

MDCG 2020-6

(AB) 2017/745 sayılı Tüzük: 93/42/AET veya 90/385/AET sayılı Direktifler kapsamında CE işaretli olan tıbbi cihazlar için gerekli klinik kanıt

İmalatçılar ve onaylanmış kuruluşlar için rehber

Bu doküman, (AB) 2017/745 sayılı Tüzük'ün 103.maddesi ile kurulan Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu (MDCG) tarafından onaylanmıştır. MDCG, tüm üye devletlerin temsilcilerinden oluşur ve MDCG'ye bir Avrupa Komisyonu temsilcisi başkanlık eder.

Bu doküman bir Avrupa Komisyonu dokümanı değildir ve Avrupa Komisyonu'nun resmi görüşünü yansıtan bir doküman olarak kabul edilemez. Bu dokümanda ifade edilen herhangi bir görüş yasal olarak bağlayıcı değildir ve yalnızca Avrupa Birliği Adalet Divanı, Birlik hukukuna bağlayıcı yorumlar getirebilir.

(AB) 2017/745 sayılı Tüzük: 93/42/AET veya 90/385/AET sayılı Direktifler kapsamında CE işaretli olan tıbbi cihazlar için gerekli klinik kanıt

İmalatçılar ve onaylanmış kuruluşlar için rehber

İçindekiler

1. Tanımlar	4
1.1. MDR Madde 2’de tanımlanan terimler	4
1.2. MDR Madde 2’de tanımlanmayan ek terimler	4
2. Referans dokümanlar	6
3. Kapsam	6
4. Giriş ve içerik	7
5. Genel hususlar	8
6. Eski (legacy) cihazların klinik değerlendirmesinin spesifik hususlarına ilişkin rehberlik	10
6.1. Ek XIV Bölüm A Kesim 1a: Klinik değerlendirme planı oluşturmak ya da güncellemek	10
6.2. Ek XIV Bölüm A Kesim 1b: Mevcut klinik verilerin tanımlamak.....	12
6.2.1. Piyasaya arz öncesi klinik veri kaynakları.....	12
6.2.2. Piyasaya arz sonrası klinik veri kaynakları	13
6.3. Ek XIV Bölüm A Kesim 1c: Klinik verilerin değerlendirilmesi	13
6.4. Ek XIV Bölüm A Kesim 1d: Yeni klinik veri oluşturulması	14
6.5. Ek XIV Bölüm A Kesim 1e: Klinik verilerin analizi	14
Ek I – MEDDEV 2.7/1 rev.4’ün bu rehberin uygulanması için MDR kapsamında ilgili olmaya devam eden bölümleri.....	19
Ek II – Eski (legacy) Cihazlara Yönelik Klinik Değerlendirme Planı	20
Ek III – MDR kapsamında ilgili GSPR’lere uygunluğun doğrulanmasına yönelik önerilen klinik kanıt hiyerarşisi.....	21

Bu rehber doküman yasal olarak bağlayıcı değildir. Ulusal Yetkili Otoritelerin, sektörün ve ilgili paydaşların katkılarını müteakip oluşturulmuştur ve bu nedenle iyi uygulama dokümanı olarak kabul edilmelidir. Bu rehber doküman ayrıca, ilgili Genel Güvenlilik ve Performans Gerekliliklerine (GSPR) uygunluğun gösterilmesi için gerekli olan yeterli klinik kanıtı sağlayan klinik veriler bakımından Avrupa Birliği Üye Ülkeleri genelinde uyumlaştırılmış bir yaklaşımı desteklemeyi amaçlamaktadır.

1. Tanımlar

1.1. MDR Madde 2’de tanımlanan terimler

(AB) 2017/745 sayılı Tıbbi Cihaz Tüzüğü (MDR)’nde tanımlandığı şekilde aşağıdaki terimler kullanılır:

- Performans¹
- Risk²
- Kullanım amacı³
- Fayda-risk tespiti⁴
- Klinik değerlendirme⁵
- Klinik araştırma⁶
- Klinik veri⁷
- Klinik kanıt⁸
- Klinik performans⁹
- Klinik performansın “hastalar için klinik fayda sağlayan” “doğrudan veya dolaylı tıbbi etkilerden” kaynaklanabileceğine dikkat edilmelidir; aşağıda klinik fayda ile ilgili açıklamalara bakınız.
- Klinik fayda¹⁰
- Klinik faydanın doğrudan ve dolaylı olabileceğine dikkat edilmelidir. Örneğin; kılavuz teller gibi cihazlar, kendileri doğrudan terapötik ya da diyagnostik fonksiyona sahip olmadan, diğer tıbbi cihazların kullanım amaçlarını yerine getirmesine yardımcı olabilir.
- Jenerik cihaz grubu¹¹

1.2. MDR Madde 2’de tanımlanmayan ek terimler

MDR Madde 2’de açıkça tanımlanmamış; ancak fayda-risk değerlendirmesi ve klinik

¹ MDR, Madde 2(22).

² MDR, Madde 2(23).

³ MDR, Madde 2(12).

⁴ MDR, Madde 2(24).

⁵ MDR, Madde 2(44).

⁶ MDR, Madde 2(45).

⁷ MDR, Madde 2(48).

⁸ MDR, Madde 2(51).

⁹ MDR, Madde 2(52).

¹⁰ MDR, Madde 2(53).

¹¹ MDR, Madde 2(7).

değerlendirme sonuçlarının değerlendirilmesi için gerekli olan ek terimler:

- “Eski (legacy) cihazlar”: Daha önce Avrupa Tıbbi Cihaz Direktifi 93/42/AET (MDD) veya İmplant Edilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Direktifi (AIMDD) kapsamında CE İşaretli olan tüm cihazları içerdiği kabul edilir,
- “İyi bilinen teknoloji”: Bu terminoloji, MDR madde 52(5) ve madde 61(8)’de kullanılmaktadır; ancak bu maddelerde tanımlanmamaktadır. Bu terim, madde 61(6b)’de listelenen cihazlar ile sınırlı değildir; madde 61(8) açıkça, bunun, madde 61(6b)’de listelenen muaf tutulan cihazlara *benzer* olup gelecekte bu listeye eklenebilecek cihazları içerdiğini belirtmektedir. İyi bilinen teknoloji olan cihazların ortak özellikleri hepsinin aşağıdakilere sahip olmasıdır:
 - Çok küçük değişikliklerin olduğu, nispeten basit, ortak ve sabit tasarımlar,
 - Jenerik cihaz gruplarının güvenliliği iyi bilinmekte olup geçmişte güvenlilik sorunları ile ilişkilendirilmemiştir,
 - Klinik performans karakteristikleri iyi bilinmektedir ve jenerik cihaz gurubu, endikasyonlarda ve en güncel teknolojide çok küçük değişikliklerin olduğu standart bakım cihazlarıdır,
 - Piyasada uzun bir geçmişi bulunmaktadır.

Bu nedenle, bu kriterlerin tamamını karşılayan herhangi bir cihaz “iyi bilinen teknoloji” olarak kabul edilebilir.

- “Bilimsel geçerlilik” “Bilimsel olarak geçerli”: Bu terminoloji, MDR’de, klinik veri planlama, değerlendirme ve sonuçlara ilişkin olarak kullanılmaktadır¹². Klinik değerlendirmeler; bilimsel geçerliliğin kesin olarak beklendiği “tanımlanmış ve metodolojik olarak sağlam bir prosedürü¹³” takip etmelidir. “Bilimsel geçerlilik” terimi; çalışma tasarımı ve bias (yanlılık) kontrollerinin yeterliliği, araştırma sorularının uygunluğu ve ilgililiği, örneklem büyüklüğünün ve istatistiksel analizlerin yeterliliği, verilerin eksiksizliği, takip süresinin yeterliliği ve nesnel kanıtlara dayalı sonuçların uygunluğu gibi kavramları bünyesinde barındırır. MEDDEV 2.7/1 rev.4 Bölüm 9.3.1; MDR kapsamında eşit derecede geçerli olan ve bu rehberde “bilimsel geçerliliğe” atıfta bulunulduğunda uygulanabileceği düşünülen, MDD/AIMDD kapsamında metodolojik kalite ve bilimsel geçerliliğin değerlendirilmesi için rehberlik sağlar.
- “Klinik kanıt seviyesi”: Bu terminoloji, MDR’de, ilgili GSPR’lere uygunluğun ve toplam fayda-riskin gösterilmesi gereklilikleri bakımından kullanılır¹⁴. Tıbbi cihazın güvenliliğinin, performansının ve fayda-risk neticesinin gösterilmesi için gerekli olan kanıtın miktarı ve kalitesini (yani kalite, miktar, eksiksizlik ve istatistiksel geçerlilik vb. karakterizasyonu) kapsadığı anlaşılır. Çalışma tasarımlarının sıralanmasında kullanılan ve “klinik kanıt seviyesi” kavramının yalnızca bir parçası olan “kanıt seviyeleri” (kanıta dayalı tıpta kullanıldığı şekilde) terimi ile karıştırılmamalıdır. Söz konusu cihazın klinik kanıt seviyesinin değerlendirilmesi ile ilgili olarak bu dokümanın 6.3 ve 6.5d bölümlerine bakınız.
- “En güncel teknoloji”: IMDRF/GRRP WG/N47 aşağıdaki tanımı sunar:
Bilim, teknoloji ve deneyimin ilgili konsolide bulgularına dayanarak ürünler,

¹² MDR, Ek XV, Bölüm I, Madde 2(2.1) ve (2.6)

¹³ MDR, Madde 61(3).

