



POST-MARKETINGOVÉ HODNOCENÍ FUNKČNÍ ZPŮSOBILOSTI (PMPF) podle nařízení (EU) 2017/746 o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro (IVDR)

Ing. Michaela Petráková
Státní ústav pro kontrolu léčiv

26.04.2024

Obsah

- 👁️ Legislativní úvod, definice, PMS + PMPF – povinnosti dle dřívější legislativy
- 👁️ Proces sledování funkční způsobilosti po uvedení prostředku na trh, plán + zpráva z PMPF
- 👁️ Studie funkční způsobilosti dle čl. 70 IVDR
- 👁️ PMPF studie podléhající oznámení SÚKL, náležitosti oznámení
- 👁️ Základní principy PMPF studií, požadavky SÚKL (posouzení, změny studií podle čl. 71 IVDR)

Legislativní úvod

- ☉ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/746 ze dne 5. dubna 2017 o diagnostických zdravotnických prostředcích *in vitro* a o zrušení směrnice 98/79/ES a rozhodnutí Komise 2010/227/EU (dále jen „IVDR“) a prováděcí pokyny

https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations_en

- ☉ Zákon č. 375/2022 Sb., zákon o zdravotnických prostředcích a diagnostických zdravotnických prostředcích *in vitro* (dále jen „zákon o prostředcích“), účinný od 22. 12. 2022

- ☉ Zákon č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů

- ☉ MDCG dokumenty (metodické pokyny)

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

- ☉ Technické normy pro IVD

Definice

👁 **Sledováním po uvedení na trh** jsou veškeré činnosti prováděné výrobcí ve spolupráci s dalšími hospodářskými subjekty s cílem zavést a udržovat aktualizovaný systematický postup pro aktivní shromažďování a přezkum zkušeností získaných v souvislosti s prostředky, které uvádějí na trh, dodávají na trh nebo uvádějí do provozu, za účelem určení potřeby okamžitého použití jakýchkoliv nezbytných nápravných nebo preventivních opatření

Definice

- ☉ **Hodnocením funkční způsobilosti** se dle čl. 2 odst. 44 IVDR rozumí posouzení a analýza údajů za účelem stanovení nebo **ověření vědecké platnosti, analytické a klinické funkce** prostředku.
- ☉ **Studií funkční způsobilosti** se dle čl. 2 odst. 42 IVDR rozumí studie prováděná za účelem stanovení nebo potvrzení analytické nebo klinické funkce prostředku („dále jen SFZ“).

PMS + PMPF – povinnosti dle dřívější legislativy

Směrnice 98/79/EC o diagnostických zdravotnických prostředcích *in vitro* Příloha III, VIII

- ☞ dostatečné údaje o hodnocení funkční způsobilosti, ... tyto údaje by měly vycházet ze studií v klinickém nebo jiném odpovídajícím prostředí nebo z odpovídajících bibliografických odkazů
- ☞ stanovuje pouze požadavky na prostředek pro hodnocení funkční způsobilosti
- ☞ zkušenosti s prostředkem získané po uvedení na trh jsou zmíněné pouze v čl. 11, postup vigilance

Zákon č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích

do 25.5.2021 – HFZ, SFZ zahrnutý jen okrajově

Zákon č. 268/2014 Sb., o diagnostických zdravotnických prostředcích *in vitro*

novela zákona, od 25.5.2021 – zabývá se pouze IVD

- ☞ požadavky na PMPF nejsou definovány

Nařízení vlády č. 56/2015 Sb., o technických požadavcích na diagnostické zdravotnické prostředky *in vitro*

- ☞ téměř doslovně transponuje větší část směrnice 98/79/EC

Nařízení (EU) 2017/746

KAPITOLA VI

KLINICKÉ DŮKAZY, HODNOCENÍ FUNKČNÍ ZPŮSOBILOSTI A STUDIE FUNKČNÍ ZPŮSOBILOSTI

Článek 56

Hodnocení funkční způsobilosti a klinické důkazy

1. Ověření shody s příslušnými obecnými požadavky na bezpečnost a funkční způsobilost stanovenými v příloze I, zejména s těmi, které se týkají vlastností z hlediska funkční způsobilosti podle přílohy I kapitoly I a bodu 9, a případně s příslušnými požadavky přílohy III za běžných podmínek určeného použití prostředku, a hodnocení interference nebo interferencí a zkřížené reakce nebo reakcí a přijatelnosti poměru přínosů a rizik uvedené v příloze I bodech 1 a 8 musí být založeny na vědecké platnosti a údajích o analytické a klinické funkci poskytujících dostatečné klinické důkazy.

