaankuuluvien tietojen levittämiseksi yleisölle ja toimivaltaisen viranomaisen tarkastusten suunnittelua varten. Kliinisen tutkimuksen alkamispäivä on ilmoitettava kliinistä tutkimusta koskevassa tutkimussuunnitelmassa. Sen katsotaan yleisesti olevan ensimmäinen vaihe prosessissa, jossa rekrytoidaan tutkittavia jäsenvaltiossa suoritettavaan kliiniseen tutkimukseen. Toimeksiantajan olisi määriteltävä ensimmäinen rekrytointivaihe, joka voi olla esimerkiksi kliinisen tutkimuksen aloittamispäivä ensimmäisessä tutkimuspaikassa tai päivä, jona ensimmäinen tutkimuskohtainen mainos julkaistaan. Kliininen tutkimus ei kuitenkaan voi alkaa ennen hyväksymispäivää (tai markkinoille saattamisen jälkeistä kliinistä seurantaa varten ilmoitettua alkamispäivää), ja vastaavasti sen on alettava viimeistään rekrytoinnin alkamispäivänä.

22. Milloin kliinisen tutkimuksen katsotaan päättyvän?

MD-asetuksen 77 artiklan 2 kohdan mukaan kliinisen tutkimuksen katsotaan päättyvän viimeisen tutkittavan viimeiseen käyntiin, ellei kliinistä tutkimusta koskevassa

tutkimussuunnitelmassa ole määritelty muuta päättymisajankohtaa (kuten tutkimuspaikan sulkeutuminen viimeisen tutkittavan viimeisen käynnin jälkeen).

23. Onko toimeksiantajan ilmoitettava, kun kliininen tutkimus päättyy yhdessä tai useammassa jäsenvaltiossa, vai vasta silloin, kun kliininen tutkimus päättyy kaikissa toteutusmaissa?

MD-asetuksen 77 artiklan 3 kohdan mukaan toimeksiantajan on ilmoitettava jokaiselle jäsenvaltiolle, jossa kliinistä tutkimusta tehtiin, että kliininen tutkimus on päättynyt kyseisessä jäsenvaltiossa. Ilmoitus on tehtävä 15 päivän kuluessa kyseiseen jäsenvaltioon liittyvän kliinisen tutkimuksen päättymisestä.

Jos tutkimusta tehdään useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, toimeksiantajan on ilmoitettava kaikille jäsenvaltioille, joissa kliinistä tutkimusta tehtiin, kliinisen tutkimuksen päättymisestä kaikissa jäsenvaltiossa. Ilmoitus on tehtävä 15 päivän kuluessa kliinisen tutkimuksen päättymisestä viimeisessä jäsenmaassa.

Jos kliininen tutkimus on edelleen käynnissä yhdessä tai useammassa kolmannessa maassa, kun kliinisen tutkimuksen päättymisestä EU:ssa ilmoitetaan, tämä vaikuttaa toimeksiantajan kykyyn toimittaa kliinistä tutkimusta koskeva raportti koko tutkimuksesta (eli täyttää MD-asetuksen 77 artiklan 5 kohdan raportointivaatimukset). Näin ollen toimeksiantajan olisi ilmoitettava asianomaisille jäsenvaltioille, milloin tutkimuksen odotetaan maailmanlaajuisesti päättyvän, jos ajankohta eroaa tutkimuksen päättymisestä EU:ssa. Toimeksiantajia kannustetaan vahvistamaan tutkimuksen todellinen päättymisen maailmanlaajuisesti ilmoittamalla asiasta asianomaisille jäsenvaltioille tutkimuksen päätyttyä.

24. Milloin toimeksiantajan on toimitettava tiivistelmä tutkimuksen tuloksista?

Riippumatta kliinisen tutkimuksen tuloksista toimeksiantajan on toimitettava vuoden kuluessa kliinisen tutkimuksen päättymisestä jäsenvaltioille, joissa kliinistä tutkimusta tehtiin, liitteessä XV olevan I luvun 2.8 kohdassa ja III luvun 7 kohdassa tarkoitettu kliinistä tutkimusta koskeva raportti.