¹⁴ MDR, Madde 61(1), Ek IX kesim 5.1.

süreçler ve hasta yönetimi bakımından mevcut teknik kapasitenin ve/veya kabul edilen klinik uygulamanın gelişmiş aşaması.

Not: En güncel teknoloji; teknoloji ve tıpta, mevcut ve genelde iyi uygulama olarak kabul edilenleri bünyesinde barındırmaktadır. En son teknoloji; teknolojik olarak en gelişmiş çözümleri işaret etmek zorunda değildir. Burada açıklanan en son teknoloji, bazen “genel olarak benimsenen en güncel teknoloji” olarak ifade edilmektedir.

- “Amaçlanan kullanım”: MDR “kullanım amacını” tanımlarken “amaçlanan kullanımı” tanımlamaz. “Amaçlanan kullanımın”, “kullanım amacı” ile aynı anlama geldiği kabul edilmelidir.
- “Endikasyon”, “kullanım endikasyonu”: Tıbbi cihaz tarafından tanılanacak, önlenecek, izlenecek, tedavi edilecek, hafifletilecek, telafi edilecek, değiştirilecek, modifiye edilecek veya kontrol edilecek klinik durumu ifade eder. Cihazın etkisini ifade eden “kullanım amacı/amaçlanan kullanımdan” ayırt edilmelidir. Tüm cihazların kullanım amacı/amaçlanan kullanımı vardır; ancak bazı cihazların endikasyonu olmayabilir (örn. Kullanım amacı cihazların dezenfeksiyonu ya da sterilizasyonu olan tıbbi cihazlar)
- “Benzer cihaz”: Aynı jenerik cihaz grubuna ait cihazlar. MDR, spesifik karakteristiklerini yansıtmadan jenerik olarak sınıflandırılmalarını mümkün kılacak şekilde aynı veya benzer kullanım amaçlarına ya da ortak teknolojiye sahip cihaz seti olarak tanımlamaktadır¹⁵.

2. Referans dokümanlar

Bu doküman, MDR Bölüm VI ve Ek XIV gerekliliklerine yönelik kolaylaştırıcı rehberlik sağlar ve aşağıdaki MDD/AIMDD rehber dokümanlarına atıfta bulunur:

- MEDDEV 2.7/1 rev.4: Klinik Değerlendirme: İmalatçılar ve onaylanmış kuruluşlar için 93/42/AET ve 90/385/AET sayılı Direktifler kapsamında rehber
- MEDDEV 2.12/2 rev.2: Piyasaya Arz Sonrası Klinik Takip Çalışmaları: İmalatçılar ve onaylanmış kuruluşlar için rehber

3. Kapsam

Bu doküman; 93/42/AET (MDD) ve 90/385/AET (AIMDD) Direktifleri uyarınca CE İşareti taşıyan eski (legacy) cihazlar için MDR Madde 61(1)'e göre ilgili GSPR'lere uygunluğun gösterilmesinde gerekli olan yeterli klinik kanıtı sağlayan klinik veriler hakkında rehberlik sunmayı amaçlamaktadır.

Bu doküman, MDR uyarınca uygunluk değerlendirme prosedürü için hazırlanmaları amacıyla imalatçılar ve onaylanmış kuruluşlara rehberlik sunmayı amaçlamaktadır.

Bu doküman, klinik değerlendirmeye ilişkin süreç veya metodoloji konusunda kapsamlı bir rehberlik sunmaz. Genel mahiyettedir ve belirli bir cihaz teknolojisi veya risk sınıfı ile sınırlı değildir. Bununla birlikte, Bölüm 3'te tanımlanan ilkelerden sonra madde 61(6)'da tanımlananlara özellikle dikkat edilir.

¹⁵ MDR, Madde 2(7).

4. Giriş ve içerik

Bu bölüm giriş ve içerik sağlamayı amaçlamaktadır ve MDR'nin yorumlanmasını değiştirmeyi amaçlamaz.

MDR Madde 61(1):

Cihazın normal kullanım koşulları altında, Ek I'de belirtilen ilgili genel güvenlilik ve performans gerekliliklerine uygunluğunun doğrulanması ile Ek I'in 1 ve 8'inde atıfta bulunulan istenmeyen yan etkilerin ve fayda/risk oranının kabul edilebilirliğinin değerlendirilmesi, gerektiği hallerde Ek III'te atıfta bulunulan ilgili veriler de dâhil olmak üzere yeterli klinik kanıt sağlayan klinik verilere dayanır.

İmalatçı, genel güvenlilik ve performans gerekliliklerine uygunluğu göstermek için gerekli klinik kanıt seviyesini belirler ve gerekçelendirir. Bu klinik kanıt seviyesi, cihazın karakteristikleri ve kullanım amacı bakımından uygun olur.

Bu amaçla imalatçılar, bu madde ve Ek XIV Kısım A uyarınca bir klinik değerlendirme planlar, yürütür ve dokümante eder.

MDR Madde 61(4); Sınıf III ve implante edilebilir cihazlar için klinik araştırmaların yapılması gerektiğini belirtir; ancak hem bu maddede hem de 61(5) ve 61(6) maddelerinde bu gereklilikten belirgin muafiyetler tanımlanmaktadır. Bu muaf tutulan cihazların ortak teması, bu cihazların önceden piyasaya arz edilmiş olması (Madde 61(6)) veya önceden piyasaya arz edilmiş cihazlara eş değer olduğunun gösterilmiş (Madde 61(5)) olmasıdır.

Madde 61(6a ve b), 93/42/AET veya 90/385/AET sayılı Direktifler kapsamında önceden piyasaya arz edilmiş olan eski (legacy) cihazlar arasında (Madde 61(6a)) ve iyi bilinen teknolojilerin (WET) spesifik alt kümesi (Madde 61(b)) arasında daha fazla ayırım yapar.

Aşağıdakilere dikkat edilmelidir:

- Klinik araştırmalardan bu tür muafiyetlerin tümü, klinik değerlendirmenin “yeterli klinik verilere” dayandırılmasını gerektirir,
- Madde 61(6a)'da tanımlanan eski (legacy) cihazlar ve Madde 61(6b)'deki cihazlar için temel klinik değerlendirme gereklilikleri aynıdır: “yeterli klinik veri” ve mevcutsa ortak spesifikasyonlara uygunluk. İkisi arasındaki fark; 61(6b)'de listelenen cihazların, sınıf III ve implante edilebilir cihazlar için geçerli olan klinik araştırma gerekliliğinden muaf tutulmak üzere Direktifler kapsamında önceden sertifikaya sahip olması zorunluluğu bulunmamasıdır,
- Hem Direktifler hem de MDR; klinik verilerin niteliği ve niceliğinin güvenliliği, performansı ve fayda-risk oranının kabul edilebilirliğini göstermek için yeterli olmasını gerektirir: hem Direktifler hem de MDR klinik kanıtların sağlam olmasını ve bu kanıtlardan elde edilen sonuçların bilimsel olarak geçerli olmasını gerektirir.

Madde 61(10)¹⁶ GSPR'lere uygunluğun gösterilmesi için klinik olmayan verilerin kullanılmasına imkân tanımaktadır:

Dördüncü fıkraya hâle gelmeksizin; genel güvenlilik ve performans gerekliliklerine uygunluğun klinik verilere dayanan gösteriminin uygun bulunmadığı durumda, bu gibi istisnai duruma yönelik yeterli gerekçe; imalatçının risk yönetimi sonuçlarına

¹⁶ Madde 61(10)'un kullanılması ile ilgili bilgiler için CEAR şablonuna ilişkin MDCG rehberine bakınız.

ve cihaz ile insan vücudu arasındaki etkileşimin ayrıntılarının, amaçlanan klinik performansın ve imalatçının iddialarının değerlendirilmesine dayalı olarak verilir.

Madde 61(10), sınıf III ve implante edilebilir cihazlara uygulanamaz. İstisnai durumlarda Madde 61(10) diğer tüm cihaz sınıfları için uygulanabilir.

5. Genel hususlar

“Yeterli klinik veri” MDR’de tanımlanmamıştır. “Klinik kanıt” tanımının kendisi “yeterli” kelimesini içermektedir; ancak bu, klinik verinin miktarı ve kalitesiyle ve “imalatçı tarafından amaçlandığı şekilde kullanıldığında cihazın güvenli olup olmadığına ve amaçlanan klinik faydalara erişip erişmediğine ilişkin nitelikli bir değerlendirmeye imkân tanıyan” klinik değerlendirme sonuçlarıyla ilgilidir¹⁷. Yeterli klinik kanıt aynı zamanda MDR Madde 61’de, ilgili GSPR’lere uygunluğun doğrulanmasının yeterli klinik kanıtı dayanması gerekliliği ile ifade edilmektedir. Bu nedenle, “yeterli klinik kanıt”, “cihazın güvenli olduğu ve amaçlanan faydalara eriştiği sonucuna varılan nitelikli değerlendirmenin mevcut sonucu” olarak anlaşılmaktadır. Klinik değerlendirmenin, bu nitelikli değerlendirmenin süreklilik arz eden bir şekilde yapılmasının zorunlu olduğu bir süreç olduğuna dikkat edilmesi önemlidir.

