



Европейский опыт проведения клинических испытаний медицинских изделий

11 июня 2014 г.; С.-Петербург

Imagination at work.

Директива 93/42/ЕЕС, статья 15

1. In the case of devices intended for clinical investigations, the manufacturer or the authorized representative, established in the Community, shall follow the procedure referred to in Annex VIII and notify the competent authorities of the Member States in which the investigations are to be conducted by means of the statement mentioned in Section 2.2 of Annex VIII.

1. В случае изделий, предназначенных для клинических исследований, изготовитель или его уполномоченный представитель, учрежденный в Сообществе, должны следовать процедуре, указанной в Приложении VIII, и уведомлять компетентные органы Государств-членов, в которых предполагается проводить исследования, посредством утверждения, упомянутого в Секции 2.2 Приложения VIII.



Директива 93/42/ЕЕС, Приложение VIII

Порядок выпуска медицинских изделий для клинических испытаний

2.2. Основные документы/заявление изготовителя

- данные, позволяющие идентифицировать рассматриваемый прибор,
- план клинических исследований,
- брошюра исследователя,
- информация о страховке субъекта исследований,
- заявление, указывающее, является ли изделие неотъемлемой частью, субстанцией или производной человеческой крови, в соответствии со статьей 7.4 Приложения I,
- заявление, указывающее, изготовлено ли изделие с применение ткани животного происхождения, в соответствии с Директивой 2003/32/ЕС,
- мнение заинтересованного Комитета по этике и детальные данные по аспектам, затрагиваемым в этом мнении,
- фамилия врача- специалиста или другого уполномоченного лица, а также название института, отвечающего за исследования,
- место, дата начала и запланированная продолжительность исследований,
- заявление, подтверждающее, что рассматриваемый прибор удовлетворяет основным требованиям, кроме аспектов, составляющих объект исследований, и что в отношении этих аспектов приняты все меры предосторожности для защиты здоровья и безопасности пациента.



Директива 93/42/ЕЕС, Приложение VIII

Порядок выпуска медицинских изделий для клинических испытаний

3.2. Дополнительные документы в национальные надзорные органы

- общее описание изделия и его предполагаемое назначение,
- рабочие чертежи, методы производства, особенно в части стерилизации, схемы компонентов, узлов, цепей и т.д.;
- описания и пояснения, необходимые для понимания названных чертежей и схем, а также работы изделия;
- результаты анализа риска и перечень стандартов, определенных в Статье 5, примененных полностью или частично, а также описание решений, принятых для соответствия основным требованиям, если определенные в Статье 5 стандарты не использовались в полной мере;
- если изделие является неотъемлемой частью, субстанцией или производной крови, согласно статье 7.4 Приложения I, должны быть представлены данные относительно испытаний, проводимых для оценки безопасности, качества и полноценности субстанции или производной крови, с учетом намеченного использования,
- если изделие изготовлено с применением тканей животного происхождения, согласно Директиве 2003/32/ЕС, должны быть представлены документа по мерам управления рисками, принятым для уменьшения возможности возникновения инфекции,
- результаты выполненных проектных расчетов, проверок, технических испытаний и т.д.

СЕ-знак на изделия для клинических испытаний не наносят.



Пример реализации требований в Великобритании Medical Devices Regulations 2002 (SI 618)

Clinical investigations of medical devices – guidance for manufacturers

20. Applications **must** be made via the Integrated Research Application System (IRAS). The system allows you to print the completed PCA1 and PCA2 forms and sterilization pro forma for signing before making a notification to the MHRA.
21. Send the completed forms, the supporting information requested on these forms and the relevant fee (see section 28 below) to the MHRA,(see section 27 below).
23. All documentation should be sent by recorded delivery.
24. All information must be in English. If any part of the supporting data consists of material in another language, this must be translated. One copy of the original document in its original language should accompany the application.
25. You **must** provide 8 electronic copies of the full submission, each on a separate CD. All pages must be in their correct, numbered sequence, including reprints, diagrams, tables and other data. All text and any relevant drawings and their captions must be clear and legible.
26. All documents must be arranged on the CDs as separate attachments. Include a document index on each CD and ensure that all documents are named appropriately ie:
- clinical investigation plan
 - essential requirements checklist
 - instructions for use
 - investigator's brochure
 - patient consent
 - patient information
 - risk analysis
 - sterilization validation report
 - summary of pre-clinical data etc.



Пример реализации требований в Германии

Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG)

Section 22a

Authorisation procedure at the competent higher federal authority

(1) The necessary authorisation pursuant to Section 20, sub-section 1, sentence 1 shall be applied for, by the sponsor, at the competent higher federal authority. The application must contain, in each case with the exception of the opinion of the relevant ethics committee, in the case of active implantable medical devices, the information pursuant to number 2.2 of Annex 6 of Directive 90/385/EEC and, in the case of other medical devices, the information pursuant to number 2.2 of Annex VII of Directive 93/42/EEC. In addition, the sponsor shall submit all of the information and documents which the competent higher federal authority requires for its assessment. The opinion of the ethics committee shall be submitted subsequently. Further details regarding the procedure shall be regulated in an ordinance pursuant to Section 37, sub-section 2a.



