

MDCG 2022-2

In Vitro tanı tıbbi cihazları (IVD'ler) için klinik kanıtın genel ilkeleri hakkında rehber

Ocak 2022

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.

İçindekiler

| | |
|--|----|
| 1. Amaç | 3 |
| 2. Kapsam | 3 |
| 3. Giriş | 4 |
| 4. Tanımlar | 6 |
| 5. Klinik Kanıtın genel ilkeleri | 11 |
| 6. Performans Değerlendirme | 12 |
| 6.1. Performans Değerlendirme süreci | 12 |
| 6.2. Performans değerlendirmede risk yönetiminin rolü | 14 |
| 6.3. Performans Değerlendirme Planı | 17 |
| 6.4. Bilimsel geçerlilik | 19 |
| 6.5. Analitik Performans | 22 |
| 6.6. Klinik Performans | 23 |
| 6.7. Klinik performans çalışmaları | 24 |
| 6.8. Performans Değerlendirme Raporu | 26 |
| 7. Performans değerlendirmesinin sürekli güncellenmesi | 27 |
| 7.1. Piyasaya Arz Sonrası Gözetim (PMS) ve Piyasaya Arz Sonrası Performans Takibi (PMPF) | 27 |
| Ek I – Klinik kanıtın oluşturulması için metodolojik ilke | 29 |
| Ek II – Raporların güncellenmesi için gerekli sıklık | 30 |

1. Amaç

Bu doküman, klinik kanıtın genel ilkelerini ana hatlarıyla belirtir ve (AB) 2017/746 sayılı *In Vitro* Tanı Tıbbi Cihaz Tüzüğünde (IVDR) belirtildiği şekilde *in vitro* tanı tıbbi cihazları (bundan sonra IVD'ler olarak anılacaktır) için sürekli olarak gerçekleştirilen performans değerlendirme süreci hakkında rehberlik sağlar.

Bu rehber; bir IVD için destekleyici verilerin toplanması, oluşturulması ve dokümante edilmesinin piyasaya arz edilmeden veya hizmete sunulmadan önce gerçekleştirilebileceği yaklaşımı açıklamaktadır. Ayrıca bu doküman, bir IVD'nin performans değerlendirmesinin yaşam döngüsü boyunca güncellenecek olması nedeniyle, piyasaya arz sonrası performans takibi gibi piyasaya arz sonrası gözetim ile ilgili ilkeleri de ele almaktadır.

Bu dokümanın hedef kitlesi; IVD imalatçıları, araştırmacılar ve çalışma sponsorlarıdır. Bu doküman aynı zamanda imalatçılar tarafından sağlanan klinik kanıtı değerlendirirken kanun koyucuları, onaylanmış kuruluşları ve diğer paydaşları bilgilendirmeyi amaçlamaktadır.

Bu doküman, onaylanmış kuruluşlar ve imalatçılar da dâhil olmak üzere tüm ilgili aktörlerle istişare içinde üye ülke yetkili otoritelerini ve Avrupa Komisyonunu temsil eden bir uzman grubu tarafından hazırlanmıştır.

Küresel açıdan yakınlaşmayı teşvik etmek amacıyla bu doküman, Küresel Uyumlaştırma Görev Gücü rehber dokümanlarında (SG5/N7:2012 gibi) ana hatlarıyla belirtilen belirli kavramları dikkate almaktadır..¹

2. Kapsam

Bu rehber, IVDR Madde 2(2) uyarınca IVD tanımını karşılayan tüm ürünlere uygulanır:

Yalnızca ve esas olarak;

- fizyolojik veya patolojik bir sürece veya duruma ilişkin;
- konjenital fiziksel veya zihinsel bozukluğa ilişkin;
- tıbbi bir duruma veya hastalığa yatkınlığa ilişkin;
- potansiyel alıcılar için güvenlik ve uyumluluğu belirlemeye yönelik;
- tedavi cevabını veya reaksiyonlarını tahmin etmeye yönelik;
- tedavi tedbirlerini tanımlamaya veya izlemeye yönelik

hususlardan biri veya daha fazlası hakkında bilgi sağlamak amacıyla, kan ve doku bağışları da dahil olmak üzere insan vücudundan elde edilen numunelerin incelenmesinde imalatçı tarafından *in vitro* olarak kullanılması amaçlanan, gerek tek başına gerekse birlikte kullanılan, reaktif, reaktif ürün,

¹ 2012 yılı itibarıyla Uluslararası Tıbbi Cihaz Düzenleyicileri Forumu'nun (IMDRF), Küresel Uyumlaştırma Görev Gücü'nün (GHTF) çalışmalarını ve misyonunu üstlendiği belirtilmelidir.

kalibratör, kontrol materyali, kit, alet, aparat, ekipman parçası, yazılım veya sistem olan her bir tıbbi cihaz.

Numune kapları da in vitro tıbbi tanı cihazı olarak kabul edilir;

Bir IVD'ye yönelik aksesuarlar IVDR kapsamına girdiğinden, bu doküman ayrıca bu cihazlar hakkında da rehberlik sunar.

Bu doküman:

- Klinik Kanıtın Genel İlkeleri,
- Performans değerlendirme süreci,
- Performans değerlendirmede risk yönetiminin rolü,
- Performans Değerlendirme Planı (KEP),
- Bilimsel Geçerlilik, Analitik Performans ve Klinik Performans,
- Performans Değerlendirme Raporu (PER),
- Performans değerlendirmesinin sürekli olarak güncellenmesi hakkında rehberlik sağlar.

IVDR'nin Madde 1(3)'ü uyarınca, aşağıdaki ürünlerin IVD olarak kabul edilmediğini ve bundan böyle bu rehberin kapsamı dışında olacağını hatırlatmak önemlidir:

- ürünlerin karakteristikleri göz önüne alındığında, imalatçıları tarafından spesifik olarak in vitro tanısal incelemeye yönelik kullanılması amaçlanmayan genel laboratuvar kullanımına yönelik ürünler veya sadece araştırma amaçlı (RUO) ürünler;
- invaziv örnekleme ürünleri veya numune elde etmek amacıyla insan vücuduna doğrudan uygulanan ürünler;
- uluslararası sertifikalı referans malzemeleri (CRM);
- harici kalite değerlendirme programları amacıyla kullanılan materyaller.

Lütfen bu rehberin performans çalışmalarını ayrıntılı olarak detaylandırmadığını ve eş değerlik kavramını ayrıntılı olarak ele almadığını unutmayınız. Ek olarak, bu rehber Kurum içi (*in-house*) cihazlara uygulanmaz.

3. Giriş

İmalatçı, bir IVD'yi piyasaya arz etmeden veya hizmete sunmadan önce uygun uygunluk değerlendirme prosedürü/prosedürleri uyarınca IVDR'nin tüm uygulanabilir gerekliliklerine uygunluğunu göstermelidir. Bu nedenle imalatçı, IVD'nin kullanım ömrü boyunca iddia edilen performansa göre kullanım amacını gerçekleştirdiğini göstermelidir.²

IVDR'nin Madde 56 (1)'i, imalatçının, cihazın karakteristikleri ve kullanım amacı göz önüne alındığında klinik kanıt seviyesini belirlemesi ve gerekçelendirmesi gerektiğinin altını çizerek. Bu itibarla; bir IVD'nin kullanım amacının tanımlanması, genel değerlendirmenin ardındaki temel itici

² Amaçlanan kullanıcı tarafından amaçlanan ortamda (örneğin laboratuvarlar, muayenehaneler, sağlık merkezleri ve ev ortamları) belirtilen normal kullanım koşulları sırasında.

güç olarak düşünülmalıdır. Buna göre bütün kullanım amacı, kullanım talimatında (IFU) yansıtılmalı, kullanım amacı beyanında açıkça ifade edilmeli ve Ek I, 20.4.1 (c.)'de özetlenen spesifik unsurları içermelidir:

- (i) neyin tespit edildiği ve/veya ölçüldüğü;
- (ii) fonksiyonu (örn. tarama, izleme, tanı veya tanıya yardımcı olma, prognoz, tahmin, destek tanı);
- (iii) aşağıdakiler bağlamında sağlanması amaçlanan spesifik bilgiler:
 - bir fizyolojik veya patolojik durum;
 - konjenital fiziksel veya zihinsel bozukluklar;
 - bir tıbbi duruma veya hastalığa yönelik predispozisyon;
 - olası alıcılarda ilgili güvenliliğin ve uyumluluğun belirlenmesi;
 - tedavi cevabını veya reaksiyonları tahmin edilmesi;
 - terapötik tedbirlerin tanımlanması veya izlenmesi;
- (iv) otomatik olup olmadığı;
- (v) kalitatif, yarı kantitatif veya kantitatif olup olmadığı;
- (vi) gereken numunenin/numunelerin türü;
- (vii) uygulanabildiği hallerde, testin yapıldığı popülasyon; ve
- (viii) destek tanı cihazları için destek testin ilişkili olduğu tıbbi ürünün Uluslararası Mülkiyeti Haiz Olmayan İsmi (INN).

Bu bağlamda, spesifik göstergeleri olan (örn. spesifik tanı amaçlı) analitleri, çoklu klinik durumlar için ilgili olabilecek ve sonuç olarak spesifik bir tanısal göstergeden ziyade fizyolojik durumu değerlendirmesi amaçlanan analitlerden ayırt etmek amacına uygun olur. Bu gibi durumlarda kullanım amacı; örneğin inflamasyonun spesifik nedenlerini (bunlar için spesifik olarak tanısal olmadığı sürece) belirtmekten ziyade 'inflamasyonun bir göstergesi' gibi IVD'nin genel amacını uygun şekilde yansıtmak üzere şekillendirilmelidir. Analit için farklı klinik bağlamlara ilişkin ek bilgiler, IVD'nin bilimsel geçerliliğinde ele alınmalı ve IFU'nun diğer bölümlerine dâhil edilmelidir, örn. 'testin özeti ve açıklaması' bölümü.

IVDR; bir IVD'nin uygunluğuna ilişkin kanıtın; bilimsel geçerliliğin, analitik performansın ve klinik performansın gösterilmesi ve doğrulanması yoluyla oluşturulacağını ana hatlarıyla belirtmektedir. Buna ek olarak IVDR, amaçlandığı şekilde kullanıldığında IVD'nin güvenli, performanslı ve hedeflenen klinik faydayı/faydaları elde edip etmediğinin nitelikli bir değerlendirmesine imkân vermek amacıyla gerekli klinik kanıtın, yeterli miktarda ve kalitede veriye dayanması gerektiğinin altını çizmektedir. IVDR; klinik kanıtın, değerlendirme altındaki cihaza eşdeğer olduğu iddia edilen cihazlardan elde edilen verileri içerebileceğini belirtmektedir. Eşdeğerliğin ele alınması, imalatçının KYS'sinde tanımlanmalıdır (Ek IX 2.2.c). Eşdeğer cihazlardan elde edilen verilerin kullanıldığı durumlarda bir gerekçe sunulmalıdır. Risk sınıflandırmasının ihtiyaç duyulan klinik kanıt seviyesini etkileyen tek faktör olmadığının altını çizmek önemlidir. Genel bir ilke olarak, yeterli klinik kanıtla ilgili alınan kararları ve varılan sonuçları destekleyen sistematik ve açık bir veri değerlendirmesinin kullanılması yoluyla bilimsel olarak doğrulanmış sonuçlara ulaşılmalıdır.

IVDR'ye uygunluğun gösterilmesine yardımcı olmak için IVD imalatçıları, referansları Avrupa Birliği Resmi Gazetesinde yayınlanmış olan uyumlaştırılmış standartlardan veya bu standartların ilgili kısımlarından faydalanabilir. Uyumlaştırılmış standartların kullanılması tavsiye edilmesine rağmen,

bir IVD'nin IVDR'ye uygunluğunu göstermenin tek yolu bu değildir. İmalatçı, diğer yaklaşımları benimsendiğinde, gerekli güvenilirlik ve performans seviyesinin elde edildiğinden emin olmalıdır.