93/42/AET ve 90/385/AET sayılı Direktifler ile karşılaştırıldığında MDR, ilgili GSPR’lere uygunluğun doğrulanması amacıyla, klinik değerlendirme sürecine yönelik daha fazla detay ve ek gereklilikler sunmaktadır. Klinik verilerin oluşturulması ve bu verilerin yeterli klinik kanıt sağlayan değerlendirmesi, tıbbi cihazların yaşam döngüsü yaklaşımının bir parçasıdır.

MDR, klinik değerlendirme ile ilgili bir dizi önemli faktör getirmektedir. Bunlar aşağıdakileri içerir:

- **Mevcut alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi**, fayda-risk oranının kabul edilebilirliğinin doğrulanması için gerekmektedir¹⁸.
- **Fayda-risk oranının kabul edilebilirliği**, uygulanabildiğinde piyasaya arz sonrası gözetimden elde edilen ilgili veriler dâhil yeterli klinik kanıt sağlayan klinik verilere dayanmalıdır¹⁹.
- **“Klinik kanıt” terimi sunulmuştur ve klinik kanıt seviyesi**, cihazın karakteristikleri ve kullanım amacı dikkate alınarak²⁰ imalatçı tarafından belirlenmeli ve gerekçelendirilmelidir.
- **Piyasaya arz sonrası gözetim (PMS) verilerinin**, özellikle piyasaya arz sonrası klinik takip (PMCF) verilerinin klinik değerlendirme sürecine **dâhil edilmesi**²¹. İmalatçıların MDR Ek III uyarınca bir piyasaya arz sonrası gözetim planı oluşturması gerekir ve bu PMS’den elde edilen klinik veriler klinik değerlendirmeye dâhil edilir.
- **Eş değerlilik tanımı** MDR metnine dâhil edilmiştir²² ve eş değerliliğin

¹⁷ MDR, Madde 2(51).

¹⁸ MDR, Madde 61(3)(c)

¹⁹ MDR, Madde 61(1) ve Ek III.

²⁰ MDR, Madde 61(1).

²¹ MDR, Madde 61(1) ve (11).

²² MDR, Ek XIV, Bölüm A, Kesim 3.

gösterilmesine ilişkin süreç tanımlanmıştır²³.

- “**Klinik veri**” tanımı sunulmaktadır²⁴.

Eski (legacy) cihazın ilk MDR uygunluk değerlendirmesi söz konusu olduğunda, MDR/AIMDD'nin amacı doğrultusunda elde edilen piyasaya arz öncesi ve piyasaya arz sonrası klinik veriler dikkate alınabilir. Gereklilikler ve rehberler zaman içinde geliştirildiğinden, Direktifler kapsamında uygunluk değerlendirmesi için kullanılan klinik verilerin, MDR gerekliliklerinin amacı doğrultusunda yeterli klinik kanıt sağlayan klinik veriler olması zorunlu değildir. Piyasaya arz edilmiş eski (legacy) cihazlar, uygunluk değerlendirmesine tabi tutulmuştur ve dolayısıyla klinik verilerle desteklendiği kabul edilmektedir²⁵. Piyasaya arz sonrası klinik veriler ile birlikte MDD/AIMDD kapsamında uygunluk değerlendirmesi için oluşturulan klinik veriler, MDR kapsamında eski (legacy) cihazların klinik değerlendirmesi sürecinin temeli olacaktır.

MDD/AIMDD sertifikalarının geçerlilik periyodu süresince, MDR'nin PMS'ye yönelik gereklilikleri MDR'nin uygulama tarihinden itibaren uygulanır. Eski (legacy) cihazlar bu nedenle, MDR'deki PMCF dâhil PMS ile ilgili ek gerekliliklerden muaf tutulamaz. PMS verilerinin ve klinik değerlendirme planları ile raporlarının oluşturulması ve güncellenmesi gerekmektedir. Eski (legacy) cihazlar için MDR uyumlu klinik değerlendirme; mevcut klinik verilerin tanımlanması ile birlikte bu verilerin değerlendirilmesi/analizini içermelidir ve yaşam döngüsü yaklaşımının bir parçası olarak yeterli klinik kanıt sağlayan klinik verilere dayanarak MDR GSPR ile uygunluğun gösterilmesini sağlar.

Avrupa Komisyonu'nun PMCF çalışmaları ile ilgili MEDDEV 2.12/2 rehberi, PMCF çalışmalarının gerekçelendirilebildiği farklı durumlardan bahsetmektedir²⁶:

- **Klinik değerlendirme için seçilen yol:** Eski (legacy) cihazlar için CE işaretlemesinin eş değerliliğe dayanması durumunda, PMCF çalışmaları gerekli olabilir. AB Komisyonu'nun PMCF ile ilgili MEDDEV 2.12/2 rehberi aynı zamanda, ilk uygunluk değerlendirmesinde klinik değerlendirmenin yalnızca eş değer cihazlardan elde edilen klinik verilere dayandığı durumlarda, sertifika düzenleyen onaylanmış kuruluşun Direktiflerin ilgili hükümleri²⁷ uyarınca PMCF çalışmalarının gerçekleştirildiğini doğrulaması gerektiğine dikkat çeker²⁸.
- **Cihazla ilişkili faktörler:** PMCF çalışmalarının gerekli olabileceği bir dizi cihaz ilişkili faktör bulunmaktadır²⁹.

Eski (legacy) cihazların MDR kapsamında uygunluğunun değerlendirilmesinde, MDD/AIMDD kapsamında PMCF çalışmalarının (ve mümkün ise MDR kapsamında geçiş süreci boyunca) gerekli görülüp görülmediğinin, uygun bir şekilde yürütüldüğünün ve sonuçların MDR kapsamında uygunluk değerlendirmesi için klinik değerlendirmede

²³ MDCG 2020-5 Klinik Değerlendirme – Eşdeğerlilik, İmalatçılar ve onaylanmış kuruluşlar için rehber.

²⁴ MDR, Madde 2(48).

²⁵ Klinik olmayan testlerin yeterli olduğunun gösterildiği durumlar hariç (MDD, Ek X, 1.1(d); AIMDD, Ek 7, 1.5).

²⁶ MEDDEV 2.12/2 bölüm 5 https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/current-directives/guidance_en

²⁷ MEDDEV 2.12/2, bölüm 8.

²⁸ 93/42/AET sayılı Direktif Ek II.4, Ek II.7, Ek III, EK V.6 ve Ek VI.6 ve 90/385/AET sayılı Direktif Ek II.4, Ek II.7, EK III ve EK V.6.

²⁹ MEDDEV 2.12/2, bölüm 5.

tamamıyla dikkate alındığının doğrulanması önemlidir.

Klinik değerlendirme yapmaya yönelik genel sürece dair rehber, aynı zamanda MEDDEV 2.7/1 rev.4'te de mevcuttur. Bu rehber, klinik değerlendirme yapılmasıyla ilgili olan çeşitli bilimsel ve klinik hususlara dair uygulamalı rehberlik sunmak üzere MDD ve AIMDD'ye göre yazılmıştır. Ancak yalnızca MDR metni kanunen sahihtir, MDR ile ilgili bölümler bu dokümanın Ek l'inde listelenmektedir.

6. Eski (legacy) cihazların klinik değerlendirmesinin spesifik hususlarına ilişkin rehberlik

Aşağıdaki Bölüm 6.1 - 6.5; MDR Ek XIV Bölüm A Kesim 1'deki klinik değerlendirme sürecinin her aşamasına ilişkin rehberlik sağlar.

6.1. Ek XIV Bölüm A Kesim 1a: Klinik değerlendirme planı oluşturmak ya da güncellemek³⁰

İmalatçıların, MDR Ek XIV Kesim 1a gerekliliklerini karşılamak üzere bir klinik değerlendirme planı dokümanına etmesi gerekir.

Planın, MDR Ek XIV Kesim 1a'nın son bendinde tanımlandığı şekilde piyasaya arz öncesi ögeleri (insan üzerindeki ilk çalışmalar, fizibilite ve pilot çalışmalar), genellikle tasarım veya endikasyonlar bakımından değişmemiş olan eski (legacy) cihazlar ile ilgili değildir. Ancak, MDR Ek XIV Kesim 1a'nın 1-7 bentlerinde tanımlandığı şekilde planın içeriğinin ve 8. bendinde tanımlandığı şekilde PMCF'nin temelini, MDR'ye uygunluğun gösterilmesi için ilgili ve gerekli olduğu kabul edilir. Bu rehber dokümanın Ek II'si, eski (legacy) cihazlara ilişkin klinik değerlendirme planları için asgari bir içerik önerir. MDR Ek XIV Kesim 1a'nın belirli alt bentlerine yönelik daha fazla öneri aşağıda sunulmaktadır.

- a. İlgili GSPR'lerin tanımlanması (MDR Ek XIV Kesim 1a'nın 1. bendi): Direktifler kapsamında klinik değerlendirme planlaması, uygunluğun gösterilmesinin klinik veri gerektirdiği ilgili Temel Gerekliliklerin (ER) tanımlanmasını gerektirir. İmalatçı; ek MDR gerekliliklerini karşılamak üzere klinik kanıtların desteklenmesi için ilave verilerin gerekip gerekmediğini belirlemek amacıyla MDR'nin GSPR'leri bakımından bir analiz yapmalıdır. Bu, MDR'nin yeni gerekliliklerine göre bir boşluk (gap) analizi yoluyla ya da MDR için tamamıyla yeni bir analiz oluşturulması yoluyla gerçekleştirilebilir. Bölüm 4'te belirtildiği üzere, Madde 61(10) sınıf III ya da implante edilebilir cihazlara uygulanamaz; ancak yeterli şekilde gerekçelendirildiğinde diğer tüm cihaz sınıfları için ilgili GSPR'lere uygunluğun doğrulanmasına yönelik gerekliliklerin bazılarında ya da tamamına uygulanabilir.
- b. Kullanım amacı, hedef gruplar, endikasyonlar ve kontrendikasyonların belirlenmesi (MDR Ek XIV Kesim 1a'nın 2-3. bentleri): MEDDEV 2.7/1 rev.4 Ek A3, klinik değerlendirmenin planlanması ile ilgili olabilecek cihaz tanımları hakkında MDR'nin Ek II'sine ilave bilgileri listeler. İmalatçının; klinik değerlendirme planına yönelik girdilerin, cihazın "*etiketi, kullanım talimatı, satış/tanıtım materyalleri ya da bildirimleri*"³¹ ve cihazın güncel risk yönetimi dokümanları ile uyumlu olmasını

³⁰ MDR, Ek XIV, Bölüm A, kesim 1.

³¹ MDR, Madde 2(12).

sağlaması gerekir.

- c. İlgili ve belirlenmiş klinik çıktı parametreleri ile beklenen klinik faydaların detaylı açıklaması (MDR Ek XIV Kesim 1a'nın 4. bendi): MEDDEV 2.7/1 rev.4 Ek A7.2 Bölüm b; klinik faydaların tanımlanması bakımından ilgili ilave bilgiler sağlar. MEDDEV 2.7/1 rev.4 Ek A7.2 Bölüm c; klinik değerlendirmenin planlanmasında faydalı olabilecek, faydaların kantifikasyonu ve ilgili çıktı parametrelerinin tespiti bakımından ilgili bilgiler sağlar.
- d. Klinik güvenliliğin ve performansın nitel ve nicel hususlarının belirlenmesi (MDR Ek XIV Kesim 1a 5-7. bentler): Değerlendirme altındaki cihaz için gerekli olan klinik kanıt seviyesi, imalatçı tarafından belirlenmeli ve onaylanmış kuruluş tarafından doğrulanmalıdır. Klinik kanıt seviyesi, cihazın karakteristikleri ve kullanım amacı bakımından uygun olur³².

Önerilen klinik kanıt seviyesi; artık risklerin ve yan etkilerin belirlenmesine açık bir referansla, klinik performansın ve klinik güvenliliğin nitel ve nicel hususlarının incelenmesi için kullanılacak metotların özelliklerini dikkate almalıdır. MEDDEV 2.7/1 rev.4 Ek A6 yeterli klinik performansı ve/veya klinik güvenliliği göstermeye yönelik bilimsel geçerliliği olmayan çalışma örneklerini açıklar. MEDDEV 2.7/1 rev.4 Bölüm 9.3.2 aynı zamanda ilgili rehberliği sağlar. Ayrıca, ilgili ve belirlenmiş klinik çıktı parametreleri ile hastalar için amaçlanan klinik faydaları ve tıptaki en son gelişmelere bağlı olarak fayda-risk oranının çeşitli endikasyonlar ve cihazın kullanım amaçları için kabul edilebilirliğini belirlemek için kullanılacak parametrelerin belirleyici bir listesini ve spesifikasyonlarını dikkate alır³³.

Direktifler uyarınca uygunluk değerlendirmesine tabi tutulmuş olan tıbbi cihazlar için, veri analizi aşamasının sonunda yeterli klinik kanıt sağlayan klinik verilere dayanan bir uygunluk gösterimini sağlamak için gereken klinik kanıt seviyesine yönelik açık bir gerekçe sunmak mümkün olmalıdır.

İmalatçılar, alternatif tedavi seçeneklerini ve klinik kanıt seviyesinin gerekçelendirilmesinden önce cihazla ilişkili artık risklerin klinik değerlendirmesini dikkate alarak değerlendirme altındaki cihazın faydaları ile risklerini tanımlamalıdır. Bu aşamanın çıktısı olarak, alternatifler değerlendirildiğinde, fayda-risk tespiti açıkça olumlu olan veya marjinal olan cihazın bu cihaz olup olmadığı sonucuna varmak mümkün olmalıdır. Marjinal fayda-riski olan cihazlar bakımından, ilk uygunluk değerlendirmesi aşamasında ve cihazın piyasaya arz sonrası gözetimi veya klinik takibinin tasarlanmasında özel ihtimam gerekmektedir.

MDR'ye göre, "*cihazın çeşitli endikasyonları ve kullanım amacı ya da amaçları için fayda-risk oranının kabul edilebilirliğini.... tespit etmek*" için kullanılan parametrelerin tıptaki en son gelişmelere dayanması gerekmektedir³⁴. MEDDEV 2.7/1 rev.4 Bölüm 8.2 tıptaki mevcut son gelişmelere dair verilerin nasıl tanımlanabileceğini belirtir.

³² MDR, Madde 61(1).

³³ MDR, Ek XIV, Bölüm A, kesim 1(a) 5. bent.

³⁴ MDR, Ek XIV, Bölüm A, Kesim 1.

6.2. Ek XIV Bölüm A Kesim 1b: Mevcut klinik verileri tanımlamak³⁵

Hem piyasaya arz öncesi hem de piyasaya arz sonrası aşamadan alınan klinik verilerin mevcut tüm kaynaklarını tanımlamak önemlidir. Bu, imalatçının ürettiği ve elinde bulundurduğu tüm klinik veriler ile birlikte eş değer ya da benzer cihazlardan klinik verileri³⁶ içerir. Klinik veri MDR'de tanımlanmaktadır ve veri kaynakları Madde 2(48)'de belirtilmiştir. Aşağıdaki 6.2.1 ve 6.2.3 bölümleri, eski (legacy) cihazlar için bu veri kaynaklarının kullanımı bakımından ilave rehberlik sunmaktadır.

61(10) maddesinin uygulanabileceği cihazlardan ayrı olarak MDR'nin, ilgili GSPR'lere uygunluğun doğrulanmasının madde 2(48)'de tanımlanan klinik veriye dayanmasını gerektirdiğine dikkat edilmelidir. Ancak, diğer veri türleri destekleyici ya da açıklayıcı bilgiler sağlayabilir: bu; en son teknolojik gelişmelerin değerlendirilmesi yoluyla elde edilen verileri, benzer cihazlardan alınan klinik verilerin değerlendirilmesini (bu dokümanın 1.2 bölümünde tanımlandığı şekilde), kullanılabilirliği ya da simüle kullanım testini vb. içerir. Klinik ve klinik olmayan veri kaynaklarının kullanımı ile ilişkili değerlendirmelerin bir özeti bu rehberin Ek III'ünde sunulmaktadır.

6.2.1. Piyasaya arz öncesi klinik veri kaynakları

Eski (legacy) cihazlar için, piyasaya arz öncesi klinik veri kaynakları aşağıdakileri içerebilir:

- İlgili cihazın klinik araştırma raporları,
- MDR uyarınca söz konusu cihaza eş değerliliği gösterilebilen bir cihazın bilimsel literatürde raporlanmış klinik araştırma raporları ya da diğer çalışmalar,
- Söz konusu cihazın ya da cihaza eş değerliliği gösterilebilen cihazın diğer klinik deneyimler üzerine hakemli bilimsel literatürde yayımlanan raporlar,
- Diğer piyasaya arz öncesi veri, örn. insani amaçlı cihaza erken erişim kapsamında kullanım raporları gibi söz konusu cihazın kullanımından elde edilen deneyimlere ilişkin vaka raporları. Bu tür piyasaya arz öncesi veri, yukarıdakiler ile karşılaştırıldığında yanlılığa (bias) daha yatkın olabileceğine dikkat ediniz.

Klinik değerlendirmeye katkı sağlamak üzere diğer klinik deneyimlere ilişkin yayımlanmamış raporlara izin veren Direktifler ile karşılaştırıldığında, MDR Madde 2(48)'in, klinik veri kaynaklarını nelerin oluşturduğuna ilişkin daha dar bir tanım yaptığı dikkate alınmalıdır. Bu tür veri kaynakları eski (legacy) cihazların klinik değerlendirmesi için bilgilendirici içerik sağlayabilir.

³⁵ Klinik verinin tanımlanması bakımından rehberlik, MEDDEV 2.7/1 rev.4 Bölüm 8 ve Ek A4'te sunulmaktadır.

³⁶ MDCG 2020-5 Klinik Değerlendirme – Eş değerlilik, İmalatçı ve onaylanmış kuruluşlar için rehber Bölüm 5.

6.2.2. Piyasaya arz sonrası klinik veri kaynakları

Piyasaya arz sonrası klinik veri kaynakları, Direktifler kapsamında ilk CE işaretlemesini takiben (veya yeni bir endikasyon veya tasarım varyantı getirilmeden önce) toplanan verilere atıf yapar. Bu aşağıdakileri içerebilir:

- PMS klinik verileri, şikâyetler ve olumsuz olay raporları,
- Piyasaya arz sonrası klinik araştırmalar dâhil PMCF çalışmaları,
- Cihaz kullanılarak yapılan bağımsız klinik araştırmalar³⁷,
- Cihaz kayıtları,
- Literatürden elde edilen veriler.

İyi bilinen teknolojiler için klinik değerlendirme paragraf 6.5(e)'de detaylandırılan koşullar altında benzer cihazlardan alınan verilere dayanabilir. Eski (legazy) cihazlar bakımından, eş değer cihazlardan alınan klinik veriler kullanıldığında, eş değerlilik MDR gereklilikleri uyarınca gösterilmelidir^{38 39}.

6.3. Ek XIV Bölüm A Kesim 1c: Klinik verilerin değerlendirilmesi

Klinik veri setleri, genel klinik değerlendirmeye göreceli katkıları bakımından bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Farklı kaynaklardan elde edilen verilerin, kanıt seviyesi, yanlılık (bias), diğer yapısal hata veya olası diğer eksiklikleri tanımlamak ve değerlendirmek için metodolojik kalitesinin analizinin yapılması önemlidir.

Klinik araştırmalar, diğer klinik veri kaynakları ve piyasaya arz sonrası klinik veri kaynakları çeşitli metodolojik kalitede olabilir ve bu nedenle bu çalışmaların tasarımının değerlendirilmesi önemlidir. Yeterli klinik performans ve/veya klinik güvenliliğin gösterilmesine yönelik bilimsel geçerliliği olmayan çalışma örnekleri, MEDDEV 2.7/1 rev.4 Ek A6 Klinik Değerlendirmenin Genel İlkeleri'nde bulunabilir. Vijilans verilerinin kullanımı genellikle yeni risklerin ve alt popülasyondaki olayların tanımlanması, PMS raporlarındaki trendlerin değerlendirilmesi vb. için uygundur. Piyasaya arz sonrası gözetim verilerinin uygunluk değerlendirmesi amacıyla kullanımı bakımından, kontrollü olmayan klinik veri kaynaklarının, örneğin şikâyet veya olumsuz olay raporu verilerinin, risklerin insidansına ilişkin her zaman güvenilir veri sağlamayabileceğini ve belirsizlik, yani bir güven aralığı tahmini sağlamayabileceğini bilmek önemlidir. Şikâyet raporlamasındaki sınırlamalar sebebiyle, [olumsuz olay ya da şikâyetlerin sayısı]/[cihaz satışı sayısı] gibi tahminlerin kullanımının genelde güvenliliğin gösterilmesi için yeterli kanıt sağladığı düşünülemez; bunların kullanımı piyasaya arz öncesi ya da piyasaya arz sonrası klinik araştırmalar ya da PMCF çalışmalarından alınan verilerin yeterli olmadığı düşünülen durumlarda sınırlandırılmalıdır.

Vijilans verilerinden, cihaz kaydı verilerinden, vaka serilerinden, hasta dosyalarından ve diğer kullanım verilerinden elde edilen bilginin kullanımı hakkında ilave bilgiler MEDDEV 2.7/1 rev.4 bölüm 9.3.1 (c)'de bulunabilir.

Klinik veri değerlendirmesi doğrulanmış/geçerli kalınmış değerlendirme araçları

³⁷ Örneğin, cihazın açıkça tanımlandığı, farmasötik maddelere yönelik klinik çalışmalarda kullanılan cihazlar veya diğer cihazların aksesuarları dâhil.

³⁸ MDR, Ek XIV ve Madde 2(48).

³⁹ MDCG 2020-5 Klinik Değerlendirme- Eşdeğerlilik, İmalatçılar ve onaylanmış kuruluşlar için rehber.

kullanılarak yapılmalıdır. Örnekler, yayımlanmış klinik verilerin değerlendirilmesi amacıyla tıbbi araştırmacılar ve bilimciler tarafından geliştirilen Klinik Değerlendirmeye İlişkin IMDRF MDCE WG/N56 Ek F, Randomize Kontrollü Klinik Araştırmalar (RTC) için Cochrane Collaboration aracı, MINORS (Randomize olmayan çalışmalar için metodolojik indeks), Reisch aracı (randomize olmayan girişimsel çalışmalar için), Newcastle-Ottawa Skalası (NOS) gibi metodolojik kalite değerlendirme araçlarını, meta analizlerde randomize olmayan çalışmaların kalitesinin değerlendirilmesi için içerir. Bunların detaylı açıklamaları, her bir aracın ana bileşenlerinin kapsayıcı listesi Zeng X, Zhang Y, Kwong JS ve ark.'nın "Klinik öncesi ve klinik çalışmalar için metodolojik kalite değerlendirme araçları, sistematik inceleme ve meta-analiz ve klinik uygulama kılavuzu: sistematik inceleme" makalesinde⁴⁰ yer almaktadır. Bu liste ayrıntılı değildir. Gelecekte geçerli kılınmış ek araçlar kullanıma sunulabilir.

6.4. Ek XIV Bölüm A Kesim 1d: Yeni klinik veri oluşturulması

PMCF için MEDDEV 2.12 / 2 rehberini izleyen eski (legacy) cihazların, normalde, piyasaya arz sonrası aşamada cihazların kendileri ile ilgili toplanmış verileri olmalıdır. Cihazın kendisine ilişkin piyasaya arz sonrası verilerin (PMCF dâhil) yeterli klinik kanıt sağlamak için yeterince kapsamlı olmaması ve eş değerliliğin gösterilmesinin MDR'deki eş değerlilik tanımı kapsamında artık mümkün olmaması halinde, MDR kapsamında CE işaretlemesinden önce yeni verilerin oluşturulması gerekebilir.

Genellikle, eski (legacy) cihazlar için MDR kapsamında CE işaretlemesinden önce güvenilirlik, performans ve en son bilinen teknoloji bakımından fayda-risk tespitinin kabul edilebilirliğinin doğrulanması için yeterli klinik veri olması ve bu gösterimin yalnızca MDR kapsamında boşlukların kapatılması için başlatılan (örn. klinik kanıt ile desteklenmeyen endikasyonlar) PMCF çalışmalarına dayanmamalıdır. Örneğin MDR madde 61(10)'da tanımlandığı şekilde pre-klinik testlerin sonuçları vb diğer kanıtların güvenilirlik ve performansın doğrulanmasında kullanılması halinde bu sonuçların doğrulanması için PMCF çalışmaları yapılabilir.

6.5. Ek XIV Bölüm A Kesim 1e: Klinik verilerin analizi

Bu aşamanın amacı, önceki aşamalarda tanımlandığı şekilde toplanan ve değerlendirilen tüm klinik verilerin birlikte ilgili GSPR'lere uygunluğu gösterip göstermediğinin belirlenmesidir. Fayda-risk oranının belirlenmesi için cihazla ve (varsa) alternatifleriyle ilişkili faydaların ve risklerin belirlenmesi gerekir. Uygulamaya ilişkin rehberlik MEDDEV 2.7/1 rev.4 Bölüm 10'da yer almaktadır⁴¹.

Söz konusu cihaz ile ilgili olan GSPR'lere uygunluğun gösterilmesi aşağıdakilere dayanmalıdır:

- Güvenilir, gerekçelendirilmiş ve sağlam analitik metotların kullanımı

⁴⁰ J Evid Based Med. 2015 Feb;8(1):2-10. doi: 10.1111/jebm.12141. Review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25594108>

⁴¹ Bu bölüm MDD'ye referanslar içerir; bunun yerine MDR gereklilikleri kullanılmalıdır yani "Temel Gereklilikler" GSPR ile değiştirilmeli ve PMCF'ye atıflar ilgili MDR gereklilikleri ile yani Ek XIV Bölüm B ile değiştirilmelidir.

(uygulanabildiğinde niteliksel, niceliksel ya da her ikisi birlikte),

- Gerçekleştirilen kapsamlı analizin sonuçları,
- Eksik verilerin ve/veya boşlukların tanımlanması,
- PMCF ihtiyacının belirlenmesi.

a. Klinik faydalar

Klinik fayda, “Bir cihazın, bireyin sağlığı üzerindeki tanıyla ilgili çıktı(lar) da dâhil olmak üzere anlamlı, ölçülebilir, hastayla ilişkili klinik çıktı(lar) açısından ifade edilebilen olumlu etkisini ya da cihazın hasta yönetimi veya halk sağlığı üzerindeki olumlu etkisini” ifade eder⁴². Cihazla ilişkili klinik fayda türü, değerlendirme altındaki cihaza ve cihazın kullanım amacına bağlıdır. Klinik faydalara ve bunların kantifikasyonuna ilişkin örnekler MEDDEV 2.7/1 rev.4 Ek A7.2 (b) ve (c) bentlerinde bulunabilir.