Директива 93/42/ЕЕС, статья 15

2. In the case of devices falling within Class III and implantable and long-term invasive devices falling within Class IIa or IIb, the manufacturer may commence the relevant clinical investigation at the end of a period of 60 days after notification, unless the competent authorities have notified him within that period of a decision to the contrary based on considerations of public health or public policy.

2. В случае изделий, относящимся к Классу III, а также имплантируемых и долгосрочных инвазивных изделий, относящихся к Классу IIa или IIb, изготовитель может начать соответствующие клинические исследования в конце периода в 60 дней после уведомления, если только компетентные органы в этот период не уведомили его о противоположном решении, исходя из соображений здравоохранения и государственной политики.



Пример реализации требований в Великобритании Medical Devices Regulations 2002 (SI 618)

16.—(1) Subject to paragraph (2), no person shall supply a relevant device (if that supply is also a making available of the device) for the purposes of a clinical investigation in the United Kingdom unless, before he does so, the manufacturer of the device or his authorised representative has given at least 60 days prior notice in writing to the Secretary of State of the intended investigation, in the form of—

(a) subject to paragraph (3), the statement required by Sections 1 and 2 of Annex VIII;

and

(b) an undertaking to keep available for the Secretary of State the documentation referred to in Section 3.2 of Annex VIII for a minimum period of five years.

Clinical investigations of medical devices – guidance for manufacturers

22. The 60 day assessment period will commence on the day that both the payment (i.e. the date a BACS transfer or cheque is received) and valid notification forms and documentation are received by the MHRA.

30. If further information is required during the course of a clinical investigation assessment, a letter will be sent to the manufacturer requesting this information. Should the nature of the requested information be unclear, it is essential that the manufacturer contacts the MHRA as soon as possible to request clarification, or a meeting, conference call or videoconference if preferred. The 60-day clock does not stop when additional information is requested. This applies in all circumstances, including notifications made that cover prolonged holiday periods such as Christmas or New Year.



Обработка заявления на проведение КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

How an application is handled by the MHRA

If all the necessary documentation required as part of the original submission is complete and the fee has been received by MHRA, a letter will be sent to the manufacturer including the following:

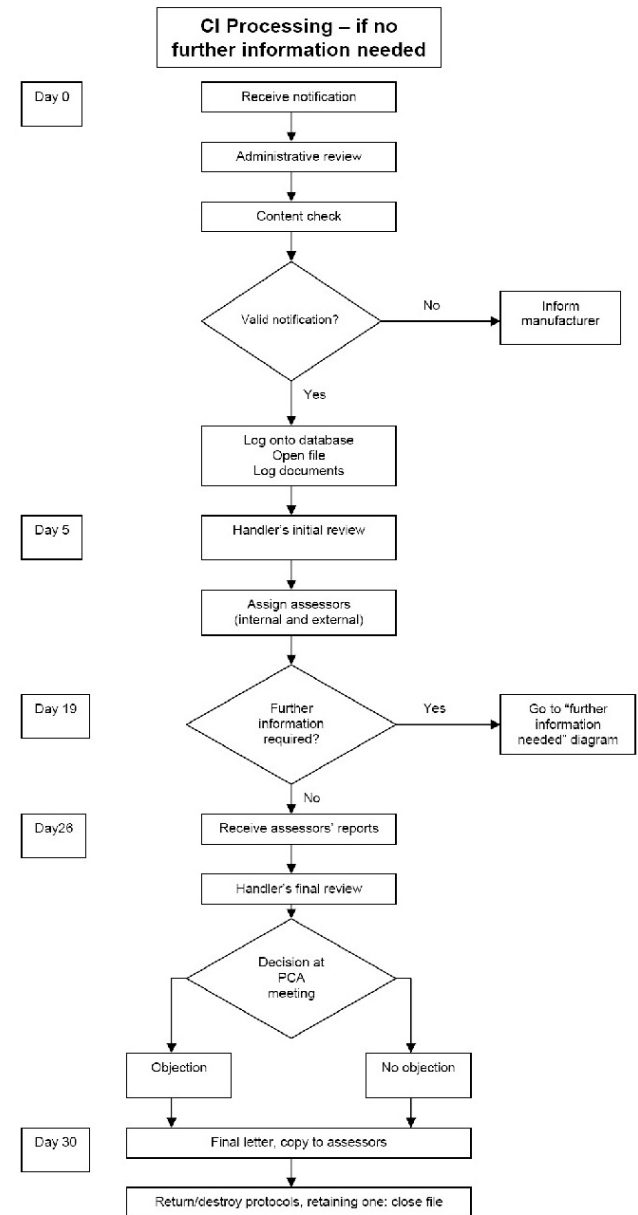
- an acknowledgement of receipt of the notice
- a reference number for the notice which should be quoted in all communications made to the MHRA pertaining to that application
- the starting date for the notification period.