Uyumlaştırılmış standartların mevcut olmadığı veya mevcut uyumlaştırılmış standartların yeterli olmadığı durumlarda, Komisyon, performans değerlendirmesine ve performans çalışmalarına dair gerekliliklere ilişkin Ortak Spesifikasyonlar (CS) kabul edebilir. CS'lere (tamamen veya kısmen) uygun olarak geliştirilen IVD'lerin, CS veya bunun bölümleri tarafından kapsanan IVDR'nin gerekliliklerine uygun olduğu varsayılır. Bu nedenle, imalatçılar veya çalışma sponsorları, farklı bir çözümün benimsenmesinin eşdeğer bir güvenilirlik ve performans seviyesi sağladığı usulüne uygun olarak gerekçelendirilemediği takdirde, CS'ye uymalıdır.

Performans değerlendirmesinin, yalnızca bir IVD'nin kullanım amacını desteklemek için gereken klinik kanıtı oluşturmak için değil, aynı zamanda sürdürmek için de gerekli olan sürekli bir süreç olarak göz önüne alınması gerektiğinin altını çizmek önemlidir. Bu esasa IVDR, IVD'nin tüm yaşam döngüsü boyunca klinik kanıtın güncellendiği bir yaşam döngüsü yaklaşımının benimsenmesini gerektirir. En son teknolojik gelişmelerdeki bilimsel ilerlemeler ve iyileştirmeler, imalatçı tarafından sürekli ve proaktif piyasaya arz sonrası gözetim faaliyetlerinin bir parçası olarak düzenli bir şekilde gözden geçirilmeli ve değerlendirilmelidir. Bu nedenle imalatçılar, IVD(ler) ile ilgili tıbbi uygulamadaki bilimsel ilerlemelerin ve değişikliklerin planlı izlenmesine yönelik bir prosedür oluşturmalıdır. Bilimsel alandaki ilgili her yeni bilgi, ilerleme ve gelişim mevcut klinik kanıtın yeniden değerlendirilmesini tetiklemeli ve böylece sürekli bir performans değerlendirmesi süreci yoluyla güvenilirlik ve performans sağlamalıdır.

4. Tanımlar

Bu bölümde detaylandırılan ve bu dokümanda kullanılan tanımların IVDR'ye göre IVD'lere uygulanması amaçlanmaktadır. Aşağıda tanımlanan ve yararlı olduğu düşünülen az sayıda terim, IVDR dışındaki diğer kaynaklardan alınmıştır.

Analitik performans Bir cihazın belirli bir analiti doğru bir şekilde tespit etme veya ölçme kabiliyeti.

Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Article 2 (40)

Analitik hassasiyet Yöntemin, hedef belirtecin/analitin iki yakın konsantrasyonunu ayırt etme kabiliyeti.

Kaynak: Birkaç kaynaktan yineleme

Analitik spesifiklik Bir analiz; örneğin diğer analit/belirteç, matris, girişim yapan maddeler/organizmalar veya çapraz reaktif türlerin/ajanların mevcut olduğu bir numunede belirli bir hedef ölçüleni belirleme (ölçme) yeteneği.

Kaynak: Birkaç kaynaktan yineleme

Sertifikalı Referans Materyal/ Standard Referans Materyal Bir sertifikanın eşlik ettiği bir veya daha fazla özellik değeri, özellik değerinin ifade edildiği ve belirtilen bir güven seviyesinde bir belirsizliğin her bir belgelendirilmiş değere eşlik ettiği birimin doğru bir şekilde gerçekleştirilmesine kadar izlenebilirliğini tesis eden bir prosedür tarafından sertifikalandırılan referans materyal.

Kaynak: DSÖ TGS-8 tanımı: DSÖ ön yeterlilik için in vitro tanı tıbbi cihazları için kalite kontrolü

Sertifikalı referans yöntemler Kullanım amacına yönelik uygun doğruluk ve kesinlik göstermek için sertifikalanmış ve yetkili bir kuruluş tarafından resmen referans yöntem olarak tanımlanmış ölçüm yöntemi.

Kaynak: DSÖ TGS-8 tanımı: WHO ön yeterlilik için in vitro tanı tıbbi cihazları için kalite kontrolü

Klinik Fayda Bir cihazın, tarama, izleme, tanı veya tanıya yardımcı olma gibi kendi fonksiyonuna ilişkin olumlu etkisi ya da hasta yönetimi veya kamu sağlığı üzerindeki olumlu etkisi.

Not: İn vitro tanı tıbbi cihazları için klinik fayda kavramının, farmasötikler veya terapötik tıbbi cihazlar söz konusu olduğunda uygulananlardan temel olarak farklı olduğu kabul edilmelidir. Çünkü in vitro tanı tıbbi cihazlarının faydası; hastanın nihai klinik sonucu mevcut olabilecek diğer tanı ve/veya tedavi seçeneklerine bağlı olduğundan uygun olduğu hallerde diğer tanı seçenekleri ve teknolojilerinin kullanımı vasıtasıyla elde edilen tıbbi bilgilere karşı değerlendirilen, hasta hakkında doğru tıbbi bilginin sağlanmasında yatar.

Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde2 (37) ve gerekçe 64

Klinik kanıt İmalatçının belirlediği amaç kapsamında kullanıldığında, cihazın güvenliliğine ve amaçlanan klinik faydasına/faydalarına yönelik nitelikli bir değerlendirmeye imkân tanımak üzere cihaza ilişkin yeterli miktarda ve kalitede klinik veriler ve performans değerlendirme sonuçları.

Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (36)

Klinik performans Bir cihazın, hedef popülasyona ve öngörülen kullanıcıya göre, belirli bir klinik durumla veya fizyolojik ya da patolojik süreç veya durumla ilişkilendirilen sonuç verme kabiliyeti.

Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (41)

| | |
|---|---|
| Performans çalışmasına yönelik cihaz | <p>İmalatçı tarafından, performans çalışmasında kullanılması amaçlanan cihaz.</p> <p>Herhangi bir tıbbi amacı olmadan, araştırma amaçlı kullanılması planlanan bir cihaz, performans çalışmasına yönelik cihaz olarak kabul edilmez.</p> <p>Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (45)</p> |
| Tanısal duyarlılık | <p>Bir cihazın, belirli bir hastalık veya durumla ilişkili bir hedef belirtecin (marker) varlığını belirleyebilme kabiliyeti.</p> <p>Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (50)</p> |
| Tanısal seçicilik | <p>Bir cihazın, belirli bir hastalık veya durumla ilişkili bir hedef belirtecin yokluğunu saptayabilme kabiliyeti.</p> <p>Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (49)</p> |
| Yanlış negatif | <p>Cihazın; analiz altındaki koşul, nitelik veya özellik için test edilen numunenin negatif olduğunu yanlış bir şekilde belirttiği sonuç.</p> |
| Yanlış pozitif | <p>Cihazın; analiz altındaki koşul, nitelik veya özellik için test edilen numunenin pozitif olduğunu yanlış bir şekilde belirttiği sonuç.</p> |
| Kullanılabilirlik mühendisliği | <p>Yeterli kullanılabilirliği gerçekleştirmek amacıyla insan davranışı, kabiliyetler, sınırlamalar ve diğer karakteristikler hakkındaki bilgilerin bir IVD tıbbi cihazının (yazılım dâhil) tasarımına ve bu cihazla etkileşimlere uygulanması.</p> <p>Kaynak: IEC 62366'den değiştirilmiştir.</p> |
| Araştırmacı | <p>Bir performans çalışmasının yürütüldüğü yerde performans çalışmasının yürütülmesinden sorumlu olan kişi.</p> <p>Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (48)</p> |
| Olabilirlik oranı | <p>Hedef klinik duruma veya fizyolojik duruma sahip bir kişide meydana gelen belirli bir sonucun olabilirliğinin, söz konusu klinik duruma veya fizyolojik duruma sahip olmayan bir kişide meydana gelen aynı sonucun olabilirliğine oranı.</p> <p>Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (54)</p> |
| Doğrusallık | <p>Numunedeki ölçülenin değeri ile doğru orantılı olan ölçülen nicel değerleri sağlama yeteneği.</p> <p>Kaynak: ISO 18113-1</p> |

| | |
|-----------------------------------|--|
| Ölçüm aralığı (kapsam) | <p>Belirli bir ölçüm aleti veya ölçüm sistemi tarafından belirli koşullar altında, belirtilen aletsel ölçüm belirsizliği ile ölçülebilen, aynı türden niceliklerin bir dizi değeri.</p> <p>Kaynak: Uluslararası metroloji sözlüğü – Temel ve genel kavramlar ve ilgili terimler (VIM) 3. baskı</p> |
| Tahmini negatif değer | <p>Bir cihazın, belirli bir popülasyondaki belirli bir özellik için, doğru negatif sonuçları yanlış negatif sonuçlardan ayırabilme kabiliyeti.</p> <p>Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (53)</p> |
| Performans değerlendirme | <p>Bir cihazın bilimsel geçerliliğinin, analitik performansının ve uygulanabildiği hallerde klinik performansının belirlenmesi veya doğrulanması için verilerin değerlendirilmesi ve analiz edilmesi.</p> <p>Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (44)</p> |
| Bir cihazın performansı | <p>Bir cihazın, imalatçı tarafından beyan edilen kullanım amacını gerçekleştirme kabiliyeti. Cihaz performansı, beyan edilen kullanım amacını destekleyen analitik ve gerektiğinde klinik performanstan oluşur.</p> <p>Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (39)</p> |
| Performans çalışması | <p>Bir cihazın analitik ya da klinik performansını belirlemek veya teyit etmek için yürütülen çalışma.</p> <p>Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (42)</p> |
| Performans çalışması planı | <p>Bir performans çalışmasının gerekçesini, amaçlarını, tasarımını, metodolojisini, izlenmesini, istatistiksel değerlendirmesini, organizasyonunu ve yürütülmesini açıklayan doküman.</p> <p>Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (43)</p> |
| Tahmini pozitif değer | <p>Bir cihazın, belirli bir popülasyondaki belirli bir özellik için, doğru pozitif sonuçları yanlış pozitif sonuçlardan ayırabilme kabiliyeti.</p> <p>Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (52)</p> |
| Tahmini (prediktif) değer | <p>Cihazın tanı testine pozitif sonuç veren bir kişinin, araştırılan sağlık durumunda olması olasılığı ya da negatif sonuç veren bir kişinin, araştırılan sağlık durumunda olmaması olasılığı.</p> <p>Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (51)</p> |
| Risk | <p>Zararın oluşma olasılığı ile şiddetinin kombinasyonu.</p> <p>Kaynak: Madde 2(16) IVDR</p> |
| Tutarlılık | <p>Bir analitik prosedürün tutarlılığı, bir analitik prosedürün yöntem parametrelerindeki küçük ama kasıtlı değişikliklerden etkilenmeden kalma</p> |

kapasitesi anlamına gelir ve normal kullanım sırasında analitik prosedürün güvenilirliğinin bir göstergesini temin eder.

Kaynak: ICH Q2(R1)– Analitik prosedürlerin validasyonu

Analitin bilimsel geçerliliği

Bir analitin bir klinik veya fizyolojik durumla ilişkilendirilmesi.

Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 2 (38)

Numune

Bütünün karakterini belirlemek için bir veya daha fazla miktar veya özelliğin incelenmesi, çalışılması veya analizi için bir bireyden alınan vücut sıvısının veya dokusunun ayrılmış bir parçasıdır. Bu aynı zamanda saç, uzamış tırnak parçası, salgılar veya cilt yüzeyinden bir örnek gibi diğer malzemeleri de içerir.