Jos kliininen tutkimus lopetetaan ennenaikaisesti tai keskeytetään tilapäisesti, kliinistä tutkimusta koskeva raportti on toimitettava kolmen kuukauden kuluessa kaikille jäsenvaltioille, joissa kliininen tutkimus on suoritettu. Toimeksiantajien on myös toimitettava riskianalyysi kaikista tilapäiseen keskeytykseen liittyvistä turvallisuussyistä.

Jos kliininen tutkimus käynnistetään uudelleen kolmen kuukauden kuluessa tilapäisestä keskeytyksestä, toimeksiantajan ei tarvitse toimittaa kliinistä tutkimusta koskevaa raporttia ennen kuin kliininen tutkimus on saatettu päätökseen. Kliinistä tutkimusta koskevan lopullisen raportin olisi sisällettävä yksityiskohtaiset tiedot tilapäisestä keskeytyksestä.

Kliinisiä tutkimuksia koskevat raportit

25. Mitä kliinistä tutkimusta koskevan raportin tulee sisältää?

Kliinistä tutkimusta koskevan raportin (joka julkaistaan MD-asetuksen 77 artiklan mukaisesti) sisältöä koskevat vähimmäisvaatimukset määritellään MD-asetuksen liitteessä XV (luku III, kohta 7)". Myös ISO 14155:2020 -standardin liitteestä D löytyy kliinisen tutkimusraportin sisällön kannalta merkityksellistä tietoa.

On tärkeää huomata, että vakavia haittatapahtumia, laitteiden haitallisia vaikutuksia ja laitteiden virheellisyyksiä koskevan tiivistelmän tulisi sisältää vain kyseisiin tapahtumiin liittyvät yhdistetyt tiedot.

Suoria tai epäsuoria henkilötietoja sisältävien yksittäisten tapahtumien tai luetteloiden kuvaukset voivat vaarantaa tutkittavien yksityisyyden, ja niitä olisi vältettävä julkiseksi tarkoitettussa raportissa.

Jotta vaaditut tiedot (vähimmäissisältö) voidaan sijoittaa asiaankuuluvaan asiayhteyteen ja kliinistä tutkimusta koskevan raportin ymmärtämistä parantaa, toimeksiantajia kehoitetaan sisällyttämään raporttiin myös seuraavat tiedot:

Kliinisen tutkimuksen tausta

Asiayhteyden kuvaus ja kliinisen tutkimuksen suorittamisen syyt.

Tuloksiin tähtäävät toimet

Kuvaus valituista toimenpiteistä ja niiden merkityksestä tutkittavan laitteen turvallisuuden ja suorituskyvyn arvioinnissa.

Kliinisen tutkimuksen suorittaminen

- Tiedot tutkittavien rekrytointi- ja seurantajaksojen päivämääristä, jotta voidaan tarkentaa kliinisen tutkimuksen suorittamisen ajankohta.
- Toimenpiteet: Raporttiin olisi sisällytettävä tarkat tiedot kullekin ryhmälle suunnitelluista toimenpiteistä sekä toimenpiteiden todellisesta toteutustavasta ja -ajankohdasta. Raportissa olisi ilmoitettava tarkka annos (tarvittaessa), hoidon kesto, seurantatoimenpiteet ja lisähoito kunkin ryhmän osalta.

Kliinisen tutkimuksen kohteet

Lähtötason tiedot (kunkin ryhmän perustason demografiset ja kliiniset ominaisuudet) olisi sisällytettävä raporttiin.

Raportissa olisi myös kuvattava tutkimuskohteiden eteneminen kunkin vaiheen läpi (tarvittaessa kaavio).

Kunkin ryhmän osalta on ilmoitettava satunnaisesti nimettyjen, aiottua hoitoa saavien, kliinisen tutkimuksen päättävien ja ensisijaista tulosta varten analysoitujen potilaiden lukumäärä. Raportissa on ilmoitettava kuhunkin analyysiin sisältyneiden ryhmien osallistujien lukumäärä ja se, oliko analyysi hoitoaikkeen mukainen ("intention-to-treat") vai analysoitiinko vain tutkimuksen loppuun saattaneet kohteet ("per protocol").