Výrobce upřesní a odůvodní míru klinických důkazů nezbytnou k prokázání shody s příslušnými obecnými požadavky na bezpečnost a funkční způsobilost. Míra klinických důkazů musí být přiměřená s ohledem na vlastnosti prostředku a jeho určený účel. S tímto cílem výrobci naplánují, provedou a zdokumentují hodnocení funkční způsobilosti v souladu s tímto článkem a přílohou XIII částí A.

Nařízení (EU) 2017/746

PŘÍLOHA I

OBECNÉ POŽADAVKY NA BEZPEČNOST A FUNKČNÍ ZPŮSOBILOST

KAPITOLA I

OBECNÉ POŽADAVKY

KAPITOLA II

POŽADAVKY NA FUNKČNÍ ZPŮSOBILOST, NÁVRH A VÝROBU

9. Vlastnosti z hlediska funkční způsobilosti

- ☞ musí dosahovat funkční způsobilosti určené výrobcem a být při běžných podmínkách použití vhodné pro určený účel
- ☞ musí být bezpečné a účinné - vedení systému řízení rizik
- ☞ známá a předvídatelná rizika a veškeré nežádoucí účinky musí být minimalizovány a musí být přijatelné v porovnání s vyčíslenými potenciálními přínosy pro pacienta/uživatele
- ☞ vlastnosti funkční způsobilosti prostředku musí zůstat zachovány po dobu životnosti prostředku uvedené výrobcem
- ☞ IVD pro sebetestování, near-patient testy

Nařízení (EU) 2017/746

KAPITOLA VI

KLINICKÉ DŮKAZY, HODNOCENÍ FUNKČNÍ ZPŮSOBILOSTI A STUDIE FUNKČNÍ ZPŮSOBILOSTI

Článek 56

Hodnocení funkční způsobilosti a klinické důkazy

6. Hodnocení funkční způsobilosti a jeho dokumentace se aktualizují v průběhu životního cyklu dotčeného prostředku na základě provádění plánu výrobce týkajícího se následného sledování funkční způsobilosti po uvedení na trh v souladu s přílohou XIII částí B a plánu dozoru po uvedení na trh podle článku 79.

V případě **prostředků třídy C a D** se aktualizuje podle potřeby, nejméně však jednou ročně za pomoci údajů uvedených v prvním pododstavci. Souhrn údajů o bezpečnosti a funkční způsobilosti uvedený v čl. 29 odst. 1 se v případě potřeby aktualizuje co nejdříve.

Nařízení (EU) 2017/746

PŘÍLOHA III

TECHNICKÁ DOKUMENTACE TÝKAJÍCÍ SE SLEDOVÁNÍ PO UVEDENÍ NA TRH

Technická dokumentace týkající se sledování po uvedení na trh, kterou má vypracovat výrobce v souladu s články 78 až 81, musí být předložena jasným, uspořádaným a jednoznačným způsobem umožňujícím snadné vyhledávání a musí obsahovat zejména prvky popsané v této příloze.

1. Plán sledování po uvedení na trh vypracovaný podle článku 79

V plánu sledování po uvedení na trh výrobce prokáže, že splňuje povinnosti podle článku 78

- a) Plán sledování po uvedení na trh se týká shromažďování a využívání dostupných informací
- b) Plán sledování po uvedení na trh musí obsahovat alespoň:

- **plán PMPF podle přílohy XIII části B nebo odůvodnění toho, proč PMPF není použitelné**

pro „legacy devices“ není povinnost plnit čl. 78 odst. 3 d) souhrn údajů o bezpečnosti a funkční způsobilosti (SSP)

2. Pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti podle článku 81 (PSUR) a **zpráva o sledování po uvedení na trh podle článku 80**