Kaynak: MDCG IVD Sınıflandırma rehberi

En son teknolojik gelişme

Bilim, teknoloji ve deneyimin ilgili konsolide bulgularına dayalı olarak ürün, süreç ve hasta yönetimine ilişkin mevcut teknik kabiliyetin ve/veya kabul edilen klinik uygulamanın gelişmiş aşaması.

Not: En son teknolojik gelişme, teknoloji ve tıp alanında hâlihazırda ve genel anlamda iyi uygulama olarak kabul edilenleri içerir. En son teknolojik gelişme, mutlaka teknolojik olarak en gelişmiş çözümü ima etmez. Burada açıklanan en son teknolojik gelişme, bazen "genel olarak kabul edilen en son teknolojik gelişme" olarak anılır.

Kaynak: IMDRF/GRRP WG/N47 FINAL:2018'den değiştirilmiştir

Güvenlilik ve Performans Özeti (SSP)

Madde 29, imalatçıların validasyon için onaylanmış kuruluşlara sağlaması ve EUDAMED veri tabanındaki "Güvenlilik ve performansın özeti"nde kamuya açık hale getirmesi gereken performans değerlendirmesine ve ilgili sonuçlara ilişkin veriler de dâhil olmak üzere bilgileri belirtir.

Kaynak: AB 2017/746 (IVDR), Madde 29

Metrolojik izlenebilirlik

Her biri ölçüm belirsizliğine katkıda bulunan, dokümente edilmiş kesintisiz bir kalibrasyon zinciri aracılığıyla sonucun bir referansla ilişkilendirilebildiği bir ölçüm sonucunun özelliği. Metrolojik izlenebilirlik zinciri, bir ölçüm sonucunu bir referansla ilişkilendirmek için kullanılan bir dizi ölçüm standardı ve kalibrasyonudur.

Kaynak: Uluslararası metroloji sözlüğü – Temel ve genel kavramlar ve ilgili terimler (VIM) 3. baskı

| | |
|-------------------------------|---|
| Doğru negatif | Cihazın; analiz altındaki koşul, nitelik veya özellik için test edilen numunenin negatif olduğunu doğru bir şekilde belirttiği sonuç. |
| Doğru pozitif | Cihazın; analiz altındaki koşul, nitelik veya özellik için test edilen numunenin pozitif olduğunu doğru bir şekilde belirttiği sonuç. |
| Kullanılabilirlik | <p>Kullanımı kolaylaştıran ve böylece amaçlanan kullanım ortamında etkinlik, verimlilik ve kullanıcı memnuniyetini oluşturan kullanıcı ara yüzünün karakteristiği.</p> <p>Giriş için not 1: Etkinlik, verimlilik ve kullanıcı memnuniyeti dâhil, kullanılabilirliğin tüm yönleri, güvenliliği artırabilir veya azaltabilir.</p> <p>Kaynak: IEC 62366:2015</p> |
| DSÖ | DSÖ, tanı ve tarama analizlerinin kalibrasyonu ve validasyonuna yönelik uluslararası standart sağlamıştır. |
| Uluslararası Standardı | |
| Kullanım ortamı | <p>Kullanıcıların IVD'lerle etkileşimde bulunduğu gerçek koşullar ve ayarlar (örn, kişisel testler).</p> <p>Kaynak: 62366-1:2015'ten değiştirilmiştir.</p> |

5. Klinik Kanıtın genel ilkeleri

IVD'ler için klinik kanıt, performans değerlendirmenin bir sonucu olarak verilerin toplanması yoluyla oluşturulur. Performans değerlendirme, madde 2 (44) uyarınca bir IVD'nin bilimsel geçerliliğini, analitik performansını ve uygulanabildiği hallerde, klinik performansını belirlemek ve doğrulamak için verilerin değerlendirilmesini ve analiz edilmesini kapsar. Farklı kaynaklardan elde edilen verilerin toplanması ve değerlendirilmesi dâhil olmak üzere performans değerlendirmesinin her adımında klinik uzmanlık ve muhakeme gereklidir. Kullanım amacıyla belirtilen her endikasyon ve iddia edilen klinik fayda değerlendirilmeli ve uygun destekleyici klinik kanıtlara sahip olmalıdır.

IVDR Madde 2 (37)'de tanımlandığı üzere klinik fayda; bir cihazın tarama, izleme, tanı veya tanıya yardımcı olma gibi kendi fonksiyonuna ilişkin olumlu etkisidir ya da hasta yönetimi veya kamu sağlığı üzerindeki olumlu etkisidir. IVDR gerekçe (64) de ayrıca, IVD'ler için klinik fayda kavramının, farmasötikler veya terapötik tıbbi cihazlar söz konusu olduğunda uygulananlardan temel olarak farklı olduğunu açıklar, çünkü IVD'lerin faydası, hastanın nihai klinik sonucu mevcut olabilecek diğer tanı ve/veya tedavi seçeneklerine bağlı olduğundan uygun olduğu hallerde diğer tanı seçenekleri ve teknolojilerinin kullanımı vasıtasıyla elde edilen tıbbi bilgilere karşı değerlendirilen, hasta hakkında doğru tıbbi bilginin sağlanmasında yatmaktadır.

Sağlık hizmeti kararlarının önemli bir yüzdesi IVD'ler tarafından sağlanan bilgilere dayandığından, IVD'lerden elde edilen sonuçlar, hasta tanısını, yönetimini, tedavisini ve genel klinik çıktıları önemli

ölçüde etkileyebilir. Bu nedenle bir IVD'nin klinik kanıtı, tanımlanan klinik faydanın elde edildiğini ve IVD'nin güvenli olduğunu ve Ek I'de belirtilen uygulanabilir genel güvenilirlik ve performans gereklilikleri (GSPR'ler) ile uyumlu olduğunu göstermelidir. Klinik kanıt; cihazın kullanımıyla ilişkili hastalara, kullanıcılara veya diğer kişilere yönelik artık riskleri ele alırken, aynı zamanda imalatçı tarafından belirtilen şekilde IVD'nin kullanım amacını ve performansını da desteklemelidir. Aksesuarlar IVDR kapsamına girdiğinden dolayı, bir veya birkaç IVD ile birlikte kullanılan bir aksesuar için klinik kanıt oluşturulması, söz konusu ilgili IVD(ler) ile birlikte gerçekleştirilebilir. Klinik kanıt seviyesini belirlemek ve gerekçelendirmek için destekleyici verilerin miktarı ve kalitesi değerlendirilmelidir. Kanıta dayalı tıp ilkelerine göre, anlamlı sonuçlar çıkarmak üzere verilerin gücü, tutarlılığı ve kalitesi göz önünde bulundurularak kanıtın bütünü değerlendirilmelidir. Bütün olarak değerlendirildiğinde, IVD'nin klinik faydası her zaman genel artık riskten daha ağır basmalıdır.

Bir cihazın "yaşam döngüsü yaklaşımının" bir parçası olarak, klinik kanıtın oluşturulması ve değerlendirilmesinin, cihazın kullanım ömrü boyunca sürekli bir süreç olarak kalması son derece önemlidir. İmalatçı tarafından kabul edilecek genel metodolojik ilkeler IVDR Ek XIII 1.2'de listelenmiştir ve bu rehber dokümanın Ek I'inde daha ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

6. Performans Değerlendirme

6.1. Performans Değerlendirme süreci

Performans Değerlendirme, kalite yönetim sisteminin bir parçası olan ve yapılandırılmış, şeffaf, yinelenmeli ve sürekli bir süreçtir ve bir IVD'nin yaşam döngüsü boyunca yürütülür. Genel performans değerlendirme ilkeleri IVDR Madde 56 ve Ek XIII, Kısım A, 1'de belirtilmiştir ve aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. Planlama: bir performans değerlendirme planının (PEP) oluşturulması ve sürdürülmesi; cihazın karakteristiklerine, kullanım amacına vb. dayalı olarak gerekli klinik kanıt oluşturmak için yaklaşımın ve adımların belirlenmesi;
2. Veri Oluşturulması:
 - İlgili GSPR'lere ve kullanım amacına uygunluğu göstermeye yönelik uygunluğu ve ilgisi açısından mevcut verilerin belirlenmesi ve değerlendirilmesi;
 - Uygunluğu göstermek için ilave bilimsel geçerlilik, analitik performans veya klinik performans verilerinin gerekli olup olmadığının belirlenmesi ve verilerde bulunan her bir ele alınmamış sorun veya boşluğun tanımlanması;
 - Gereken bilimsel geçerlilik, analitik performans ve klinik performans verilerinin oluşturulması (örn. boşlukları ele almak için);
3. Analiz, sonuçlar ve dokümantasyon: bilimsel geçerliliğin, analitik performans verilerinin ve klinik performans verilerinin analizi ve dokümantasyonu. Performans değerlendirme

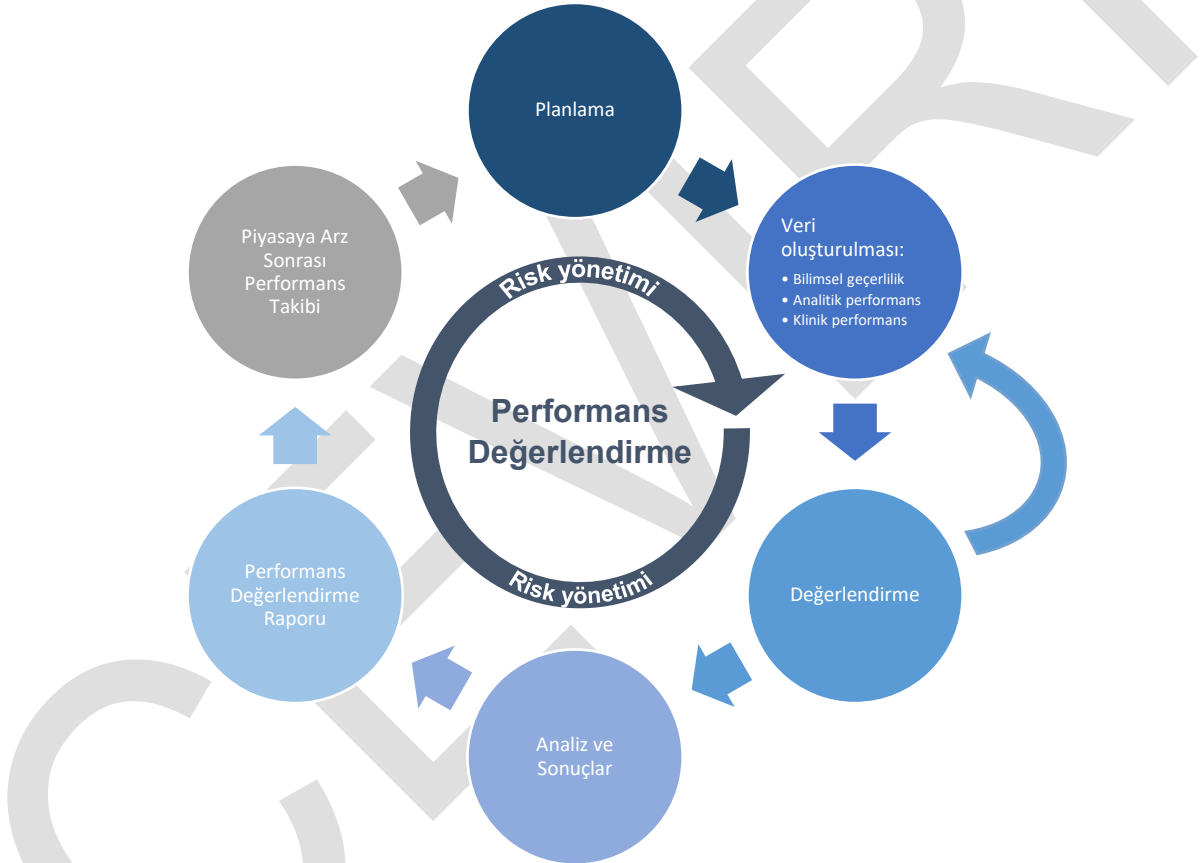
(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

raporunda (PER) değerlendirmeler ve sonuç çıkarma; güvenlik ve performans özetinin hazırlanması (Sınıf C ve D için)³.