Poikkeamat ja muutokset

Poikkeamat alkuperäisestä kliinistä tutkimusta koskevasta tutkimussuunnitelmasta ja kuvaus mahdollisista kyseisen suunnitelman muutoksista on kuvattava ja perusteltava.

Siirtymäkauden järjestelyt

26. Eudamed-järjestelmän klinisen tutkimuksen moduuli ei ole valmis toukokuuhun 2021 mennessä. Miten toimeksiantaja pystyy noudattamaan asetuksen vaatimuksia ilman tätä Eudamedin toimintoa?

Klinisen tutkimuksen toimeksiantajilla ei ole mahdollisuutta rekisteröityä Eudamediin vielä MD-asetuksen soveltamispäivästä alkaen.

Hakemuksen lähettäminen:

Kaikki pyydetty tiedot kliinistä tutkimusta koskevan hakemuksen lähettämiseksi tai kliinisestä tutkimuksesta ilmoittamiseksi olisi toimitettava kansallisille toimivaltaisille viranomaisille, jollei asianomaisessa jäsenvaltiossa toisin säädetä. Tarkista asianomaiselta kansalliselta toimivaltaiselta viranomaiselta, mitä järjestelmää tietojen lähettämiseksi käytetään.

Komissiolla on luettelo toimivaltaisten kansallisten viranomaisten yhteystiedoista:

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

MD-asetuksen 80 artiklan mukaisten turvallisuusraportointivaatimusten täyttäminen:

Ohjeistusta löytyy asiakirjasta MDCG 2020-10/1 "Turvallisuusraportointi lääkinnällisten laitteiden klinisissä tutkimuksissa asetuksen (EU) 2017/745 mukaisesti".

27. Mitä tapahtuu klinisille tutkimuksille, jotka on aloitettu ennen asetuksen (EU) 2017/745 voimaantuloa?

Kliinisiä tutkimuksia, joita MD-asetuksen voimaan tullessa suoritetaan parhaillaan direktiivien 93/42/ETY ja 90/385/ETY nojalla, voidaan jatkaa. Vakavista haittatapahtumista ja laitteiden virheellisyyksistä, jotka ilmenevät MD-asetuksen voimaantulon jälkeen, on kuitenkin ilmoitettava jäsenvaltiolle MD-asetuksen 80 artiklassa määriteltujen sääntöjen mukaisesti.

Jotta siirtymistä voidaan helpottaa ja antaa toimeksiantajille aikaa päivittää kliinistä tutkimusta koskevia tutkimussuunnitelmia ja klinisten tutkimusten menettelyjä, toimeksiantajat voivat edelleen raportoida kaikista vakavista haittatapahtumista kansallisille toimivaltaisille viranomaisille, kunnes Eudamed-raportointi tulee pakolliseksi. Tämä säädös koskee ainoastaan tutkimuksia, jotka on aloitettu direktiivin 90/385/ETY 10 artiklan tai direktiivin 93/42/ETY 15 artiklan mukaisesti ennen 26. toukokuuta 2021. Lisäohjeistusta löytyy asiakirjasta MDCG 2020-10/1 "Turvallisuusraportointi lääkinnällisten laitteiden klinisissä tutkimuksissa asetuksen (EU) 2017/745 mukaisesti".

28. Miten MD-asetuksen 120 artiklan 11 kohtaa olisi tulkittava – milloin kliininen tutkimus pitäisi katsoa aloitetuksi, jotta sen voi suorittaa loppuun direktiivin 90/385/ETY 10 artiklan tai direktiivin 93/42/ETY 15 artiklan nojalla?

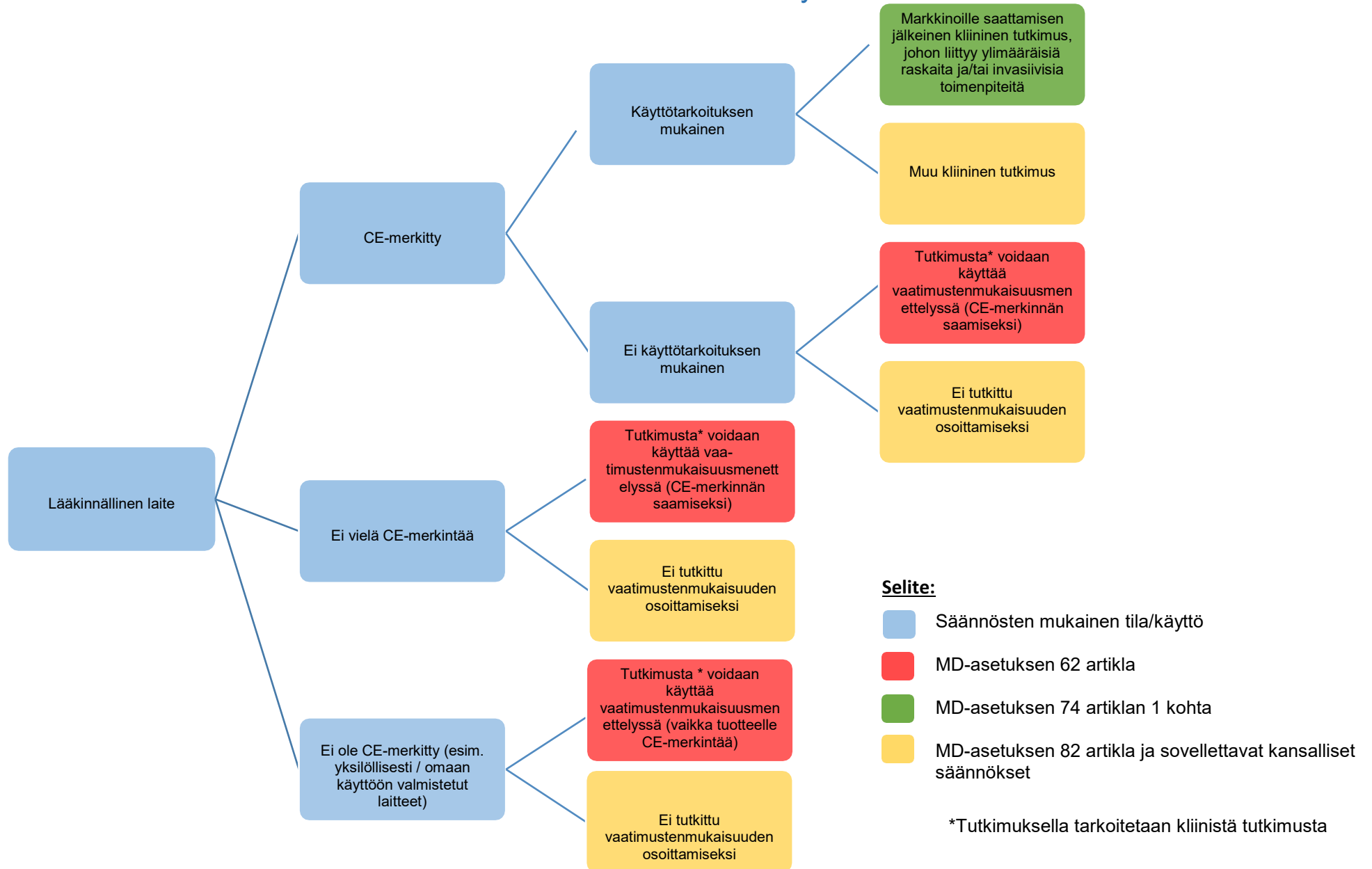
Koska kansalliset tulkinnat ja direktiivien täytäntöönpano kansallisessa lainsäädännössä voivat vaihdella eri jäsenvaltioissa, on syytä tarkistaa aloitusajankohdan tulkinta sen jäsenvaltion toimivaltaiselta kansalliselta viranomaiselta, jossa kliininen tutkimus on määrä suorittaa.