Nařízení (EU) 2017/746

KAPITOLA VII

SLEDOVÁNÍ PO UVEDENÍ NA TRH, VIGILANCE A DOZOR NAD TRHEM

ODDÍL 1

Sledování po uvedení na trh

Článek 78

System výrobce pro sledování po uvedení na trh

3. Údaje nashromážděné prostřednictvím systému výrobce pro sledování po uvedení na trh jsou využívány zejména pro účely

c) **aktualizace hodnocení funkční způsobilosti**

Článek 79

Plán sledování po uvedení na trh

Článek 80

Zpráva o sledování po uvedení na trh - IVD třídy A a B

Článek 81

Pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti (PSUR) – IVD třídy C a D

Nařízení (EU) 2017/746 (příloha XIII část B)

👁 **Následným klinickým sledováním po uvedení na trh („PMPF“)** se rozumí nepřetržitý proces aktualizace klinického hodnocení uvedeného v článku 56 a v části A této přílohy a musí se konkrétně řešit v plánu sledování po uvedení na trh vypracovaného výrobcem. V rámci provádění PMPF musí výrobce aktivně shromažďovat a vyhodnocovat údaje o funkční způsobilosti a relevantní vědecké údaje z použití prostředku, který nese označení CE a byl uveden na trh nebo do provozu v rámci svého určeného účelu, jak stanoví příslušný postup posuzování shody, s cílem potvrdit bezpečnost, funkční způsobilost a vědeckou platnost během celé očekávané životnosti prostředku a nepřetržitou přijatelnost poměru přínosů a rizik a odhalit na základě věcných důkazů nově vznikající rizika.

Fáze hodnocení funkční způsobilosti/ PMPF

FÁZE 0 Plán hodnocení funkční způsobilosti

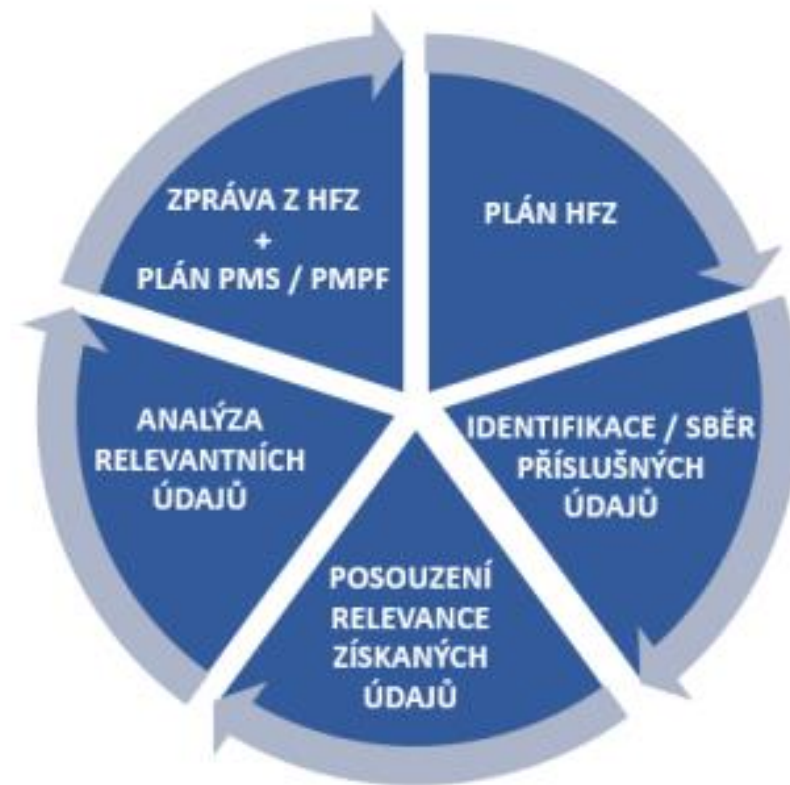
FÁZE 1 Získání relevantních analytických a klinických údajů

FÁZE 2 Posouzení relevance získaných údajů

FÁZE 3 Analýza relevantních údajů - klinických důkazů

FÁZE 4 Zpráva z hodnocení funkční způsobilosti

+ plán následného sledování po uvedení na trh (PMS + PMPF)



Plán PMPF dle nařízení EU 2017/746 Příloha XIII, Část B, bod 5.2.