Copies of the documentation pertaining to a proposed clinical investigation will then be sent to one or more assessors who have expert knowledge of aspects of clinical investigation of devices which may include clinical aspects, biocompatibility, biological safety, clinical research, immunology, pharmacology, statistics, sterilization, technology of the device, toxicology, etc.

Assessors from outside the MHRA will have signed a statement of confidentiality incorporating a declaration of any conflict(s) of interest.

Each expert assessor will be allowed 14 days

After consideration of all the evidence provided, the MHRA will notify the applicant of this decision.



Одобрение от комитетов по этике на примере Великобритании Medical Devices Regulations 2002 (SI 618)

16.—(3) The ethics committee opinion that forms part of the information required under Section 2.2 of Annex VIII need not be provided to the Secretary of State at least 60 days prior to the intended investigation, but if it is not provided at least 60 days prior to the intended investigation, it must be provided to the Secretary of State by the manufacturer or his authorised representative as soon as it becomes available.

Clinical investigations of medical devices – guidance for manufacturers

49. For all clinical investigations of devices falling within the scope of the Medical Devices Regulations, a relevant Research Ethics Committee (REC) opinion is required (Medical Devices Regulations 2002: Paragraph 16(3), section 29(2)). This opinion may be obtained in parallel with the MHRA notification. If the REC opinion is not provided at least 60 days prior to the intended clinical investigation, it should be forwarded to the MHRA as soon as it becomes available. No clinical investigation of a non-CE-marked device should be started until both the relevant REC opinion and the MHRA have raised no grounds for objection.

50. The MHRA does not accept approvals from independent ethics committees. Manufacturers should seek the opinion of a National Research Ethics Service (NRES) appointed ethics committee in all cases unless they can demonstrate a reason why NRES appointed committees would not assess their clinical investigation. In such cases the manufacturer will need to demonstrate that any independent ethics committee appointed was constituted in line with NRES guidelines. However please note that NRES will review all clinical investigations due to be conducted outside of the NHS and therefore situations where an independent ethics committee is required are not foreseen.

51. REC approval is required from just one REC, irrespective of the number of centres participating in the clinical investigation.



Некоторые этические аспекты Хельсинская Декларация

Клинические испытания медицинского изделия разрешается проводить на людях только, если:

- угроза для пациента при проведении данного испытания с учетом предполагаемого значения для медицины вполне допустима, по мнению врачей,
- человек, на котором испытания должны проводиться, после разъяснения о сущности, значении и важности клинических испытаний дал свое согласие на проведение испытаний и на регистрацию и использование соответствующих данных о состоянии его здоровья и возможностью ознакомления с ними в целях проверки со стороны компетентных органов,
- лицо, на котором проводятся испытания, не находится на принудительном содержании в лечебном учреждении по судебному или административному распоряжению,
- лицо, на котором проводятся испытания, ведет врач соответствующей квалификации и специализации,
- необходимость проведения испытаний является необходимой в контексте достигнутого уровня научных знаний или/и проверки безопасности и надежности работы изделий,
- руководитель клинических испытаний проинформирован о технических и биологических испытаниях, а также о возможных угрозах, связанных с клиническими испытаниями,
- имеется план испытаний, соответствующий уровню научных знаний

Согласие пациента действительно только в том случае, если лицо, дающее согласие:

- дееспособно и в состоянии понять суть, значение и важность клинического испытания и соответственно определить свою волю,
- дает согласие самостоятельно и в письменной форме.

Согласие может быть отозвано в любой момент.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

- беременные женщины, кормящие матери, еще не рожденные дети
- несовершеннолетние - недееспособные



Возможные причины отказов в проведении клинических испытаний

- reasonable grounds to suspect that a device does not satisfy relevant essential requirements;
- reasonable grounds to suspect that the clinical investigation is not subject to controls equivalent to the requirements of the relevant European Standard (ISO 14155);
- there exists expert professional opinion on the proposed clinical investigation that the risk benefit analysis given by or on behalf of the manufacturer is inaccurate and that, were the investigation to take place, there would be a significant probability of serious illness, injury or death to the patient or user; or
- there is inadequate/incomplete pre-clinical or animal data in order to make it reasonable for clinical testing to commence, or
- insufficient information has been submitted to enable a proper assessment of the safety aspects of the proposed clinical investigation to be made;
- the manufacturer has delivered any documentation necessary for the assessment so late that insufficient time remains



Роль компетентных органов в процессе проведения исследований

Директива 93/42/ЕЕС, Приложение X

Все серьезные неблагоприятные события/явления/инциденты должны быть полностью описаны, и о них незамедлительно необходимо сообщить компетентным органам страны-участницы, в которой проводятся клинические исследования.