Lääkinnälliset laitteet

Lääkinnällisten laitteiden koordinoitiryhmän asiakirja

MDCG 2021-6

Liite I: MD-asetuksen mukainen kliininen tutkimus – sääntelymalli



Liite II: Epätäydellinen luettelo muutoksista, joita voidaan pitää huomattavina

Käytäntöihin tai tutkittavien tiedottamiseen liittyvät muutokset

1. muutos ensi- tai toissijaisessa päätemuuttujassa
2. Uuden mittaustavan käyttö ensisijaisessa päätemuuttujassa
3. Kliinisen tutkimuksen suunnittelun muutos, jolla on todennäköisesti huomattava vaikutus tilastolliseen analyysiin tai hyöty-riskisuhteen arviointiin
4. Kliinisen tutkimuksen päättymisen määritelmän muutos
5. Hoidon keston ja/tai potilaiden seurannan muuttaminen
6. Muutokset suunniteltujen tutkimuskäyntien määrässä
7. Diagnosointimenetelmän tai muun arviointimenettelyn muutos, jolla on todennäköisesti huomattava vaikutus tutkittavan turvallisuuteen tai kliinisessä tutkimuksessa kerättyjen kliinisten tietojen tieteelliseen arvoon
8. Tietojen valvontakomiteaan tehtävät muutokset, jotka voivat vaikuttaa esimerkiksi turvallisuusarviointiin tai komitean riippumattomuuteen ja puolueettomuuteen
9. Kliiniseen tutkimukseen sisällytettävien tutkittavien lukumäärän muuttaminen joko otoksen kokolaskelman muokkauksen vuoksi tai otoksen aiemmin määritetyn kokolaskelman säilyttämiseksi ennakoimattomien keskeytysten lisääntymisen vuoksi
10. Sellaisen välianalyysin lisääminen, joka ei sisälly alkuperäisen kliinistä tutkimusta koskevaan tutkimussuunnitelmaan
11. Välianalyysin poistaminen
12. Hoidon muuttamiseen tai keskeyttämiseen liittyvä turvallisuuskriteerien muuttaminen
13. Muutokset tutkittavien tiedotteessa ja tietoon perustuvissa suostumuslomakkeissa tai muissa tutkittaville annetuissa tiedoissa
14. Sisääntulo- tai poissulkukriteerien muutos, jolla on todennäköisesti huomattava vaikutus tutkittavan turvallisuuteen tai kliinisessä tutkimuksessa kerättyjen kliinisten tietojen tieteelliseen arvoon

Kliinisen tutkimuksen hyötyyn/riskiin liittyvät muutokset

15. Uudet prekliiniset tai kliiniset tiedot, jotka todennäköisesti vaikuttavat hyöty-riskisuhteen arviointiin
16. Tutkittavaan lääkinälliseen laitteeseen liittyvien vaatimustenmukaisuuden arviointitodistusten kumoaminen tai määräaikainen peruuttaminen

Tutkittavan laitteen käyttöön liittyvät muutokset

17. Tutkittavan lääkinällisen laitteen käyttömenetelmien muuttaminen (toimenpiteen, tekniikan tai käyttöohjeen muuttaminen)
18. Tutkijan koulutuksen tyyppi ja/tai kesto

Muihin tietoihin liittyvät muutokset

19. Toimeksiantajan tai toimeksiantajan laillisen edustajan vaihtuminen
20. Kliinisen tutkimuspaikan muuttaminen/lisääminen
21. Valmistajan vaihtuminen
22. Uusi vakuutus
23. Tutkittaville ja/tai tutkijoille/tutkimuspaikalle maksetun korvauksen muutos
24. Tutkijoiden vaihtuminen / uusien tutkijoiden lisääminen

Valmistusprosessiin liittyvät muutokset

25. Valmistus-, sterilointi- tai pakkausprosessin muuttaminen.