Plán PMPF musí zahrnovat alespoň:

- a) **obecné metody a postupy PMPF**, které mají být použity, jako je shromažďování získaných klinických zkušeností, zpětná vazba od uživatelů, vyhledávání v odborné literatuře a jiných zdrojích údajů o funkční způsobilosti nebo vědeckých údajů;
- b) **specifické metody a postupy PMPF**, které mají být použity, jako například externí kontroly kvality a další činnosti v oblasti zabezpečení kvality, epidemiologické studie, hodnocení vhodných registrů pacientů nebo nemocí, genetické databanky nebo studie klinické funkce po uvedení na trh;
- c) **odůvodnění vhodnosti metod** a postupů uvedených v písmenech a) a b);
- d) **odkaz na příslušné části zprávy o hodnocení funkční způsobilosti** podle bodu 1.3 této přílohy a **na řízení rizik** podle přílohy I bodu 3;

Plán PMPF dle nařízení EU 2017/746 Příloha XIII, Část B, bod 5.2 - pokračování

- e) **konkrétní cíle**, na které se má PMPF zaměřit;
- f) **hodnocení údajů o funkční způsobilosti** týkajících se rovnocenných nebo podobných prostředků a aktuální stav vývoje;
- g) odkaz na jakékoli relevantní společné specifikace, harmonizované normy, jsou-li používány výrobcem, a na relevantní pokyny ohledně PMPF;
- h) **podrobný a náležitě zdůvodněný harmonogram činností v rámci PMPF** (například analýza údajů z PMPF a podávání zpráv), které má výrobce uskutečnit.

Aktualizace hodnocení funkční způsobilosti/ PSUR

Nařízení (EU) 2017/746, kapitola VII, oddíl PMS, čl. 80 a 81

Hodnocení funkční způsobilosti je aktivně aktualizováno:

- ☞ pokud výrobce obdrží nové informace z PMS, které mají potenciál se změnit dosavadní závěry HFZ

V případě, že takové informace výrobce neobdrží, pak aktualizuje:

- ☞ u prostředků třídy A a B pravidelně dle plánu PMS; vypracují zprávu o sledování po uvedení na trh; zpráva se podle potřeby aktualizuje a na požádání zpřístupní příslušnému orgánu
- ☞ u prostředků třídy C a D pravidelně alespoň jednou ročně; vypracují pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti, která součástí technické dokumentace, překládá se oznámenému subjektu, který jí u prostředků třídy D přezkoumá a doplní své hodnocení

Zpráva o hodnocení PMPF

Pro IVD samostatný dokument zatím neexistuje – je možné použít guidance pro ZP:

- 👁️ kontaktní údaje výrobce
- 👁️ popis a specifikace diagnostického zdravotnického prostředku *in vitro*
- 👁️ činnosti související s PMPF; výsledky
- 👁️ vyhodnocení klinických údajů týkajících se ekvivalentních nebo podobných prostředků
(*u IVD je oproti ZP rozdíl v přístupu prokazování rovnocennosti*)
- 👁️ dopad výsledků na technickou dokumentaci
- 👁️ odkaz na všechny použité společné specifikace, harmonizované normy nebo metodické pokyny
- 👁️ Závěry
- 👁️ formální náležitosti, tzn. identifikace dokumentu, data vydání, podpisy

Zpráva o hodnocení PMPF

- ☉ zpráva o hodnocení PMPF je součástí dokumentace následného hodnocení funkční způsobilosti po uvedení na trh, tedy i součástí dokumentace hodnocení funkční způsobilosti a technické dokumentace prostředku
- ☉ náležitosti zprávy z PMPF tedy budou podobné, jako ve zprávě o HFZ, tzn. identifikace prostředku, identifikace hodnotitelů, popis provedeného procesu (co, proč, jak, kdy a s jakým výsledkem), závěry hodnocení a navrhovaná preventivní a korektivní opatření – dopad do závěrů HFZ, analýzy rizik (*pokud tato potřeba z PMPF vzešla*)
- ☉ souhrn zprávy z PMPF se musí objevit ve zprávě o HFZ v rámci její pravidelné aktualizace

Sběr dat

Způsob sběru klinických důkazů po uvedení na trh musí být zvolen v závislosti na typu a množství dat, které je potřeba doplnit, aby mohla být potvrzena bezpečnost a účinnost prostředku z dlouhodobého hlediska při rozšířeném použití v běžné praxi.

- 👁️ post-marketingové klinické zkušenosti – dotazníky, mezilaboratorní testy kvality...
- 👁️ post-marketingové studie funkční způsobilosti (čl. 70 IVDR)
- 👁️ rešerše (hodnocený prostředek, prostředek měřící tentýž analyt .nebo marker, studií klinické/analytické funkce...)