4. Sürekli izleme ve güncellemeler: İmalatçının Piyasaya Arz Sonrası Performans Takibi (PMPF) raporunun uygulanmasından elde edilen verileri de dikkate alarak IVD'nin yaşam döngüsü boyunca ve en son teknolojik gelişmenin sürekli değerlendirilmesi vasıtasıyla performans değerlendirme raporunun, güvenlik ve performans özetinin (Sınıf C ve D için) ve diğer ilgili dokümantasyonun (örn.n Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporunu (PSUR)) güncellenmesi.

Bu yaklaşım Şekil 1'de gösterilmektedir.

Şekil 1. Performans Değerlendirme sürecine genel bakış



Bir IVD'nin performans değerlendirmesi, en son teknolojik gelişmeler ışığında fayda-risk oranını dikkate almalıdır. Performans değerlendirmenin üç temel direği şu şekilde özetlenebilir:

³ IVDR Madde 29

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- **Bilimsel geçerlilik:** IVD tarafından belirlenecek analit veya belirtecin hedeflenen fizyolojik durum veya klinik durumla ne ölçüde ilişkili olduğu⁴
- **Analitik performans:** IVD'nin belirli bir analiti doğru bir şekilde tespit etme veya ölçme kabiliyetinin gösterilmesi⁵
- **Klinik performans:** hedef popülasyon ve hedeflenen kullanıcıya göre bir IVD'nin belirli bir klinik durumla veya fizyolojik/patolojik bir süreç ya da durumla ilişkili sonuçlar verme kabiliyetinin gösterilmesi.

Performans değerlendirmesini planlarken, uygulanabilir gerekliliklere ve yöntemlere uygunluğu gösteren yaklaşımlar çeşitlilik gösterebilir. Ortak spesifikasyonların (CS) yayımlandığı cihazlar için klinik kanıt gerekliliklerinin yönleri açıkça tanımlanmıştır. Bazı cihazların ilgili mevcut standartları, rehberleri (örn. DSÖ uluslararası standartları, en iyi uygulama dokümanları) ve/veya sertifikalı referans materyalleri veya referans ölçüm prosedürleri olabilir. Bunların kullanılabilirliği, PEP'i (bkz. bölüm 6.3) tasarlarken imalatçılara yardımcı olabilir ve uygunluğu göstermek üzere yeterli klinik kanıt oluşturmak için gerekli olan çalışmalarda kullanılabilir.

Tipik olarak CS veya sertifikalı referans materyalleri bulunmayan cihazlar için, gerekli klinik kanıt oluşturmaya yönelik planlama aktiviteleri daha zorlu olabilir. Bu tür durumlarda imalatçılar, klinik kanıtın, cihazın amaçlanan kullanım ortamındaki kullanım amacını desteklemek için yeterli olması gerektiğini unutmamalıdır. Karşılaştırmalı yöntemlerin olmadığı durumlarda, uygun olduğu gösterilirse, diğer iyi dokümanede edilmiş yöntemler ile veya bileşik referans standart ile karşılaştırma gibi farklı yaklaşımlar kullanılabilir. Klinik kanıtın derinliği ve kapsamı, cihazın ve en son teknolojik gelişmenin yapısal riskleri de dâhil hususları da hesaba katmalıdır. PEP'i ve yeterli klinik kanıt oluşturmak için gerekli olan çalışmaları tasarlarken, bölüm 6.8'de listelenen kavramlar üzerine derinlemesine düşünmek değerli olabilir.

Örneğin, yeni kullanım amaçlarına, yeni analitlere, yeni hedef popülasyonlara sahip olan veya yeni teknolojilere veya teknik süreçlere dayanan cihazlar, yeniliklerinden dolayı büyük miktarda mevcut kanıta sahip olmayabilir. Yeni yönleri desteklemek için mevcut kanıtların ve mevcut klinik uygulamaların bulunabilirliği, PEP'i ve yeterli klinik kanıt oluşturmak için gerekli olan çalışmaları tasarlarken önemli bir husus olmalıdır.

6.2. Performans değerlendirmede risk yönetiminin rolü

Risk yönetim sistemi, performans değerlendirme, performans çalışmaları ve piyasaya arz sonrası performans takibinin/takiplerinin bir parçası olarak ele alınacak klinik riskler göz önünde bulundurularak, IVD'nin performans değerlendirme süreciyle dikkatli bir şekilde uyumlu hale getirilmeli ve bu süreç içinde yansıtılmalıdır.

⁴ IVD tıbbi cihaz yazılımı söz konusu olduğunda, analit veya belirteç iddia edilen kullanım amacının bir klinik durum veya fizyolojik durum ile ilişkisi olarak anlaşılmalıdır.

⁵ IVD yazılımı söz konusu olduğunda ve genel olarak konuşulması gerekirse, amaçlanan çıktıyı doğru, güvenilir ve kesin olarak üretir.

Vakaların çoğunda , doğası gereği IVD'lerin kusurları doğrudan fiziksel yaralanmalara veya insanların sağlığına zarar vermemektedir. Bu cihazlar zarar verseler bile, doğrudan zarar vermek yerine dolaylı zarara yol açabilir.

Riskleri mümkün olduğunca ortadan kaldırmaya veya azaltmaya yönelik gereklilikler, tıp alanında genel olarak kabul edilen en son teknolojik gelişmeler dikkate alınarak yerine getirilmelidir. IVD'ler için riskler; genellikle yetersiz tasarım özellikleri, olgunlaşmamış teknoloji veya kullanılabilirlik, imalattaki kusurlar, kasıtsız yanlış kullanım, IVD'nin uygunsuz saklanması veya bakımının yanı sıra muayene sonuçlarına göre sağlık profesyoneli veya meslekten olmayan kullanıcının tıbbi kararları gibi çeşitli faktörleri içerebilen bir dizi olaydan ortaya çıkar.

Olaylar zinciri tehlikeli durumlara yol açabilir, örn. yanlış bir muayene sonucunun raporlanması gibi. Cihazın verdiği sonuca göre alınan tıbbi bir karar sonucunda, yürütülen veya yürütülme-yen faaliyet, en kötü durumlarda hastalara ciddi zararlar verilmesine sebep olabilir. Hastalara verilen zarara ek olarak kullanıcıların (örn. bakım personeli, hastalar); kimyasal, elektronik, elektromanyetik, mekanik (kapsamlı olmayan) maruziyetleri dikkate alınmalıdır.

Bu nedenle, risk analizi daima IVD'nin klinik kullanımını ve tıbbi amacını yansıtmalıdır. Zarara yol açan olaylar dizisi hakkında daha fazla örnek için Tablo 1'e bakınız.

Tablo 1. Zarara yol açan olaylar dizisine örnekler. Zararın meydana gelme olasılığı, meydana gelen tehlikeli durumun olasılığı ile zarara yol açan tehlikeli durumun olasılığının birleşimi olabilir. Zararın şiddeti genellikle cihazın kullanım amacına bağlıdır.

| Zararın Meydana Gelme Olasılığı x Şiddet | | | | |
|---|---|--|--|--|
| Tehlikeli Durumun Olasılığı | | | Zararın Olasılığı | |
| İmalatçı risk kontrol tedbirleri | | | Klinik risk kontrol tedbirleri | |
| Olay / Kusur | Tehlike | Tehlike durumu | Tehlikeli duruma katkıda bulunan veya hafifleten klinik olaylar | Zarar ve Şiddet |
| Kötü örnekleme, reaktifin stabilitesinin bozulmuş olması vb. | Yanlış negatif sonuç/Çok düşük sonuç/Yanlış sonuç | Sağlık profesyoneli/ meslekten olmayan kişinin yanlış bir sonuç alması | Asemptomatik Klinik belirti ve semptomlar bağlamında dikkate alınan/alınmayan sonuç İlgili tıbbi üründen fayda sağlaması muhtemel tanımlanmamış hastalar Doğru olarak kabul edilen sonuç Tedavi edilen/ Tedavi edilmeyen | Ölüm |
| | | | | Hayatı tehdit eden hastalık veya yaralanma |
| | | | | Vücut yapısında veya fonksiyonunda kalıcı olarak bozulma |
| | | | | Hastaneye yatma veya hastanede yatış süresinde uzama |
| Uygun olmayan tıbbi tedavi | | | | |
| Kasıtlı olmayan hastalık veya yaralanma veya advers klinik belirtiler | | | | |
| İlave tıbbi tedaviye veya tedaviye yol açmayan küçük zararlar, küçük rahatsızlıklar | | | | |

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2022-2

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

| | | | | |
|---|--|--|---|--|
| Çapraz reaksiyon, çok yüksek miktarda dağılan numune vb. | Yanlış pozitif sonuç/Çok yüksek sonuç/Yanlış sonuç | Sağlık profesyonelinin / meslekten olmayan kişinin yanlış bir sonuç alması | Aseptomatik klinik belirti ve semptomlar bağlamında dikkate alınan/alınmayan sonuç | Ölüm |
| | | | İlgili tıbbi ürünle tedavi sonucunda ciddi advers reaksiyon riskinde artış olması muhtemel tanımlanmamış hastalar | Hayatı tehdit eden hastalık veya yaralanma Vücut yapısında veya fonksiyonunda kalıcı bozulma |
| | | | Doğru olarak kabul edilen sonuç | Hastaneye yatma veya hastanede yatış süresinde uzama |
| | | | Tedavi edilmeyen | Uygun olmayan tıbbi tedavi Kasıtlı olmayan hastalık veya yaralanma veya advers klinik belirtiler |
| Kalite kontrol(ler)de bozulma, sonucun kabul edilemez olması, vb. | Gecikmiş sonuç | Sağlık profesyonelinin zamanında sonuç almaması | Acil durumda kullanım, Yedekleme yönteminin/analizinin/aracının/bileşenin kullanımda olmaması | Ölüm |
| | | | Aseptomatik Tıbbi müdahalenin gecikmesi | Hayatı tehdit eden hastalık veya yaralanma Vücut yapısında veya fonksiyonunda kalıcı bozulma |
| | | | | Hastaneye yatma veya hastanede yatış süresinde uzama |
| | | | | Uygun olmayan tıbbi tedavi Kasıtlı olmayan hastalık veya yaralanma veya advers klinik belirtiler |
| Barkod okuma hatası, kitte eksik bir bileşen olması, vb. | Sonuç yok | Sağlık profesyonelinin / meslekten olmayan kişinin hiç sonuç almaması | Acil durumda kullanım, Yedekleme yönteminin/analizinin /aracının kullanımda olmaması | Ölüm |
| | | | Aseptomatik Tıbbi müdahalenin gecikmesi | Hayatı tehdit eden hastalık veya yaralanma Vücut yapısında veya fonksiyonunda kalıcı bozulma |
| | | | | Hastaneye yatma veya hastanede yatış süresinde uzama |
| | | | | Uygun olmayan tıbbi tedavi Kasıtlı olmayan hastalık veya yaralanma veya advers klinik belirtiler |
| | | | Ek tedaviye veya tıbbi tedaviye yol açmayan küçük zararlar, küçük rahatsızlıklar | |

| | | | | |
|---|---|--|--|---|
| Test çizgisi rengi/bakteri üreme sonucu yorumunun açık olmaması vb. | açık olmayan sonuç | Sağlık profesyonelinin / meslekten olmayan kişinin açık olmayan bir sonuç alması / zamanında sonuç almaması | Asemptomatik klinik işaretler ve semptomlar bağlamında düşünülme(me)si | Uygun olmayan tıbbi tedavi, Kasıtlı olmayan hastalık veya yaralanma veya advers klinik belirtiler |
| | | | Doğru olarak kabul edilen sonuç kabul edilmeyensi sonuç tedavi edilen/Tedavi edilmeyen | Ek tedaviye veya tıbbi tedaviye yol açmayan küçük zararlar, küçük rahatsızlıklar |
| Mekanik, Elektronik, Elektromanyetik, Kimyasal kusur, vb. | Elektrik çarpması, ağrı, kanamalı sıyrık, göz hasarı, rahatsızlık | Sağlık profesyonelinin /bakım görevlisinin/ meslekten olmayan kişinin cihazı kullanırken kendine zarar vermesi | | Ölüm |
| | | | | Hayatı tehdit eden hastalık veya yaralanma |
| | | | | Vücut yapısında veya fonksiyonunda kalıcı bozulma |
| | | | | Hastaneye yatma veya hastanede yatış süresinde uzama |
| | | | | Uygun olmayan tıbbi tedavi Kasıtlı olmayan hastalık veya yaralanma veya advers klinik belirtiler |
| | İlave tedaviye veya tıbbi tedaviye yol açmayan küçük zararlar, küçük rahatsızlıklar | | | |

İmalatçının risk yönetim sistemi, karar vermeyi desteklemek amacıyla bilimsel ve pratik bir yaklaşım tanımlamalıdır. Bilinen ve öngörülebilir tüm riskler ve her bir istenmeyen etki, en aza indirilmeli ve normal kullanım koşulları sırasında cihazın amaçlanan performansından kaynaklanan hastalara ve/veya kullanıcıya yönelik değerlendirilen potansiyel faydalarla karşılaştırıldığında kabul edilebilir olmalıdır.

Riskler ve risk kontrol tedbirleri, güncel yaşam döngüsü yaklaşımı doğrultusunda cihaza yönelik performans değerlendirme sürecinde yansıtılmalıdır. Örneğin, yeni riskler tanımlandığında veya değişiklikler uygulandığında, cihazın kullanımını desteklemek için gereken klinik kanıt üzerindeki etki dikkate alınmalıdır.

6.3. Performans Değerlendirme Planı

Yukarıda vurgulandığı üzere, performans değerlendirmesi PEP'in oluşturulmasıyla başlar. PEP, gerekli klinik kanıt oluşturmak amacıyla, cihazın belirli karakteristiklerini, performansını, uygulanacak süreci ve kriterleri açıkça belirtmelidir.

İmalatçılar PEP'i tasarlarken, cihazın güvenlik ve performans gereklilikleri ışığında aşağıdaki (kapsamlı olmayan) faktörleri göz önünde bulundurmalıdır:

- kullanım amacı (örneğin, saptanması, tanımlanması veya ayırt edilmesi amaçlanan ilgili spesifik bozukluk, durum veya risk faktörü dâhil),
- inovasyonun yeniliği ve derecesi,
- analitin bilimsel geçerliliği,
- yöntemlerin özellikleri,
- analiz teknolojisi,
- en son teknolojik gelişme,
- hasta için risk (örn. bir IVD'den kaynaklanan yanlış veya gecikmiş bir sonuç nedeniyle),
- hedef kullanıcı(lar),
- hastalık durumu/durumları,
- cihaz sınıflandırması,
- araştırma konusu popülasyonunun değişkenlik derecesi,
- klinik durumun yaygınlığı,
- sertifikalı referans materyallerinin veya sertifikalı referans yöntemlerinin varlığı,
- hedef popülasyon,
- numunelerin, reaktiflerin vb. stabilitesi
- CS'nin mevcudiyeti.

PEP'e ilişkin gereklilikler, IVDR Ek XIII'de düzenlenmiştir.

İmalatçı bir performans değerlendirme planlamalı, bunu sürekli olarak yürütmeli, dokümante etmeli ve imalatçının PMPF'sinden elde edilen verilerle performans değerlendirme planını (IVDR Ek XIII Kısım A 1 uyarınca) ve performans değerlendirme raporunu (IVDR Ek XIII Kısım B 6 uyarınca) oluşturmalı ve güncellemelidir. Uygulanabilir GSPR'lerin tanımlanması ve spesifikasyonu, PEP içinde açıkça belirtilmelidir.

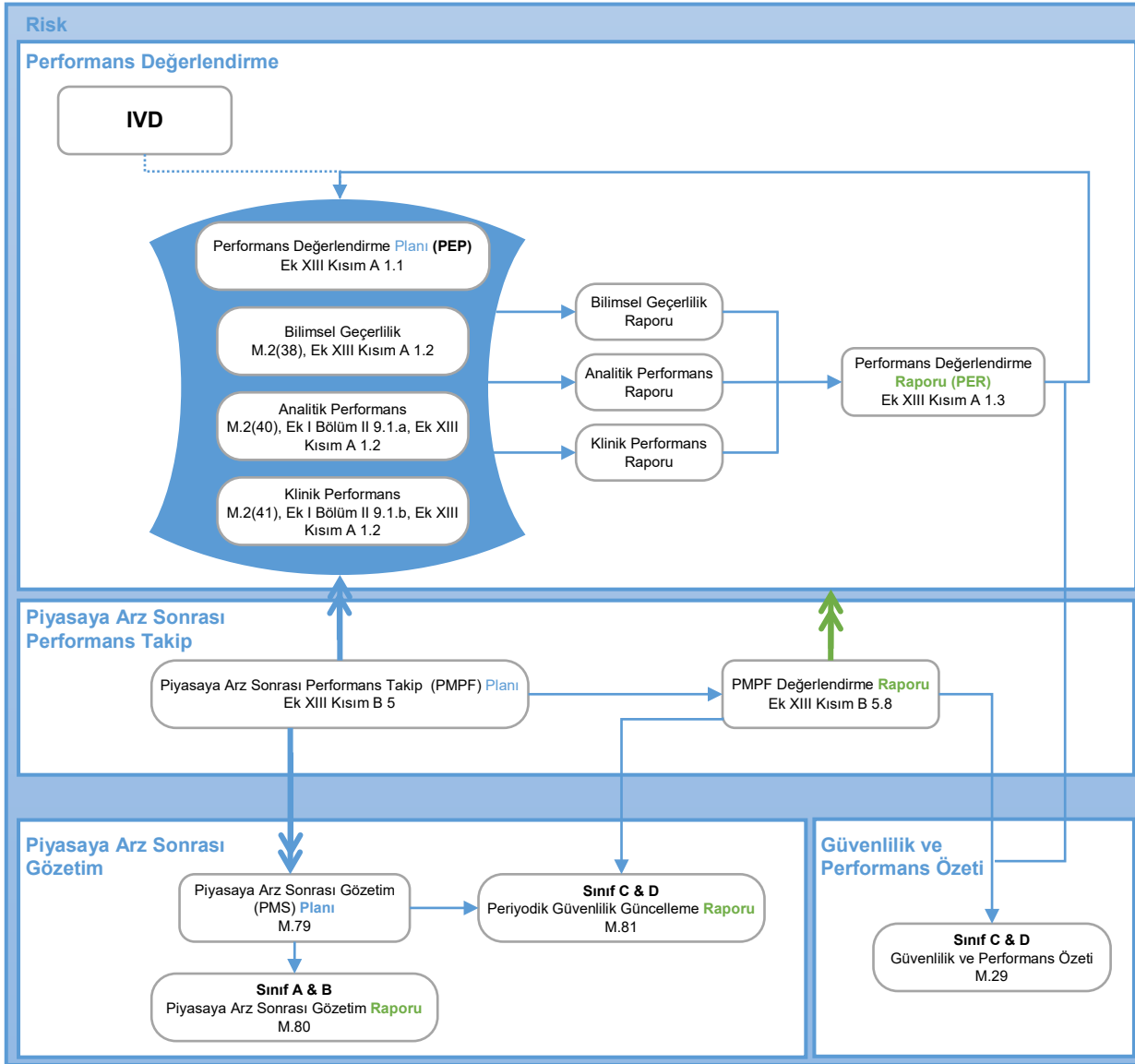
Ek olarak, bir fayda-risk oranı değerlendirmesi PEP'e dâhil edilmelidir. Fayda-risk kabul edilebilirliğini belirlemek için, parametreleri ve kriterleri belirten ve belirleyen önceden belirlenmiş eşikler kullanılmalıdır. Bu, kullanım amacının klinik faydalarının, genel **artık** riskten daha ağır basıp basmadığını belirlemek için gereklidir.

Analitik performans çalışmaları ya da klinik performans çalışmaları olmadığı durumlarda, uygulanabilir GSPR'lere uygunluğu kanıtlamak amacıyla yürütülen testin (Ek I Bölüm II 10'dan itibaren, örn. elektromanyetik uyumluluk testi veya elektriksel güvenlik testi), performans değerlendirme dâhilinde göz önünde bulundurulması gerekir ve bunların sonuçları performans değerlendirme raporunda yansıtılmalıdır.

Şekil 2 (aşağıda), bir performans değerlendirmesi bünyesindeki planların ve raporların akışını göstermektedir ve bir IVD'nin geliştirme sürecinde gerekli olan ilgili bilgileri açıklamaktadır.

Şekil 2 Planların ve raporların akışını içeren sürekli performans değerlendirme süreci.

Mavi çift oklar, piyasaya arz sonrası gözetim planının PMPF planını (Ek III 1b) içermesi gerektiğini ve performans değerlendirmesi planının PMPF planlamasını (Ek XIII bölüm A 1.1) içermesi gerektiğini ifade eder. PMPF raporunun PE sürecini geri beslediğini göstermek için yeşil bir çift ok kullanılır (Ek XIII bölüm B.7). Mavi çerçeve, risk yönetimi ve sürekli performans değerlendirme sürecinin birbirine bağımlılığını gösterir.



Bu rehberin Ek II'si, cihaz sınıfına bağlı olarak farklı dokümanlar için gerekli güncelleme sıklığına ilişkin bir genel bakış sağlar.

6.4. Bilimsel geçerlilik

Her bir cihaz için bilimsel geçerlilik gösterilmeli ve dokümanite edilmelidir. IVDR Madde 2(38)'de tanımlandığı üzere, 'bir analitin bilimsel geçerliliği', bir analitin klinik bir durum veya fizyolojik bir

durumla ilişkilendirilmesi demektir. IVD'nin tıbbi cihaz yazılımı (MDSW) olması durumunda, klinik bir durum veya fizyolojik bir durum hakkında ve bunlarla ilgili bilgi sağlayan her bir cihaz için bilimsel geçerlilik gösterilmeli ve dokümante edilmelidir. Birlikte kullanılması amaçlanan belirli cihazlar için, örneğin kalibratörler ve kontrollerle birlikte kullanılması amaçlanan bir reaktif için, bu kombinasyon bağlamında bilimsel geçerliliği oluşturmanın daha uygun olabileceğinin altını çizmek önemlidir. Bazı aletler, herhangi bir ek reaktif kullanmayan bağımsız bir ölçüm fonksiyonuna sahip olabileceğinden⁶, uygun gerekçe gösterilmedikçe bilimsel geçerlilik de gerekli olacaktır. Bilimsel geçerlilik; genel olarak kabul edilen en son teknolojik gelişmeler göz önünde bulundurulurken, varsa mevcut verilerin kullanılması yoluyla gösterilebilir. Analitin bir klinik durum veya fizyolojik durumla ilişkisi iyi kurulmuşsa, bilimsel geçerliliği doğrulamak için yeterli nitelik ve nicelikte kanıtlar mevcut olabilir. Bu gibi durumlarda bu ilişki; akran değerlendirmesinden geçmiş literatür, ders kitapları, tarihsel veriler ve deneyimler gibi mevcut bilgilere dayanarak uygun şekilde gösterilebilir. Mevcut kanıtların olmadığı, yetersiz olarak düşünüldüğü durumlarda veya yüksek derecede yenilemenin olduğu (yeni analitler ve/veya yeni kullanım amaçları gibi) durumlarda, bilimsel bir gerekçe sunmak ve yeni veya ek veriler oluşturmak gerekli olacaktır. Gerekli ek kanıtları belirlemek üzere imalatçı tarafından bir boşluk (gap) analizi yapılmalıdır. Örneğin bu analiz, klinik performans çalışmaları gibi çalışmalar yoluyla bilimsel geçerliliği gösterme ihtiyacını gösterebilir.

İmalatçılar; literatür taramaları veya diğer veri alma yöntemlerini yürütürken, ilgili mevcut verileri belirlemek amacıyla sistematik bir yaklaşım kullanılmalıdır:

1. Veri elde etmeye başlamadan önce bir araştırma protokolü⁷ tanımlayınız. Araştırma stratejisi kapsamlı ve objektif olmalıdır, yani ilgili tüm olumlu ve olumsuz verileri tanımlamalıdır.
2. İlgili ve gerekli tüm verileri elde etmek üzere birleştirilmiş ve ilgili kriterlere veya odağa sahip birkaç arama yapınız.
3. Yöntemler eleştirel olarak değerlendirilebileceği, sonuçların doğrulanabileceği ve gerekli olduğu durumlarda aramaların tekrarlanabileceği uygun dokümanların üretildiğinden emin olunuz.

Mevcut veri örnekleri (belirli bir sıra olmaksızın):

- değerlendirilmiş literatür verileri,
- hakemli literatür verileri
- yayımlanmış klinik veriler (örn. Güvenlilik ve Performans Özeti (SSP), otoritelerden alınan kayıtlar ve veri tabanları),
- aynı analiti veya belirteci ölçen cihazların bilimsel geçerliliği hakkında ilgili bilgiler,
- konsept çalışmaları kanıtı⁸,

⁶ [MDCG 2020-16](#) Kural 5b'ye bakınız.

⁷ Araştırma protokolü ayrı yapılan bir şey değildir, daha çok sonuçları ilgili raporların içine yerleştirilmiş performans değerlendirme planının bir parçasıdır.

⁸ Konsept çalışmaları kanıtı, analitin klinik durum/fizyolojik durumla temel ilişkisini belirlemek amacıyla kullanılan genellikle daha küçük ölçekli bilimsel çalışmalardır (GHFT/SG5/N7/2012). Genellikle bir IVD geliştirmesinin fizibilite aşamasında kullanılırlar.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- ilgili profesyonel derneklerden cihazın güvenliliği, performansı, hastalara klinik faydaları, tasarım özellikleri, bilimsel geçerliliği, klinik performansı ve kullanım amacına ilişkin fikir birliğine varılmış uzman görüşleri/tutumları.

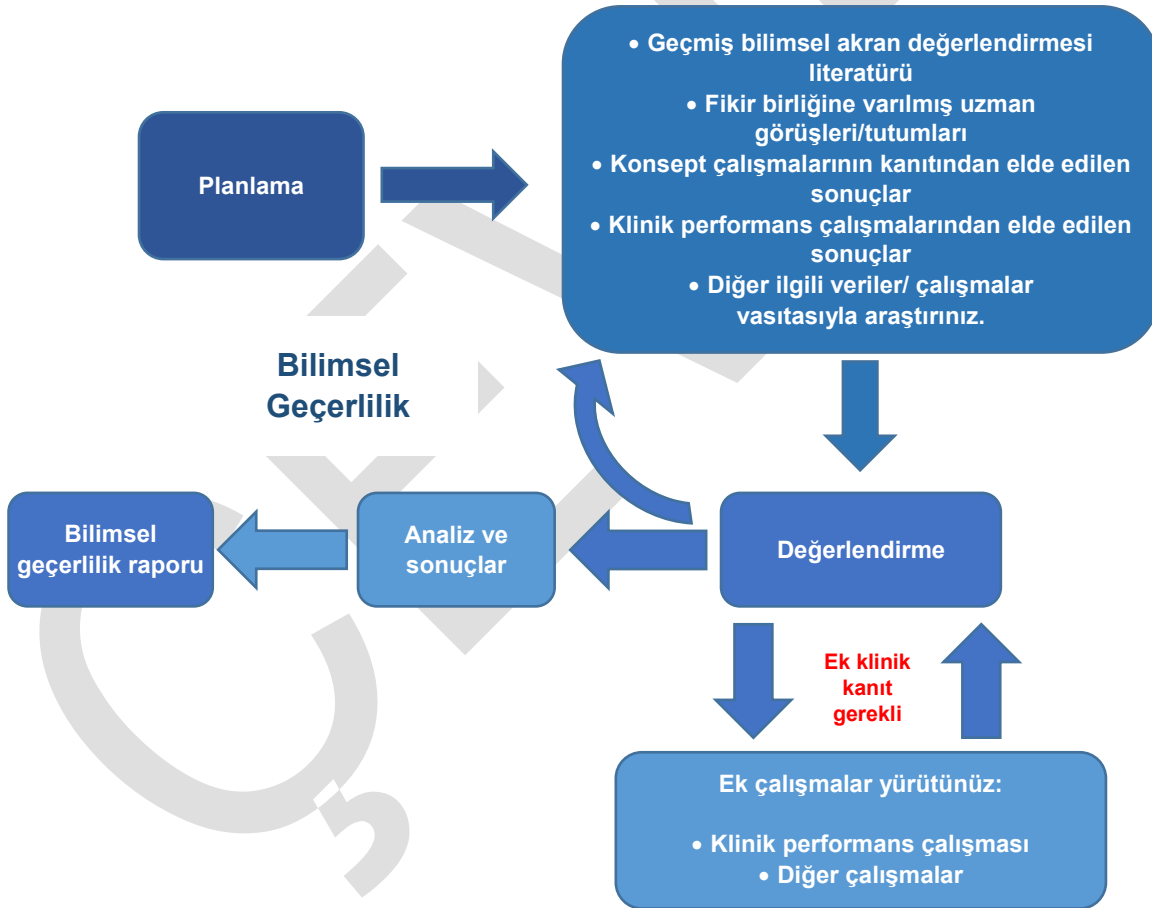
Yeni kanıt oluşturma örnekleri (belirli bir sıra olmaksızın)

- Klinik performans çalışması yapmak,
- Diğer çalışmalar (örn. analitik performans çalışmaları veya PMPF çalışmaları).

İmalatçı; bilimsel geçerliliği destekleyen kanıtların toplanması ve/veya oluşturulmasını tamamladıktan sonra elde edilen verileri değerlendirmeli, analiz etmeli ve bilimsel geçerlilik raporu içerisinde bu yansıtmalıdır.

Aşağıda yer alan Şekil 3, imalatçının bilimsel geçerlilik oluşturma gerekliliklerini karşılamak amacıyla atabileceği farklı adımları vurgulamaktadır.

Şekil 3. Bilimsel geçerlilik adımlarına genel bakış



6.5. Analitik Performans

IVDR Madde 2(40) uyarınca, analitik performans, söz konusu IVD'nin güvenilir, doğru ve tutarlı bir şekilde bir analit(ler)i ölçtüğüne ve/veya tespit ettiğine dair kanıtların toplanmasına odaklanır.

GSPR'lerin bir parçası olarak ve IVD'nin analitik özellikleriyle bağlantılı ilgili performans karakteristikleri, mevcut kanıtlarla veya yeni kanıtlar üretilerek desteklenmelidir. Genel bir kural olarak, analitik performans her zaman analitik performans çalışmaları temelinde gösterilmelidir. Rutin tanısal testlerle kazanılan yayınlanmış deneyimlerden elde edilen veriler, analitik performans destekleyici kanıt olarak kabul edilebilir.

İmalatçı, IVD'nin kullanım amacında belirtilen tüm farklı numune türlerinin ve numune örnekleme koşullarının değerlendirildiğini ve gösterildiğini doğrulamalıdır⁹. Bu inceleme; stabiliteyi sağlamak için, uygulanabilir olduğu durumlarda, numune toplama için gerekli cihazları, belirtilen numune saklama ve taşıma koşullarını da içermelidir.

Numune toplama, saklama koşulları ve numunenin analizi arasındaki zaman dilimine ilişkin bilgiler sağlanmalı ve analitik performans raporunda yansıtılmalıdır. Bu; toplama, saklama ve analiz arasındaki süreyi, sıcaklık limitlerini ve önerilen dondurma/çözülme döngülerinin sayısını içerir ancak bunlarla sınırlı değildir. Özellikle zaman açısından kritik analize sahip yöntemler kullanan IVD'ler için geçerlidir.

Analitik performans göstergeleri tipik olarak IVD'ler arasında benzer veya hatta aynı olarak kabul edilir. Bu göstergeler, analiz teknolojisine ve amaçlanan kullanım ortamına bağlı olabilir. IVDR'nin Ek I 9.1 ve Ek II 6.1'inde listelenen farklı göstergelerin önemi ve ağırlıkları, tümü uygulanabilir olmayabileceğinden, durum bazında düşünülmelidir. Ancak, tüm ihmaller açıkça belirtilmeli ve gerekçelendirilmelidir.

Analitik performans göstergelerinin örnekleri şunları içerir:

- analitik duyarlılık,
 - o boşluk sınırı (LoB),
 - o saptama sınırı (LoD),
 - o miktar tayini sınırı (LoQ),
- doğrusalılık,
- ölçüm aralığı/alani: Alt sınır olarak LoQ ve üst sınır olarak doğrusalılık,
- analitik spesifiklik,
 - o numunedeki diğer maddelerin/ajanların varlığında çapraz reaksiyona giren maddelere ve girişim yapanlara (interferants) karşı test yapılması,
- doğruluk,
 - a) ölçüm doğruluğu,

⁹ Numune toplama ve kullanımdan önce bilgilendirilmiş onam/etik onaya ilişkin ulusal hükümlerin geçerli olabileceğini lütfen unutmayınız.

- b) hassasiyet,
 - o orta düzey hassasiyet,
 - o tekrarlanabilirlik (*repeatability*),
 - o tekrar gerçekleştirilebilirlik (*reproducibility*) ,
- aktarma ve çapraz kontaminasyon,
- alet karşılaştırma,
- eşik değer(ler),
- kullanım ortamı,
- stabilite.

IVD MDSW için aşağıdaki özellikler göz önünde bulundurulabilir:

- gizlilik,
- bütünlük,
- güvenilirlik,
- genellenebilirlik,
- beklenen veri değeri veya kalitesi,
- yazılım ergonomisi (*usability engineering*).

Analitik performans değerlendirmesi sırasında boşlukların belirlenmesi, yeni veya ilave kanıtların üretilmesi ihtiyacını tetikleyebilir. Yazılım söz konusu olduğunda bu, örneğin, bir yazılımın gerçek hayattaki veri kümeleriyle genelleştirilebilirliğini göstermeyi içerebilir.

6.6. Klinik Performans

IVDR madde 2 (41)'e göre klinik performans; bir cihazın, hedef popülasyon ve öngörülen kullanıcıya göre, belirli bir klinik durumla veya fizyolojik ya da patolojik süreç veya durumla ilişkilendirilen sonuçlar verme kabiliyeti anlamına gelir.

Klinik performans, IVD'nin hedeflenen kullanıcı(lar) tarafından tahmin edilebilir ve güvenilir kullanımı yoluyla klinik olarak ilgili çıktılara ulaşabileceğini göstermeyi amaçlar. İmalatçı; IVD'nin, kullanım amacı/amaçları, hedef popülasyon(lar), kullanım koşulu/koşulları, çalışma ve kullanım ortam(lar)ına yönelik ve tüm hedeflenen kullanıcı grubu/grupları ile test edildiğini göstermelidir. Klinik performans göstergeleri, çeşitlilik gösterir ve büyük ölçüde kullanım amacına ve performans beyanlarına bağlıdır.

IVDR, belirli cihazlar için klinik performansın gerekli olmayabileceğini Madde 2(39)'da düzenlemektedir. Örneğin; steril olmayan numune kapları, mikroskop lamaları veya bazı genel reaktifler için klinik performans verileri beklenmeyebilir. Bu tür durumlarda haklı gerekçe sunulduysa klinik performans raporu beklenmez. Bununla birlikte, performans değerlendirme raporundaki klinik kanıtın diğer unsurlarını içeren geri kalan taraflar, haklı gerekçe sunulmadıkça istenecektir.

Belirli bir duruma spesifik olmayan ancak birçok klinik ortamla ilgili olacağı bilimsel geçerlilikle yeterli düzeyde tanımlanmış belirteçler için, her klinik ortam/endikasyon için ayrı bir klinik çalışma beklenmez.

Klinik performans gösteren bu cihazlar için, klinik performans verilerinin potansiyel kaynakları olarak aşağıdaki ilkeler vurgulanmıştır:

- hakemli bilimsel literatürden elde edilen veriler,
- rutin tanı testlerinden elde edilen yayımlanmış deneyimlerden elde edilen veriler,
- klinik performans çalışmalarından elde edilen veriler,
- diğer klinik performans verisi kaynakları.

Klinik performans, söz konusu cihaz için klinik performansın uygulanabilir yönlerinin gösterilmesi ve değerlendirilmesi ile karakterize edilebilir, örneğin (*kapsamlı değildir*):

- tanısal duyarlılık,
- tanısal seçicilik,
- tahmini pozitif değer,
- tahmini negatif değer,
- tedavi/tanı için gereken sayı (bir kişi üzerinde etkisinin olması için tedavi edilmesi/tanı konması gereken ortalama hasta sayısı),
- zarar/yanlış tanı için gereken sayı (bir hasta üzerinde olumsuz etkisinin olması için tanı konması/tedavi edilmesi gereken hasta sayısı),
- pozitif olabilirlik oranı,
- negatif olabilirlik oranı,
- göreceli olasılık oranı,
- Ergonomi / kullanıcı arayüzü.

Diğer parametreler imalatçı tarafından, kullanımın amaçlandığı ortamda/ortamlarda IVD'nin klinik performans karakteristiklerini gösterirken uygulanabilir olarak belirlenebilir ve klinik performans raporuna dâhil edilebilir.

Klinik performansın kullanım amacına göre güven aralığının/aralıklarının dâhil edilmesi ve sonucun sağlamlık üzerindeki etkisinin yorumlanması gibi yönlerinin istatistikî açıdan değerlendirilmesi önemlidir. Spesifik cihaz karakteristikleri nedeniyle GSPR'lere uygunluğun klinik veriye dayalı gösterilmesinin uygun olmadığı durumlarda bile, yine de bir performans değerlendirmesi gerekir. Buna ilişkin PEP ve ilgili PER'de bir gerekçe sunulmalıdır ve dokümante edilmelidir.

6.7. Klinik performans çalışmaları

IVD'lerin güvenliliği ve performansını göstermek için hangi verilere ihtiyaç duyulduğunu belirlerken, mevcut verileri ve açıkların nasıl kapatılacağını düşünmek önemlidir. Verilerin yeterli nitelikte veya nicelikte bulunmaması durumunda, oluşturulması gerekecektir.

Bir IVD'nin klinik performansının; bilimsel geçerlilik, analitik performans çalışmaları, literatür, rutin tanı testlerinden elde edilen deneyimler veya diğer performans çalışmaları ile belirlenemediği durumlarda, ilgili GSPR'lere uygunluğu ispat etmek veya teyit etmek amacıyla klinik performans çalışmasının yürütülmesi gerekli kabul edilir. Klinik performans çalışmaları; Ek XIII 1.2.3 uyarınca haklı gerekçe sunulmadıkça, cihazın sınıflandırmasına bakılmaksızın insan gönüllülerinden¹⁰ alınan numunelerin kullanıldığı klinik performans çalışmalarına ilişkin uluslararası ISO 20916 standardı gibi bu alanda yerleşik uluslararası kılavuzlara uygun olarak yürütülmelidir. Örneğin imalatçı; 'diğer klinik performans verisi kaynaklarının' kullanımının uygunluğunu, literatür ve/veya rutin tanı testlerinden elde edilen yayımlanmış deneyimlerden elde edilen verilerle desteklenebiliyorsa, bu kullanımı gerekçelendirebilir.

Klinik performans çalışmaları her zaman, potansiyel riskler hesaba katılarak uygun etik gereklilikler göz önünde bulundurularak ve uygulanabilir tüm yasal ve düzenleyici gerekliliklere uygunluk sağlanarak, çalışmanın oluşturmayı amaçladığı klinik kanıtları belirleyecek şekilde tasarlanmalıdır¹¹. Klinik Performans Çalışma Planı (CPSP); klinik performans çalışmasına yönelik gerekçeyi, hedefleri, tasarımı, önerilen analizi, metodolojiyi, izlemeyi ve kayıt tutmayı tanımlamalıdır (IVDR Ek XIII 2.3.2)¹².

Klinik performans çalışmalarının, belirtilen hedef popülasyona göre uyarlanması gerektiğinden dolayı, imalatçı, IVD'nin kullanım amacı ve tipini göz önünde bulundurarak herhangi bir numunenin ilgili performans çalışması kapsamında kullanımını değerlendirmeli ve gerekçelendirmelidir¹³.

IVDD kapsamında yürütülen klinik performans çalışmaları; Ek XIII 2.3'ün¹⁴ gerekliliklerini karşılayamayacağından dolayı, Ek XIII 1.2.3 uyarınca 'diğer klinik performans verisi kaynağı' olarak kabul edilmelidir. Verilerin kalitesinin ve tamlığının/eksiksizliğinin değerlendirilmesi, her bir potansiyel boşluğu belirlemek için elzemdir. Bu veriler, literatür ve/veya rutin tanı testleri ile elde edilen yayımlanmış deneyimlerden elde edilen verilerle desteklenmelidir.

cerrahi invaziv prosedürler yoluyla numune alınımının yalnızca performans çalışması amacıyla yapıldığı, 'Müdahaleliklinik performans çalışmaları' olan "" veya 'çalışma gönüllüleri için ilave invaziv

¹⁰, 98/79/AT sayılı Direktifi ve 2010/227/AB sayılı Komisyon Kararını yürürlükten kaldıran 5 Nisan 2017 tarihli (AB) 2017/746 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyinin Tüzüğü Hakkında IVDR Düzeltmesinin 66. Gerekçesi (5 Mayıs 2017 tarihli ve L 117 sayılı Avrupa Birliği Resmi Gazetesi) (L117/11, 3.5.2019).

¹¹ Örneğin, IVDR veri yönetimi için bir gereklilik belirlemektedir. Bu, verilerin nasıl yakalanacağı ve yönetileceği sürecini ifade eder. İlgili olduğunda, Genel Veri Koruma Yönetmeliği (GDPR) – (AB) 2016/679 sayılı Tüzüğü'nün gerekliliklerinin veri yönetimi sürecinde nasıl karşılandığının belirtilmesi uygun olacaktır.

¹² Uygulanabildiği durumlarda, çalışmanın yürütülmesini ve ilerlemesini izlemek için izleme planı oluşturulmalıdır; bu, verilerin bütünlüğünü ve çalışmayı yürüten personelin yeterli niteliğe sahip olduğunu temin edecektir.

¹³ Numune toplama ve kullanımdan önce bilgilendirilmiş onam/etik onaya ilişkin ulusal hükümlerin geçerli olabileceğini lütfen unutmayınız.

¹⁴ 2.3 numaralı maddenin gereklilikleri uygun şekilde gerekçelendirilmediği sürece.

prosedürler veya diğer başka riskler bulunan' çalışmalar¹⁵ gibi belirli performans çalışmaları için imalatçı tarafından ilave gerekliliklerin karşılanması gerektiğine dikkat edilmelidir.

Klinik performans çalışmaları yürütüldüğünde, elde edilen veriler bir klinik performans çalışması raporunda (Ek XIII 2.3.3) dokümanite edilmeli, performans değerlendirme sürecinde kullanılmalı ve IVD'nin klinik kanıtının bir parçası olmalıdır.

6.8. Performans Değerlendirme Raporu

İmalatçı kanıtları bir araya getirmeli, fayda-risk belirlemeli ve performans değerlendirmesini ve bunun çıktısını PER'de dokümanite etmelidir. İmalatçı, cihazının Ek I'de atıfta bulunan genel güvenilirlik ve performans gereklilikleri ile uygulanabilir uygunluğunu doğrulamak için ilgili tüm bilimsel geçerliliği, analitik ve klinik performans verilerini değerlendirmelidir. Ek XIII'ün 3'ü, klinik performans çalışmaları dışındaki çalışmalara atıfta bulunur; bu diğer çalışmalar, klinik performans çalışmalarına analogi kurularak dokümanite edilmesi ve PER içinde yansıtılması gereken analitik performans çalışmaları veya PMPF çalışmaları olabilir.

Toplanan verilerin miktarı ve niteliği, cihaz imalatçının amaçladığı şekilde kullanıldığında; IVD'nin amaçlanan klinik faydaya/faydalara ve güvenliliğe ulaşım ulaşmadığının nitelikli bir değerlendirmesini yapmasına imkân vermelidir. Bu değerlendirmeden elde edilen veriler ve sonuçlar, klinik kanıtı oluşturur ve aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:

- hedeflenen kullanıcılar,
- en son teknolojik gelişme,
- tanısı konulan veya tedavi edilen tıbbi durumun mahiyeti, şiddeti ve gelişimi,
- tanımlanan her tehlike için ilişkili risk tahmininin yeterliliği,
- advers olayların sayısı ve şiddeti,
- alternatif tanı cihazlarının mevcudiyeti ve mevcut bakım standardı.

Aşağıdaki kapsamlı olmayan sorular, değerlendirmeye, yol gösterebilir:

- Veriler; kullanım amacını, hedeflenen kullanıcı endikasyonlarını, cihaz spesifikasyonlarını, hedef grupları, klinik beyanları ve ilgili genel güvenilirlik ve performans gerekliliklerini destekliyor mu?
- Piyasadaki yenilik ve inovasyon düzeyi /geçmiş değerlendirildi mi ve dikkate alındı mı?
- Riskler tanımlandı mı, hafifletildi mi ve risk kontrol tedbirlerinin etkinliği doğrulandı mı?
- Örneğin çevresel koşullar, müdahale faktörleri, dışsal ve içsel faktörler değerlendirildi mi?
- Erişilen ve gözden geçirilen literatürün kalitesi değerlendirildi mi ve seçim süreci için bir gerekçe sunuldu mu?
- Bilimsel olarak geçerli sonuçlara varmak için yeterli sayıda gözlem yapıldı mı?
- Gözlemlerdeki her bir sınırlama uygun şekilde gerekçelendirildi mi?