Doğrudan klinik faydalar klinik veriler ile desteklenmeliyken dolaylı klinik faydaların aşağıdakiler gibi diğer kanıtlar ile gösterilebileceğine dikkat edilmelidir:

- Pre-klinik ve bench testi verileri (örn. ürün standartlarına ya da ortak spesifikasyonlara uygunluk)
- Kayıtlar, sigorta veri tabanı kayıtlarından alınan bilgiler gibi gerçek dünya verileri vb.
- Söz konusu cihazla kullanılan, doğrudan klinik verileri olan diğer cihazlardan elde edilen veriler (örn. kılavuz telin güvenliliği ve performansını gerekçelendirmek için kullanılan stentten elde edilen veriler)

Dolaylı klinik faydanın gösterilmesi için gerekli klinik kanıt seviyesinin belirlenmesi, kısa, orta ve uzun vadeli klinik risklerin kapsamlı bir risk değerlendirmesi temelinde yapılmalıdır (örneğin, geçici süreli kullanılmasına rağmen kılavuz tel, damar diseksiyonuna yol açarsa uzun süreli klinik risklere sahip olabilir).

b. Riskler

Risk, zararın oluşma olasılığı ile şiddetinin kombinasyonudur⁴³. MDR, imalatçıların, risk yönetimine ilişkin bir sistem kurmasını, dokümanete etmesini, uygulamasını ve sürdürmesini gerektirir⁴⁴. ISO 14971 standardı⁴⁵, sürekli yaşam döngüsü yaklaşımının bir parçası olarak tıbbi cihazlarla ilişkili risklerin yönetimine ilişkin bir süreç sunar. MDR Ek I imalatçıların riskleri mümkün olduğunca azaltmasını gerektirir ve bunu yapmak için imalatçılar amaçlanan kullanım esnasında ve makul bir şekilde öngörülebilir hatalı kullanım sırasında ortaya çıkan ve amaçlanan kullanım ile ilişkili olan riskleri tahmin etmeli ve değerlendirmelidir⁴⁶.

Hangi risklerin, belirli bir zararın olasılığı ile şiddetini veya risk kontrol önleminin etkililiğini desteklemek için klinik verilerin oluşturulmasını gerektirdiğinin belirlenmesi vaka bazında

⁴² MDR, Madde 2(53).

⁴³ MDR, Madde 2(23).

⁴⁴ MDR, Madde 10(2).

⁴⁵ Tıbbi cihazlar – Tıbbi cihazlara risk yönetiminin uygulanması

⁴⁶ MDR, Ek I, Bölüm 1, kesim 3(c).

yapılmalıdır⁴⁷ ve ilave klinik verilerin ne zaman üretilmesi gerektiği kararı ISO 14971’de ele alınmaz ve klinik değerlendirme sürecinin çıktısı olmalıdır.

Risk değerlendirmesi unsurları ile ilgili hususlar ve yeterli veri elde etmek için gerekli hasta sayısı ile ilgili hususlar MEDDEV 2.7/1 rev.4 Ek A7’de bulunabilir.

c. Fayda-risk tespiti, en son teknolojik gelişmeler, alternatif tedavi seçenekleri

MDR, cihazın kullanımı ile ilişkili olabilecek risklerin “*genel olarak kabul görmüş en son teknolojik gelişmeler dikkate alınarak sağlık ve güvenliğin yüksek seviyede korunmasına uygun olmasını*⁴⁸” ve fayda-risk oranının kabul edilebilirliğinin tespitinin “*tıptaki en son gelişmelere dayanmasını*” gerektirir⁴⁹.

Bir tıbbi cihazın, birçok alternatif tıbbi seçeneğin bulunduğu bir endikasyon için kullanılabilmesini hatırlamak önemlidir. Bu; tıbbi ürünlerin, diğer tıbbi cihazların, diğer tıbbi ya da yardımcı sağlık personeli müdahalelerinin, bunlardan herhangi birinin bir kombinasyonunu ya da müdahale olmamasını içerebilir. Bu nedenle, bir fayda-risk oranını tespit etmek üzere eski cihazlar için güncel alternatifler göz önünde bulundurulmalıdır. Alternatif bir tedavi seçeneğinin uygunluğu ve ilgililiği, sağlık sisteminin yapısı ve hasta tercihleri dâhil birçok faktöre bağlıdır. Alternatifleri tanımlamaya yardımcı olmak için, alternatif tedaviler dikkate alınarak belirtilen klinik durumun tedavisi için en son teknolojik gelişmeler tanımlanmalıdır. Bu bağlamda en son teknolojik gelişmeler, değerlendirme altındaki cihaz ile ilgili kullanım amacı için, genel olarak kabul edilen etkili tedavi seçeneği anlamına gelebilir. Bazen, bu, klinik değerlendiriciler arasında en son teknolojik gelişmenin ne olduğu hususunda görüş farklılıklarına neden olabilir ve bu farklılıkların mevcut olması halinde bunların mümkün olduğunca açıklanması ve dikkate alınması gerekmektedir. Bu gibi durumlarda, yüksek metodolojik kalitede yayımlanmış klinik araştırmalardan elde edilen sonuçların kapsamlı bir değerlendirmesi dikkate alınır. Bununla birlikte, uygulanabildiğinde, kanıta dayalı tıp ilkelerini temel alan tedavi rehberlerine özel ihtimam gösterilir. Yeni ve yenilikçi cihaz teknolojileri belirli bir endikasyon için hızla gelişen teknolojik gelişmelere tabi olabilir ve bunun olduğu yerlerde dikkat edilmelidir.

Fayda ve risklerin kabul edilebilirliğini etkileyen hususlar MEDDEV 2.7/1 rev 4. Ek A7.2 (e) bendi ve Ek A7.4’te bulunabilir.

d. Yeterli klinik kanıt sağlayan klinik verilere dayanarak uygunluğu göstermek için mevcut klinik kanıt seviyesi

MDR, klinik kanıt seviyesinin imalatçı tarafından gerekçelendirilmesini ve belirlenmesini gerektirir. Gerekli olan klinik kanıt seviyesi imalatçı tarafından klinik değerlendirme sürecinde tanımlanmalı, belirlenmeli ve gerekçelendirilmelidir. Bu seviye, ilgili GSPR’lere uygunluğun gösterilmesi için uygun olmalıdır.

⁴⁷ ISO 14971:2007, sayfa v, bireyin risk algısının kültürel geçmişleri, ilgili toplumun sosyo-ekonomik ve eğitim durumu, hastanın gerçek ve algılanan sağlık durumu ve diğer birçok faktöre bağlı olabileceğini belirtmektedir.

⁴⁸ MDR, Ek I, Bölüm 1, Kesim 1.

⁴⁹ MDR, Ek XIV, Bölüm A, Kesim 1(a).

Mevcut klinik kanıt seviyesinin değerlendirilmesinde yeterlilik tespitine ulaşmak için imalatçı, klinik veriyi değerlendirirken yaygın olarak bulunan ve geçerli kılınmış araçları kullanabilir. Bu araçlar, yayımlanmış klinik verilerin değerlendirilmesi⁵⁰ için tıbbi araştırmacılar ve bilimciler tarafından geliştirilmiş metodolojik kalite değerlendirme araçlarıdır. Bu araçlara örnekler, RCT için Cochrane Collaboration aracını veya analitik çalışmalar için NOS kontrol listesini (bknz. Dipnot 40) içerir. Daha fazla bilgi için MEDDEV 2.7/1 rev.4'ün "Klinik değerlendirme için veri setinin ilgililiğine nasıl karar verilir" başlıklı Bölüm 9.3.2'sine bakınız.

e. Yeterli klinik kanıt sağlayan klinik verilerin yokluğu

İmalatçılar MDR gereklilikleri bakımından boşluk (gap) analizi yapmalıdır. Eğer veri boşlukları tespit edilmiş ise bu boşlukları kapatmak için farklı olasılıklar vardır.

Bazı ürünlere yönelik PMCF çalışmalarının parçası olarak klinik veri toplamak için tercih edilen metod kontrollü klinik araştırmalar iken klinik veri boşluklarının kapatılması amacıyla sahadaki ilgili klinik verilerin toplanmasına yönelik başka olasılıklar da vardır. Diğer alternatifler, literatürde yayımlanan klinik verilerin sistematik incelemeleri ile sınırlı olmamak üzere, klinik olarak ilgili bilimsel açıdan sağlam anketler⁵¹ veya kayıtlar gibi PMCF çalışmalarından elde edilen sonuçların değerlendirilmesini içerir. Bilimsel açıdan sağlam çalışmalar normalde aşağıdakileri içerir (bunun tam bir liste olmadığını dikkate alınız):

- Açıkça belirtilmiş araştırma soru/ları, hedef/leri ve ilgili sonuç/nim noktalarını,
- Olası yanlılık (bias) kaynaklarının ya da çalışmadan sapmaların ve bu faktörlerin sonuçların olası geçerliliği üzerindeki etkisini,
- Uygun gerekçe ve istatistiksel analiz planı ile tasarımı,
- Veri analizi ve uygun sonuç/ları çıkarmak için bir planı.

Uygun olduğu şekilde endikasyonlar ve iddialar dâhil beyan edilen kullanım amacı⁵² bakımından yeterli destekleyici klinik kanıtlar bulunmaması durumunda imalatçılar, mevcut klinik kanıtlar ile destekleninceye kadar değerlendirme altındaki cihazın kullanım amacını daraltır.

Bölüm 4'te ifade edildiği şekilde, bazı eski (legacy) cihazlar özellikle Direktiflerin yayımlanmasından önce piyasaya arz edilmiş olmaları halinde sınırlı klinik veriye sahip olabilir. Bazı durumlarda, imalatçıların bu eski (legacy) cihazlar için MDR kapsamında CE işaretlemesinden önce yeni verileri üretmek için PMCF yürütmesi gerekebilir. Diğer durumlarda, özellikle en son teknolojiye küçük değişikliklerin olduğu düşük risk standartlı tıbbi bakım cihazları için ilgili GSPR'lere uygunluğun daha sınırlı klinik veri seti ile gösterilmesi mümkün olabilir.

Daha önce Direktifler kapsamında sertifika almış cihazların, MDR kapsamında sertifikasyon için yeterli klinik veriye sahip olmadığı kabul edilebilir. Bunun nedenleri aşağıdakileri içerebilir:

- En son teknolojik gelişmelerde değişiklikler,

⁵⁰ Önerilen araçlar yayımlanmamış veriler ile de ilgili olabilir.

⁵¹ Klinik olarak ilgili ve mümkünse geçerli kılınmış.

⁵² MDR, Madde 2(12).

- PMS'den elde edilen veriler yeni riskler tanımlayabilir ya da endikasyonlar ve kontrendikasyonlar bakımından ilave açıklamalar sunabilir,
- Önceden Direktiflerin Kalite Sistemi ekleri kapsamında sertifikalandırılmış cihazlar MDR sertifikasyon başvurusundan önce örneklenmemiş olabilir ve bu nedenle klinik kanıtlar onaylanmış kuruluşun incelemesine tabi olmayabilir,
- MDR, eş değerliliğin kullanılmasının hususunda, ilgili GSPR'lere uygunluğun gösterilmesine ilişkin mevcut verilerin toplam hacmini azaltabilecek olan yeni gereklilikler getirmektedir,
- MDR klinik veriyi nelerin oluşturduğuna ilişkin daha net bir tanıma sahiptir ve bu önceden kullanılan bazı veri kaynaklarını dışarıda tutmaktadır.

Direktifler, verilerin tüm cihazlar için⁵³ piyasaya arz sonrası aşamadan toplanması gerektiğini belirtmekle birlikte, cihazlar standart bakım olarak değerlendirilirse ve güvenilirlik endişeleriyle ilişkilendirilmezse toplanan veriler uygulamada MDR kriterlerini karşılamayabilir. Amaçlandığı şekilde çalışan ve güvenilirlik endişeleri ile ilişkili olmayan ve inovasyonun olmadığı stabil, iyi bilinen teknolojilerin araştırmaya tabi olması daha düşük bir olasılıktır ve bu nedenle literatür verisi sınırlı olabilir ya da hiç olmayabilir. Bazı durumlarda, iyi bilinen teknoloji olsalar ve piyasada uzun yıllar bulunsalar dahi imalatçının, bu cihazların gelişmekte olan teknolojik gelişmeler ile ilgili olarak cihazın güvenliliği ve klinik performansının değerlendirilmesini sağlamak üzere yeni klinik veriler üretmesi için PMCF yapması gerekebilir.

İstisnai durumlarda, özellikle en son teknolojik gelişmelerde küçük değişikliklerin olduğu düşük riskli standart bakım cihazları için ve cihazın "iyi bilinen teknolojiler" cihaz grubuna ait olarak tanımlanması halinde (bu dokümanın Bölüm 1.2'si ve Ek III'üne bakınız) daha düşük seviyede klinik kanıt ilgili GSPR'lere uygunluğun doğrulanması için yeterli olarak gerekçelendirilebilir. Bu, şikâyetlerin ve olumsuz olay raporlarının sistematik olarak toplanması ve analiz edilmesine yönelik bir kalite yönetim sisteminin olması ve toplanan verilerin cihazın güvenliliği ve performansını desteklemesi koşuluyla, PMS'den elde edilen klinik veriler ile desteklenebilir.

⁵³ MDD, Ek II (3.1) bent 7, Ek IV(3), Ek V(3.1) bent 8, Ek VI(3.1) bent 8, Ek VIII(4).

Ek I – MEDDEV 2.7/1 rev.4'ün bu rehberin uygulanması için MDR kapsamında ilgili olmaya devam eden bölümleri

Klinik değerlendirme ile ilgili faaliyetlerin nasıl yürütüleceği hakkında yardımcı bilgiler içerdiğinden MEDDEV 2.7/1 rev.4'ün belirlenmiş bölümleri, MDR ile ilgili olarak kabul edilmektedir:

- 6.4. Klinik değerlendirmeyi kim yürütmelidir?
- 8. Uygun verinin tanımlanması (Aşama 1)
- 9. Uygun verinin değerlendirilmesi (Aşama 2)
- 10. Klinik verinin analizi (Aşama 3). Bu bölüm MDD'ye referanslar içerir, bunun yerine MDR gereklilikleri kullanılmalıdır.
- A3. Cihaz açıklaması – tipik içerik
- A4. Literatür kaynakları
- A5. Literatür araştırması ve literatür inceleme protokolü, ana ögeler
- A6. Klinik verinin değerlendirilmesi – yeterli klinik performans ve/veya klinik güvenilirliği göstermeye yönelik bilimsel geçerliliği olmayan çalışmalara örnekler
- A7.2. Kabul edilebilir fayda/risk profili gereklilikleri ile uygunluk değerlendirmesi
- A7.3. Performans gereklilikleri ile uygunluk değerlendirmesi
- A7.4. İstenmeyen yan etkilerin kabul edilebilirliğine yönelik gereklilikler ile uygunluk değerlendirmesi
- A10. Klinik değerlendirme raporunun yayınlanması için önerilen kontrol listesi.

Ek II – Eski (legacy) Cihazlara Yönelik Klinik Değerlendirme Planı⁵⁴

Eski (legacy) cihazlara yönelik modifiye edilmiş Klinik Değerlendirme Planı asgari aşağıdakileri içerir⁵⁵:

- İlgili klinik veriler ile desteklenmesi gereken GSPR'lerin tanımlanması,
- Cihazın kullanım amacının belirtilmesi⁵⁶,
- Belirgin endikasyonlar ve kontrendikasyonlar ile birlikte hedef grupların açık bir spesifikasyonu,
- İlgili ve belirlenmiş klinik çıktı parametreleri ile birlikte, hastalara yönelik amaçlanan klinik faydaların ayrıntılı açıklamasını,
- Alternatif tedavilerin tanımlanması, analiz edilmesi ve değerlendirilmesine yönelik bir strateji⁵⁷,
- Artık risklerin ve yan etkilerin belirlenmesine açık bir referansla birlikte klinik güvenliliğin nitel ve nicel hususlarının incelenmesi için kullanılacak yöntemlerin açıklamasını,
- Tıptaki en son gelişmeler ışığında cihazın çeşitli endikasyonlarına ve kullanım amacı veya amaçlarına yönelik fayda-risk oranının kabul edilebilirliğini belirlemek için kullanılacak parametrelerin belirleyici bir listesini ve açıklamasını,
- Farmasötiklerin, cansız hayvan veya insan dokularının kullanımı gibi, spesifik bileşenlerle ilgili fayda-risk hususlarının nasıl ele alınacağına göstergesini,
- Klinik verinin değişen tanımı ışığında ilgili mevcut tüm klinik verilerin tanımlanması, analiz edilmesi ve değerlendirilmesine yönelik bir strateji ve metodoloji,
- Eş değer bir cihazdan alınan klinik verilerin klinik değerlendirmeye dâhil edilmesi halinde eş değeri ilişkinin kanıtı,
- Cihazın karakteristikleri ve kullanım amacı bakımından uygun olacak olan gerekli klinik kanıt seviyesinin bir tanımı^{58 59 60},
- Güvenlilik ve performansın sürekliliğini ve eski (legacy) cihazlarda güvenlilik ve performans ile ilgili şikayetlerin ne ölçüde gözlemlendiğini göstermek üzere piyasaya arz sonrası gözetim verilerinin sistematik bir şekilde toplanması, özetlenmesi ve değerlendirilmesine yönelik bir strateji ve metodoloji⁶¹.

⁵⁴ MDR Ek VII, 4.11.

⁵⁵ MEDDEV 2.7/1 rev. 4 Ek A3 klinik değerlendirmeleri planlamak için ilgili olabilecek olan bilgileri listeler. İmalatçı, klinik değerlendirme planı girdilerinin; cihaz etiketi, kullanım talimatı, satış/tanıtım materyalleri ya da bildirimleri ve cihazın güncel risk yönetimi dokümanları ile uyumlu olduğundan emin olmalıdır.

⁵⁶ Eski (legacy) cihazın kullanım amaç/larının tam olarak belirlenmesi için imalatçının; etikette, kullanım talimatlarında veya cihaz için öngörülen satış/tanıtım materyalleri veya bildirimlerinde öngörülen verileri dikkate alması gerekir. Kullanım amacının tipik öğeleri MEDDEV 2.7/1 rev.4 Ek A3'te bulunabilir.

⁵⁷ MDR, Madde 61(3)(c)

⁵⁸ MDR, Madde 61(1).

⁵⁹ Önerilen klinik kanıt seviyesi; artık risklerin ve yan etkilerin belirlenmesine açık bir referansla, klinik güvenliliğin nitel ve nicel hususlarının incelenmesi için kullanılacak yöntemlerin özelliklerini dikkate almalıdır.

⁶⁰ Klinik kanıt seviyesini belirlemek için değerlendirilme altındaki cihazın faydalarını ve risklerini tanımlamak ve mevcut alternatif tedavi seçeneklerini ve cihazla ilişkili arıza modlarının klinik değerlendirmesini dikkate almak gerekir.

⁶¹ MDR, Madde 83 ve MDR Ek III.

Ek III – MDR kapsamında ilgili GSPR'lere uygunluğun doğrulanmasına yönelik önerilen klinik kanıt hiyerarşisi

Pre-klinik ve piyasaya arz sonrası klinik veri kaynakları bu dokümanın 6.2.1 ve 6.2.2 bölümlerinde tanımlanmaktadır. Ayrıca, ilgili GSPR'lere uygunluğun gösterilmesine yönelik bağlamsal, destekleyici ve açıklayıcı bilgiler sunabilecek olan klinik kanıtlara da atıf yapılmaktadır. Önerilen kanıt hiyerarşisi ve uygulanacak değerlendirmeler, aşağıdaki tabloda kabaca en güçlüden en zayıfa doğru sıralanarak (cihaza, kanıtın gerektiği GSPR'lere ve münferit veri kaynaklarının kalitesine bağlı olarak bazı varyasyonlar uygulanabilir) sunulmaktadır:

Derece	Klinik veri ve kanıt türleri	Değerlendirmeler/yorumlar
1	Tüm cihaz varyantlarını, endikasyonları, hasta popülasyonlarını, tedavi etkisi süresini vb. kapsayan yüksek kaliteli ⁶² klinik araştırma sonuçları	Bu, geniş endikasyonlu bazı iyi-bilinen teknoloji cihazlar (örn. akla gelebilecek her hasta popülasyonunda kullanılabilen Sınıf IIb eski (legacy) süturlar) için uygulanabilir veya gerekli olmayabilir
2	Bazı boşlukların (gap) olduğu yüksek kaliteli klinik araştırma sonuçları	Boşluklar; uygun bir risk değerlendirmesi, klinik güvenilirlik, performans, fayda ve cihaz iddiaları doğrultusunda diğer kanıtlar ile gerekçelendirilmeli/ele alınmalıdır. Boşlukların gerekçelendirilebileceği varsayılarak artık riskleri ele almak üzere uygun bir PMCF planı olmalıdır. Aksi takdirde, imalatçılar yeterli klinik veri elde edilene kadar cihazın kullanım amacını daraltmalıdır.
3	Kayıtlar gibi ⁶³ yüksek kaliteli klinik veri toplama sistemlerinin çıktılar	Kayıtlarda toplanan verilerin kalitesine ilişkin yeterli kanıt bulunmakta mıdır? ⁶⁴⁶⁵ Cihazlar yeterli düzeyde temsil edilmekte midir? Veri uygun bir şekilde sınıflandırılmış mıdır? Sonlanım noktaları klinik değerlendirme

⁶² Bu rehberin Bölüm 6.3'ünde tanımlanan veri değerlendirme hususlarına bakınız.

⁶³ Lütfen 2. maddede listelenen değerlendirmeler/yorumların bu çalışmalar için de geçerli olduğuna dikkat ediniz.

⁶⁴ <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170316-methodological-principles.pdf>

⁶⁵ <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-160930-principles-system-registries.pdf>

		planında tanımlanan güvenilirlik, performans ve sonlanım noktalarına uygun mudur?
4	Potansiyel metodolojik hataları olan ancak verinin nicelleştirilebilmesinin devam ettiği ve kabul edilebilirliğin gerekçelendirildiği ⁶⁶ çalışmaların çıktıları	<p>Birçok literatür kaynağı; eksik bilgi, yayın yanlılığı, gecikme yanlılığı (time lag bias) vb. kısıtlamalar nedeniyle bu kategoriye girmektedir. Bu, hakemli bilimsel literatürdeki yayınlar için de eşit şekilde geçerlidir. Ancak, hiçbir güvenilirlik ya da performans endişesinin tespit edilmemiş olduğu eski (legacy) cihazlar için uygun şekilde değerlendirilmiş ve boşlukların tanımlanarak ele alınmış olması durumunda bu kaynaklar ilgili GSPR'lere uygunluğun doğrulanmasında yeterli olabilir.</p> <p>Yüksek kaliteli anketler de bu kategoriye girebilir.</p>
<p>İyi bilinen teknoloji olmayan sınıf III eski (legacy) cihazlar ve implante edilebilir eski (legacy) cihazlar, en azından seviye 4 düzeyinde yeterli klinik veriye sahip olmalıdır. İyi bilinen teknoloji cihazları; aşağıda listelenen ilave kaynaklardan elde edilen kümülatif kanıtların değerlendirilmesi yoluyla ilgili GSPR'lere uygunluğu doğrulayabilir. Yalnızca vijilans ve şikâyetleri ele almak yeterli değildir.</p>		
5	Eş değerlilik verileri (sağlam / niceliklendirilebilir)	<p>Eş değerlilik MDR kriterlerini karşılamalıdır.</p> <p>İmalatçıların normalde piyasaya arz sonrası aşamada kendi cihazlarına ilişkin verileri toplaması beklenmektedir; bu nedenle eş değerliliği dayanak alma usulünce gerekçelendirilmeli ve uygun PMCF veya proaktif PMS ile bağlantılı olmalıdır.</p>
6	Bu dokümanın Bölüm 1.2'sinde tanımlandığı şekilde benzer cihazlardan elde edilen klinik verilerin değerlendirilmesi dâhil en son teknolojik gelişmelerin değerlendirilmesi	<p>Bu, MDR kapsamında klinik veri olarak kabul edilmez ancak iyi bilinen teknolojiler için yalnızca ilgili GSPR'lere uygunluğun doğrulanmasını destekleyici olarak düşünülebilir.</p> <p>Benzer cihazlardan elde edilen veriler; değerlendirme altındaki cihazın ve benzer cihazların "iyi bilinen teknoloji</p>

⁶⁶ Lütfen 2. maddede listelenen değerlendirmeler/yorumların bu çalışmalar için de geçerli olduğuna dikkat ediniz.

		(WET)” olarak kabul edilen cihaz grubuna ait olup olmadığını belirlemek için de önemli olabilir. WET kriterleri için bu dokümanın Bölüm 1.2’sinde bakınız. Benzer cihazlardan elde edilen veriler; örneğin, tasarımın yaygınlığını, yenilik olmamasını, jenerik cihaz grubunun bilinen güvenilirlik ve performans profilini göstermek için kullanılabilir.
7	Şikâyet ve vijilans verileri; düzenlenmiş veriler	Bu, MDR Madde 2(48) kapsamındaki klinik veri tanımına girer; ancak raporlamadaki kısıtlamalar sebebiyle genelde yüksek kaliteli veri kaynağı olarak kabul edilmez. Güvenlilik trendlerini ve performans sorunlarını tanımlamak için faydalı olabilir. Sağlam bir kalite sisteminde toplanan yüksek hacimli veriler, cihaz güvenliğini destekleyici kanıt sağlayabilir.
8	Anketlerden elde edilen veriler gibi proaktif PMS verileri	Bu, MDR Madde 2(48) kapsamındaki klinik veri tanımına girer; ancak yanlılık (bias) kaynakları ve veri toplama kalitesi ile ilişkili kısıtlamalar sebebiyle genelde yüksek kaliteli veri kaynağı olarak kabul edilmez. Güvenlilik endişelerini veya performans sorunlarını tanımlamak için faydalı olabilir.
9	Söz konusu cihaza ilişkin münferit vaka raporları	Bu, MDR Madde 2(48) kapsamındaki klinik veri tanımına girer; ancak bulguları daha geniş bir hasta popülasyonuna genelleme, yanlılık (bias) raporlama vb. hususlarda kısıtlamalar sebebiyle genelde yüksek kaliteli veri kaynağı olarak kabul edilmez. Belirli iddialar ile ilgili olarak destekleyici ve açıklayıcı bilgiler sağlayabilir.
10	Ortak spesifikasyonların cihaz güvenliliği ve performansı ile ilgili olduğu kabul edilen klinik olmayan öğelerine uygunluk	Klinik araştırma veya veri gerekliliklerini doğrudan ele alan ortak spesifikasyonlar bu hiyerarşide daha üst sırada yer alacaktır. Ortak spesifikasyonlar, mukavemet ve dayanıklılığa ilişkin mekanik test, biyolojik güvenlik, kullanılabilirlik vb. klinik olmayan kanıtlar yoluyla klinik olarak ilgili sonuçları ele alabilir.
11	Sağlık profesyonellerinin veya	Bu klinik veri değildir; ancak özellikle

	diğer son kullanıcıların ⁶⁷ dâhil olduğu simüle edilmiş kullanım / hayvan / kadavra testi	aksesuarlar veya enstrümanlar vb. için kullanılabilirlik bakımından olanlar başta olmak üzere ilgili GSPR'lere uygunluğun doğrulanmasına yönelik kanıt olarak kabul edilebilir.
12	Pre-klinik ve bench testi / standartlara ⁶² uyum	Pre-klinik ve bench testi; mukavemet ve dayanıklılığa ilişkin mekanik test, biyolojik güvenlik, kullanılabilirlik vb. klinik olmayan kanıtlar yoluyla klinik olarak ilgili sonlanım noktalarını ele alabilir.

⁶⁷ Bu, Madde 61(10)'un uygulanması durumunda ilgi çekici olabilir.