- 👁 **Studie funkční způsobilosti (SFZ)** – studie prováděná za účelem stanovení nebo potvrzení analytické nebo klinické funkce prostředku → *systematické zkoušení prostředku s cílem posoudit jeho bezpečnost nebo účinnost*

- 👁 **PMPF studie** – studie provedená s IVD označeným CE, jejímž cílem je získání odpovědi na specifické otázky týkající se analytické nebo klinické funkce IVD, který je používán **v souladu se schváleným určeným účelem**

Kdy plánovat PMPF studii?

- 🕒 prostředek uvedený na trh je inovativní (metoda, technologie atp.)
- 🕒 vysoce rizikový prostředek – cílová populace (např. pediatrie, geriatric), závažnost onemocnění - analyt, především třída D, CDx
- 🕒 problematické zobecnění výsledků HFZ (možná rizika plynoucí z plošného použití)
- 🕒 různorodost populace (geografická, věková, laický uživatel, zvyklosti – near patient test)
- 🕒 rizika zjištěná z literatury nebo jiných zdrojů dat týkající se „generických“ prostředků
- 🕒 **pre-marketingové hodnocení funkční způsobilosti bylo založeno pouze na „rovnocennosti“ („legacy devices“)**

Nařízení (EU) 2017/746

Článek 70

Studie funkční způsobilosti týkající se prostředků, na kterých je umístěno označení CE

1. Pokud má být provedena SFZ, jejímž cílem je v rozsahu jeho určeného účelu posoudit prostředek, na kterém již je v souladu s čl. 18 odst. 1 umístěno označení CE, (dále jen „zkouška PMPF“) a pokud by tato zkouška zahrnovala vystavení subjektů jiným postupům, než jaké se provádějí za běžných podmínek použití prostředku, a tyto dodatečné postupy jsou invazivní či zatěžující, oznámí zadavatel tuto skutečnost dotčeným členským státům nejpozději 30 dnů před zahájením zkoušky prostřednictvím elektronického systému uvedeného v článku 69. Jako součást oznámení přiloží zadavatel dokumentaci uvedenou v příloze XIII části A bodu 2 a v příloze XIV. Na zkoušky PMPF se použijí ustanovení čl. 58 odst. 5 písm. b) až l) a písm. p), článků 71, 72 a 73 a čl. 76 odst. 5 a příslušná ustanovení příloh XIII a XIV.
2. Pokud má být provedena SFZ, jejímž cílem je mimo rozsah jeho určeného účelu posoudit prostředek, na kterém již je v souladu s čl. 18 odst. 1 umístěno označení CE, použijí se články 58 až 77.

Invazivní a zatěžující postupy při studiích funkční způsobilosti podle čl. 70 odst. 1

pro IVD samostatný dokument zatím neexistuje – je možné použít guidance pro ZP:

- 👁️ postupy, které jsou invazivní, zahrnují (mimo jiné) proniknutí do těla tělesným povrchem, včetně sliznic tělních otvorů, nebo proniknutí tělním otvorem
- 👁️ postupy, které jsou zatěžující, mohou zahrnovat celou řadu různých zákroků
 - výkony, jež způsobují bolest, nepříjemné pocity, vyvolávají strach, představují možné riziko nebo komplikace/vedlejší účinky, zásah do života a osobních aktivit nebo jiné nepříjemné zážitky – toto se stanoví především z pohledu osoby nesoucí takovouto zátěž
- 👁️ jiné, zatěžující či dodatečné postupy:
 - další návštěva subjektu oproti standardním postupům
 - dodatečné diagnostické vyšetření – zahrnuje i laboratorní vyšetření, které vyžaduje dodatečný odběr vzorku