¹⁵ IVDR Madde 58(1)

- Örneklem büyüklüğünü içeren istatistiksel yaklaşım, bilimsel olarak geçerli bir sonuca ulaşmak için uygun muydu?
- Bilimsel geçerlilik, analitik ve klinik performanslar gösterildi mi?
- Performans çalışmalarından veya diğer kaynaklardan elde edilen veriler, cihaz en son teknolojik gelişmeye göre amaçlandığı şekilde kullanıldığında cihazın klinik faydaları (uygulanabilir olduğu hallerde) dâhil olmak üzere güvenliliği ve performansını doğrulamak için yeterli mi?
- Performans çalışmalarının tasarımı ve sonuçları klinik kanıtları destekliyor mu?
- Performans değerlendirme planından tüm sapmalar ve performans değerlendirme planına yönelik planlanan tüm değişiklikler gerekçelendirildi mi?
- Performans değerlendirme bilgilerinin uygunluğu değerlendirildi mi ve dokümante edildi mi?
- Her bir veri setinin performans değerlendirmesine katkısı sistematik kriterlere göre ağırlıklandırıldı mı?
- Veri seti uygun mu ve cihazdaki en son teknolojik gelişmeyi dikkate alıyor mu?
- Tüm destekleyici veriler bütünüyle izlenebilir mi, dokümante edildi mi ve bütünlük sağlandı mı ?
- Tüm etik, yasal ve düzenleyici hususlar/gereklilikler dikkate alındı mı?
- Tüm ihmaller açıkça belirtildi mi ve gerekçelendirildi mi?

7. Performans değerlendirmesinin sürekli güncellenmesi

Daha önce açıklandığı üzere, performans değerlendirme, IVD'nin yaşam döngüsü boyunca yürütülen sürekli bir süreçtir. IVD'nin güvenliliği, etkinliği ve performansı; imalatçı tarafından aktif ve sürekli olarak izlenen ve toplanan verilerle sağlanır. Bu tür veriler; en son teknolojik gelişmeleri, şikayetler, PMPF verileri, doğrudan son kullanıcı geri bildirimleri gibi piyasaya arz sonrası bilgileri veya yeni yayınlanmış araştırmalar, kılavuzlar, uyumlaştırılmış standartları, en içerebilir.

Ek olarak, bir IVD'deki değişiklikler örn. kullanım amacı, ürün tasarımı, karakteristikler veya teknoloji, değerlendirilmeli ve bu tür değişiklikler uygulanmadan önce IVD'nin klinik kanıtları güncellenmeli veya yeniden oluşturulmalıdır. IVD'nin uygunluğunun beyan edildiği en son teknolojik gelişmelerdeki, uyumlaştırılmış standartlardaki veya CS'deki gelişmeler veya değişiklikler, klinik kanıtları güncelleyecek başka faaliyetleri tetikleyebileceğinden dolayı göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu bilgiler, Şekil 1'de tasvir edilen performans değerlendirme sürecine tabi olmalıdır.

7.1. Piyasaya Arz Sonrası Gözetim (PMS) ve Piyasaya Arz Sonrası Performans Takibi (PMPF)

Performans değerlendirmenin sürekli güncellenmesi bağlamındaki kapsamlı piyasaya arz sonrası gözetim faaliyetlerinin planlanması, sinyalleri tespit etmek ve sürekli performansı sağlamak için elzemdir (örn. belirli bir tahlil tarafından tespit edilmeyen mutasyona uğramış suşların ortaya çıkışını gösterebilecek olası değişimlerin izlenmesi gibi).

IVDR; IVD'nin beklenen ömrü boyunca güvenilirlik, performans ve klinik kanıtlarının gerçek kanıtlara dayandığını ve fayda-risk oranının kabul edilebilir kaldığını teyit etmek için bir PMPF'nin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. Bazı durumlarda, PMPF'in gerekli olmadığı

gerekçelendirilebilir (Ek III, 1b ve Ek XIII, Kısım B, 8). PMPF'nin belirli bir IVD için uygun görülmemesi durumunda, performans değerlendirme raporu içinde bir gerekçe sunulmalı ve dokümanite edilmelidir.

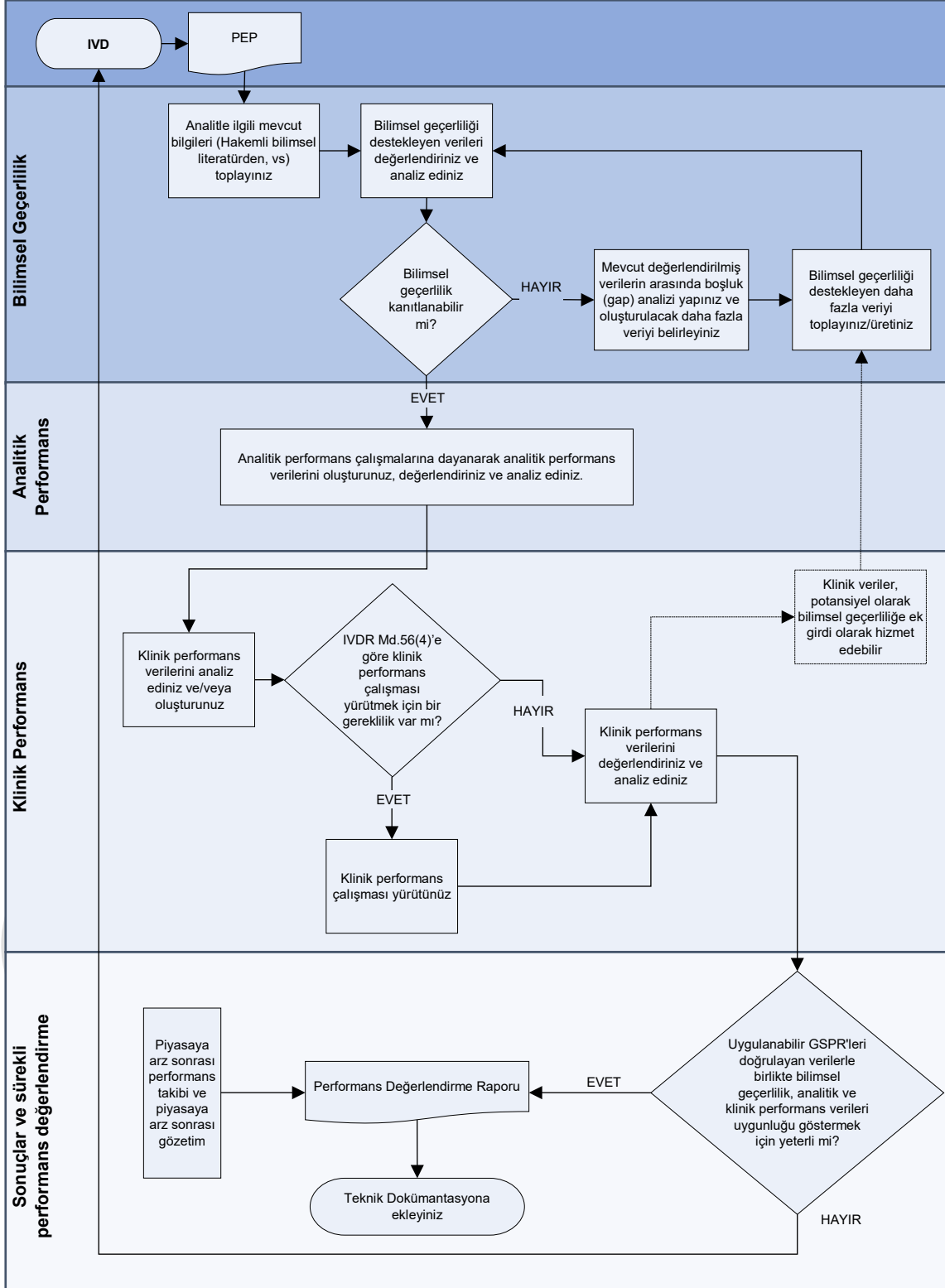
İmalatçının piyasaya arz sonrası gözetim sisteminden elde edilen veriler gibi (örn. ciddi olumsuz olay raporları, piyasaya arz sonrası performans çalışmalarından elde edilen sonuçlar) piyasaya arz sonrası bilgiler düzenli olarak gözden geçirilmelidir ve risklerin ve klinik faydanın üzerindeki potansiyel etkisini ve IVD'nin performans değerlendirme raporunun güncellenmesine gerek olup olmadığını belirlemek için kullanılmalıdır. Bir imalatçı; PMPF'yi yürütmek amacıyla güvenilirlik, performans ve bilimsel verileri proaktif olarak toplamak ve değerlendirmek için uygun yöntemlerin, prosedürlerin ve ürün spesifik uygun tetikleyicilerin PMPF planına dâhil edilmesini sağlamalıdır.

Performans değerlendirme dokümantasyonu (PEP & PER), PMPF'nin ve uygun şekilde genişletilmiş IVD'ye yönelik klinik kanıtın bir parçası olarak uygun şekilde güncellenmelidir. Hem olumlu hem de olumsuz veriler eşit olarak değerlendirilmelidir. PMPF'nin gözden geçirilmesini teşvik edecek faaliyetler ve tetikleyiciler tanımlanmalıdır. Örneğin bunlar aşağıdakileri içerebilir:

- Piyasaya arz sonrası kullanımdan elde edilen verilerin izlenmesi ve analizi,
- Rutin tanı testleri ile elde edilen yayımlanmış deneyimlerin değerlendirilmesi,
- Harici kalite kontrol programlarına dâhil olmak,
- IVD'nin performansını etkileyebilecek yeni mutasyonların, suşların veya varyantların tanımlanması,
- Ciddi olumsuz olay raporları ve saha güvenliği düzeltici faaliyetlere ilişkin bilgiler dâhil olmak üzere, piyasaya arz sonrası gözetimden elde edilen girdiler,
- Piyasaya arz sonrası performans çalışmaları,

PMPF verilerinin gözden geçirilmesi ve değerlendirilmesi yoluyla kazanılan bilgiler, örneğin etkinliği artırmak için kullanım amacının genişletilmesi veya beyanlarda veya tasarımda değişiklik yapılması gibi cihazın gelecekteki gelişmeleri hakkında bilgi vermek için faydalı olabilir..

Ek I – Klinik kanıtın oluşturulması için metodolojik ilke



Ek II – Raporların güncellenmesi için gerekli sıklık

| Cihaz Sınıfı | Doküman | Gereken güncelleme sıklığı | Madde |
|--------------|--|--|--------------------------|
| Tümü | Performans değerlendirme ve ilişkili dokümantasyon | Cihazın yaşam döngüsü boyunca. İmalatçının Ek XIII Kısım B uyarınca Piyasaya Arz Sonrası Performans Takibi (PMPF) planının ve Madde 79'da atıfta bulunulan piyasaya arz sonrası gözetim planının uygulanmasından. Tüm sınıflar için PMS ve PMPF'den elde edilen girdilere dayalı olarak ürünün kullanım ömrü boyunca sürekli olarak. | Madde 56 (6) |
| Tümü | Piyasaya Arz Sonrası Gözetim Planı | Gerektiği şekilde | Madde 79 |
| Tümü | Piyasaya Arz Sonrası Performans Takibi (PMPF) | Piyasaya arz sonrası gözetim planından elde edilen girdilere dayalı olarak ürünün kullanım ömrü boyunca sürekli olarak (Ek III) Özel bir gerekçe gösterilmedikçe, gerektiği şekilde. | Ek XIII Kısım B |
| A& B | Performans Değerlendirme Raporu | Tüm sınıflar için PMS ve PMPF'den elde edilen girdilere dayalı olarak ürünün kullanım ömrü boyunca sürekli olarak. Gerektiği şekilde ve PMS planında tanımlandığı şekilde | Madde 56 (6) |
| A&B | Piyasaya Arz Sonrası Gözetim Raporu | Gerektiği hallerde ve talep üzerine onaylanmış kuruluş ve yetkili otoriteye sunulur. | Madde 80 |
| C & D | Performans Değerlendirme Raporu | Gerektiği hallerde ve en az yılda bir kez | Madde 56 (6) |
| C & D | Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporu (PSUR) | En az yılda bir | Madde 81 (1) |
| C & D | Güvenlilik ve Performans Özeti (SSP) | Gerektiği hallerde, mümkün olan en kısa sürede | Madde 29 Madde 56 (6) |