На примере Великобритании

Regulation 16(10)(a) of the Medical Devices Regulations 2002 (SI 618) and Annex X of the Medical Devices Directive 93/42 require manufacturers to record fully all adverse events and report all serious adverse events occurring in all participating centres to the MHRA.

Дополнительные требования к страховому покрытию на примере Германии

The insurance pursuant to sub-section 1, number 9, must be taken out with an insurance carrier authorised to conduct business in Germany, with the person affected by the clinical investigation as beneficiary. Its size must be commensurate with the risks associated with the clinical investigation and must be concluded, on the basis of the risk assessment, in such a way that in every case of death or permanent disablement of a participant in a clinical investigation, it provides a minimum coverage of 500,000 Euro.



Роль компетентных органов в процессе проведения исследований

Надзор за выполнением исследований в соответствии с планом, отслеживание изменений (Директива 93/42/ЕЕС, статья 15)

Страны-участницы должны, при необходимости, принимать соответствующие меры для обеспечения здравоохранения и государственной политики. Если страна-участница отказывается или останавливает клиническое исследование, она должна сообщить свое решение и его причины всем странам-участницам и Комиссии. Если страна-участница призвала к существенной модификации или временному прерыванию клинического исследования, она должна сообщить заинтересованным странам-участницам о своих действиях и причинах их принятия.

На примере Великобритании отслеживание изменений:

All proposed changes to the investigation whether relating to the device, aspects of the clinical investigation plan, investigators or investigating institutions must be notified to the MHRA and not implemented until a letter of agreement has been obtained from the MHRA.

ВОЗМОЖНОСТЬ АУДИТА ПРОИЗВОДСТВА:

The manufacturer of a relevant device intended for clinical investigation ...

(b) authorise the assessment, including audit where necessary, of the effectiveness of the measures which he takes pursuant to this regulation; ...



Директива 93/42/ЕЕС, статья 15

7. The manufacturer or his authorised representative shall notify the competent authorities of the Member States concerned of the end of the clinical investigation, with a justification in case of early termination. In the case of early termination of the clinical investigation on safety grounds this notification shall be communicated to all Member States and the Commission. The manufacturer or his authorized representative shall keep the report referred to in Section 2.3.7 of Annex X at the disposal of the competent authorities.

7. Изготовитель или его уполномоченный представитель должны уведомить компетентные органы страны-участницы о завершении клинических исследований с обоснованием в случае раннего их завершения. В случае раннего завершения клинических исследований по причине опасности, такое уведомление должно быть представлено всем странам-участницам и Комиссии. Изготовитель или его уполномоченный представитель в Сообществе, должны представить отчет, указанный в пункте 2.3.7 Приложения X, в распоряжение компетентных органов.



Пример реализации требований в Германии

Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG)

Section 23a

Announcements regarding completion or early termination of clinical investigations

(1) Within 90 days after the completion of a clinical investigation, the sponsor shall inform the competent higher federal authority of the completion of the clinical investigation.

(2) In the case of the early termination of the clinical investigation, this period shall be reduced to 15 days. The announcement shall contain all of the grounds for the early termination.

(3) The sponsor shall submit the final report to the competent higher federal authority within 12 months following the early termination or the completion of the clinical investigation.

(4) In the event that the clinical investigation is terminated early for safety reasons, the competent higher federal authority shall inform all competent authorities, the authorities of the Member States of the European Economic Area and the European Commission.



Усиление требований к отчетности по клиническим испытаниям в проекте нового регулирования в отношении медицинских изделий (EU Medical Device Regulation, proposal 542 от 26.09.2012)

Разрешение начала испытаний

До начала испытаний, утвержденный план и прочие документы должны быть зарегистрированы в Европейской базе данных

Регистрация результатов испытаний и инцидентов

После завершения испытаний, подтверждение их выполнения должно быть зарегистрировано в Европейской базе данных

Для изделий 3 класса риска должен быть составлен отчет о клинической оценке и зарегистрирован для публичного доступа в Европейской базе данных

Инциденты с изделиями и предпринятые корректирующие действия изготовителя должны быть зарегистрированы в Европейской базе данных



Статистические показатели рассмотрения заявок на клинические испытания в Великобритании

Notifications handled by the MHRA

Year	Clinical investigations reviewed	Proportion where grounds for objection were raised	Average review time (days)
2010-2011	44	11%	47
2011-2012	74	11%	48
2012-2013	55	9%	47
2013-2014	66	4.5%	47