PMPF studie dle čl. 70 odst. 1 IVDR

- 👁️ aplikují se požadavky čl. 58 odst. 5 písm. b) až l) a písm. p:
 - souhlasné stanovisko etické komise,
 - zadavatel nebo jeho zmocněnec jsou usazeni v Unii,
 - zranitelné skupiny obyvatelstva jsou náležitě chráněny (čl. 59 – 64),
 - akceptovatelný poměr riziko/přínos,
 - informovaný souhlas / zákonně ustanovený zástupce,
 - práva subjektu na tělesnou a duševní integritu, na soukromí a na ochranu údajů,
 - design maximálně zaměřen na pohodlí a bezpečnost subjektů + vše vymezeno v plánu SFZ,
 - zdravotní péče poskytovaná řádně kvalifikovaným lékařem,
 - subjekt není vystaven nepatřičnému vlivu s cílem dosáhnout jeho účasti na klinické zkoušce,
 - předem testována/ověřena biologická (nebo jiná) bezpečnost prostředku (BSE, TSE apod.)
 - požadavky na dokumentaci uvedené v příloze XIV
- 👁️ čl. 71 (podstatné změny SFZ), čl. 73 (oznamování přerušení, ukončení SFZ, zpráva), čl. 72 (kompetence příslušné authority) a čl. 76 odst. 5 (vigilance)

Plán PMPF studie

- 👁 popis zvolené metodologie
- 👁 populace (musí odpovídat určenému účelu schválenému v rámci posouzení shody)
- 👁 kritéria zahrnutí/vyloučení subjektu do studie
- 👁 odůvodnění zvolené metodologie studie
- 👁 výběr center a zkoušejících
- 👁 cíle
- 👁 počet zúčastněných subjektů
- 👁 informace, které se budou shromažďovat (konkrétní údaje o klinické/analytické funkci)
- 👁 plán analýzy dat, průběžné zprávy, kritéria předčasného ukončení studie
- 👁 etické úvahy – Helsinská deklarace, souhlas etické komise nebo prohlášení o dodržení etických postupů

Kdy a jak podávat SÚKL oznámení PMPF studie

- 🕒 Zadavatel oznámí tuto skutečnost nejpozději 30 před zahájením studie
- 🕒 Podávat prostřednictvím registru zdravotnických prostředků (RZPRO)
- 🕒 V RZPRO ve formuláři žádosti vybrat a zaškrtnout kolonku „SFZ dle legislativy 70/1“
- 🕒 Dokumentace při podání oznámení dle čl.70 odst.1 v rozsahu dle přílohy XIII části A bodu 2 a přílohy XIV IVDR
- 🕒 V případě jakékoli změny u PMPF zkoušky je nutné postupovat dle čl. 71 IVDR a tuto skutečnost oznámit Ústavu
- 🕒 *Náhrady výdajů za provedení odborných úkonů stanovuje Vyhláška č. 379/2022 Sb., o stanovení výše náhrad výdajů za odborné úkony prováděné Státním ústavem pro kontrolu léčiv podle zákona o zdravotnických prostředcích a diagnostických prostředcích in vitro.*

Kroky Ústavu po obdržení oznámení studie PMPF prostřednictvím RZPRO

- ☉ Posouzení, zda studie splňuje podmínky stanovené v čl. 58 odst. 5 písm. b) až l) a písm. p), čl. 71, 72, a 73 a čl. 76 odst. 5 a 6 IVDR a příslušných ustanovení přílohy XIII a XIV IVDR – odborný přezkum
- ☉ Pokud je PMPF studie v pořádku, Ústav o této skutečnosti oznamovatele informuje vydáním Sdělení o posouzení PMPF studie
- ☉ Pokud oznámení vykazuje nedostatky, Ústav informuje oznamovatele o skutečnostech, pro které je daná studie v rozporu s požadavky IVDR a neměla by být provedena; zároveň si Ústav vyžádá stanovisko od zadavatele, případně opravu identifikovaných nedostatků

Zaznamenávání a ohlašování nepříznivých událostí, ke kterým dojde během studie funkční způsobilosti

- 👁 v případě PMPF studie uvedené v čl. 70 odst. 1 IVDR se namísto požadavků uvedených v čl. 76 týkajících se zaznamenávání a oznamování nepříznivých událostí, ke kterým došlo v rámci studie funkční způsobilosti, **použijí ustanovení týkající se vigilance** obsažená v článcích 82 až 85 a v aktech přijatých podle článku 86
- 👁 v případě PMPF studie, kdy je IVD zkoušen v rámci schváleného určeného účelu použití, se sleduje výskyt nežádoucích příhod, které vyhodnocuje výrobce IVD; Ústavu se ohlašují pouze závažné nežádoucí příhody a stanovená nápravná opatření v terénu



DĚKUJEME ZA POZORNOST

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz