

MDR'a GÖRE KLİNİK VERİ

PINAR NEBOL SIANOS

02.11.2018

Ajanda

- Klinik Veri nedir? Nelerden oluşur?
- Klinik Çalışma nedir?
- PMS Nedir?
- PMCF Nedir? Ne Değildir?
- PMCF verileri nelerden oluşur? Hangi veriler değerli kabul edilir?

Klinik veri nedir?

- Medikal cihazlarda klinik veri ürünün medikal kullanımı ile oluşan güvenlik ve etkinlik bilgileridir.
- Özel dizayn edilmiş çalışmalar ile toplanabileceği gibi ürünün gerçek dünyadaki rutin kullanımı ile de toplanabilir.
- Halka açık yayınlanmış olan bilimsel yayınlar da (eşdeğer ve benzer cihazlar için) klinik veri olarak değerlendirilir.

Klinik verilerin kaynakları nedir?

Klinik değerlendirmede söz konusu cihazın ve/veya eşdeğer cihazın aşagıdaki verileri tartılarak kullanılır:

- Literatür taraması ile oluşturulan veriler
- Klinik deneyim ile oluşturulan veriler – Post Market Clinical Follow-up / Post Market Surveillance
- Klinik çalışma sonucunda oluşturulan veriler

Literatür Taraması ile Oluşturulan Veriler

- Literatür taraması üreticinin elinde olmayan verileri bularak ürün güvenlik ve performansını kanıtlamak için kullanılır. Burada elde edilen veri;
 - Söz konusu ürünün kendisine
 - Söz konusu ürüne eşdeğer ürüne
 - Söz konusu ürüne benzer bir ürüne ait olabilir.
- Literatür taramanın stratejisinin ve ana elementlerinin belirtildiği literatür tarama protokolü ve raporu oluşturulur.
- Ulaşılan veriler daha sonrasında değerlendirilerek uygunluk ve katkı seviyeleri belirlenir.
- Oluşturulan protokol, rapor ve ulaşılan yayın referansları klinik değerlendirme raporuna eklenmelidir.

Klinik Deneyim ile Oluşturulan Veriler

- Üretici tarafından oluşturulan pazar sonrası izleme raporları (PMS), firma tarafından gerçekleştirilen kayıt (registry) çalışmaları
- Olumsuz olay veri bankası (Adverse event database)
- Klinik açıdan önemli düzeltici faaliyetler (musteri şikayetleri, geri toplamalar, onaylayıcı kurum / bakanlık uyarıları vb.)

Klinik Deneyim ile Oluşturulan Veriler Neden Önemlidir?

- Söz konusu cihaz için gerçek dünya deneyimlerini daha geniş, daha karmaşık hasta nüfusunda iletir.
- Ender rastlanan söz konusu cihaza dayalı olumsuz olayların belirlenmesinde faydalıdırlar.
 - Uzun dönem takip bilgisi: uzun dönemli takibe ve öğrenim sürecindeki kullanıcıya ait klinik araştırma ile açığa çıkması düşük ihtimal güvenlik ve performans verileri
- Yoruma dayalı olamayan ancak veriye dayalı olan raporlar bu aşamada ele alınmalı ve yeterli seviyede bilgi içeren raporlar seçilmedir.

Klinik Çalışma Sonucunda Oluşturulan Veriler

- Üretici tarafından bilimsel çerçevede cihazın kullanım amacına olan uygunluğunun, güvenliğinin ve mevcut standartlara uygunluğunun değerlendirilmesi için tasarlanan hasta üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalardır.
- “EN ISO 14155, Clinical Investigations of Medical Devices for Human Subjects” standardi çerçevesinde tasarlanır ve yürütülür.
- Çalışmanın başlatılması için gerekli onayların alınması gereklidir; Etik komite ve Bakanlık onayları vb.

Klinik Değerlendirme Nedir* ?

- Klinik Değerlendirme, bir medikal cihaza ait olan klinik verilerin, klinik açıdan söz konusu cihazın kullanım kılavuzuna uygun olarak kullanıldığında temel gerekliliklere olan uygunluğunu göstermek, ürünün güvenliğini ve performansını doğrulamak için devamlı bir şekilde toplanması, değerlendirilmesi ve analizidir.*

Klinik Değerlendirme Nedir* ?

- Klinik değerlendirmede aşağıdaki kısımlar açık bir şekilde belirtilmelidir;
 - Tüm tıbbi endikasyonlar
 - Cihazın klinik performansı ve cihazdan beklenen klinik yararlar
 - Risklerin hafifletilmesi veya risklerden kaçınma amaçlı tedbirler (kontrendikasyonlar, uyarılar, önlemler, artık riskler)
 - Cihazın, istenilen kullanıcı profili için kullanılabilirliği
 - Hedef hasta grubu için talimatlar (örn, pediatrik veya hamilelerde kullanım)

MDR ile gelen Klinik Açıdaan Önemli Kısıtlama

- Bir çok medikal cihaz CE belgelendirme sürecinde eşdeğerlik yolu izleyerek, literatür tarama yolu ile eşdeğer cihaz klinik verilerini kullanarak güvenlik ve performans ispatlama yoluna gitmiştir.
- MDR bu yol için önemli bir kısıtlama getirmiş ve Madde 61'de üreticilerden bu bilgilere dayanarak güvenlik ve performans kanıtlama yolunda eşdeğerlik kanıtlamak için iki üretici arasında özel bir kontrat yapılarak eşdeğer olarak nitelendirilen cihazın teknik dokümantasyonlarına sürekli ve full erişim sağlanmasını şart koşturmuştur.
- Bu kısıtlama üreticileri gerçek ürüne ait klinik veri miktarını arttırma yoluna itecektir.

MEDİKAL CİHAZLARDA KLİNİK ÇALIŞMA

- Klinik Çalışma;

Söz konusu medikal cihazın bir veya birden fazla insan üzerinde gerçekleştirilen, cihazın güvenlik ve performansını kanıtlamaya yönelik sistematik ve bilimsel çalışmalardır.

Klinik araştırma (Clinical investigation), klinik çalışma (clinical study) ve klinik deneme (clinical trial) birbirine eşdeğer anlamda terimlerdir.

ISO 14155-1:2011 standardına göre gerçekleştirilir ve amacı söz konusu cihazın güvenlik ve performansını belirlenen kullanım amacı ve hedef nüfus üzerinde göstermektir.

Öncelikli olarak bir klinik çalışma planı oluşturulur, gerekli onaylar alınarak çalışma etik ve bilimsel kurallar çerçevesinde yürütülür.

MEDİKAL CİHAZLARDA KLİNİK ÇALIŞMA

Pazar Öncesi Klinik Çalışma

Çalışma iznini almak daha uzun ve zorlu bir işlemdir. Bir çok Avrupa ülkesi çalışma onayı vermeden önce ürün güvenliğini görmek için hem teknik dosyanın bazı kısımlarını incelemek ister. Çalışmaya başlamak için etik kurul onayı dışında yetkili makam (CA; competent authority) (bazı ülkelerde CA sağlık bakanlığıdır) onayı gereklidir.

Pazar Sonrası Klinik Çalışma

Çalışma iznini almak pazar öncesi çalışmalara göre daha kolaydır (onaylı kullanım amacı için). Birçok Avrupa ülkesi CA onayı istemez. Etik komite onayı yeterli olur. Özellikle girişimsel olmayan takip çalışmaları için onay süreci çok daha kolaydır ve birçok ülkede tedavinin geri ödemesi çalışma dışında olduğu gibi yapılır.

MEDİKAL CİHAZLARDA KLİNİK ÇALIŞMA

Gözlemsel vs Girişimsel Çalışma

Gözlemsel Klinik Çalışma

Gözlemsel klinik çalışmalarda araştırmacılar gönüllüleri bir araştırma planı/protokolü dahilinde takip ederler.

Gönüllüler rutin tedavi çerçevesinde medikal cihaz içeren girişimsel tedavi alabilirler ancak araştırmacılar rutin dışında özel bir girişimsel tedavi kullanamaz. Çalışma ürünün onaylı endikasyonuna dayanarak yapılıyor olmalıdır.

Ürün rutinde kullanılıyor olmalıdır.

MEDİKAL CİHAZLARDA KLİNİK ÇALIŞMA

Gözlemsel vs Girişimsel Çalışma

Gözlemsel Klinik Çalışma

Örnek

Koroner kalp damar hastası gönüllülere gözlemsel koroner stent çalışması dahilinde rutinde kullanılan metod ile koroner stent takılabilir ve rutindeki gibi takibi yapılabilir. Ancak normalin dışında gerek tedavi aşamasında gerekse takip aşamasında özel bir girişim uygulanamaz. Örneğin OCT veya IVUS ile görüntüleme takibi yapılamaz.

MEDİKAL CİHAZLARDA KLİNİK ÇALIŞMA

Gözlemsel vs Girişimsel Çalışma

Girişimsel Klinik Çalışma

Girişimsel klinik çalışmalarda araştırmacılar gönüllüleri bir araştırma planı/protokolü dahilinde takip ederler.

Gönüllüler medikal cihaz içeren girişimel bir tedavi göreceği gibi, araştırmacı çalışmada hedeflenen özel soruları cevaplamak için rutin dışında girişimler kullanabilir.

Mevcut bir cihaz, yeni bir cihaz ile karşılaştırılabilir, iki farklı tedavi yöntemi karşılaştırılabilir, farklı girişim/görüntüleme ile özel sorular cevaplanabilir.

MEDİKAL CİHAZLARDA KLİNİK ÇALIŞMA

Gözlemsel vs Girişimsel Çalışma

Girişimsel Klinik Çalışma

Örnek

Koroner kalp damar hastası gönüllülere girişimsel koroner stent çalışması dahilinde rutinde kullanılan metod ile veya farklı bir yöntem ile koroner stent takılabilir ve rutin olmayan görüntüleme teknikleri ile (IVUS / OCT gibi) rutin dışı girişim yapılarak dokulanmaya bakılmak amacı ile rutin dışı takip uygulanabilir.

Karşılaştırmalı çalışma dizayn edilerek iki farklı stent karşılaştırılabilir (iki farklı rakip veya ilaçlı ve ilaçsız stent gibi)

Pazar Sonrası Gözetim (PMS) Nedir?

- Pazar sonrası gözetim raporları üretici firma tarafından oluşturulan ve ürünün pazardaki performansının değerlendirildiği raporlardır.
- PMS Pazar sonrası toplanabilecek tüm bilgiler topluluğu olarak değerlendirilebilir.
- Klinik veri değerlendirme raporunda periyodik olarak güncellenir.
- Hem reaktif hem de proaktif aktiviteler topluluğudur.
- MDR'a göre PMCF, PMS'in bir parçası olarak tanımlanmıştır.

Pazar Sonrası Gözetim (PMS)

- Ürün ile ilgili olarak ruhsatlandırma durumu (ürünün hangi ülkelerde satışta olduğu, yıllara göre satış verileri, vb...)
- Müşteri şikayet analizi
- Oluşmuş olan olumsuz olaylar ve var ise buna istinaden alınan önlemler (geri toplama, bilgilendirme vb.)
- Olusmus olan ciddi olaylar ve buna istinaden hazirlanan rapor(lar) (Periyodik safety update report “PSUR”)
- Urun kullanimi ile olusabilecek bilgiler, musteri anketleri
- Üretici firma özellikle bu bilgiler ile daha önceden öngörmediği bir risk ile karşılaşır ise buna istinaden alınacak önlemler

Pazar Sonrası Klinik Takip (PMCF)

- Ürünün piyasaya çıkışını takiben (CE belgelendirilmesinin ardından) gerçekleştirilen, klinik acidan güvenlik ve performans ile ilgili spesifik sorulara cevap aramak üzere gerçekleştirilen onaylı kullanım amacı ile uyumlu gerçekleştirilen proaktif aktivitelerdir.
- MDR’da pazardaki CE belgeli bir urun hakkında proaktif olarak olarak klinik veri toplayarak bu bilgileri degerlendirmek olarak tanimlanmistir.
- Urunun mevcut verilerine ve klinik veri degerlendirmesinden cikan sonuca gore PMCF aktivite plani hazirlanir.
- Her ne kadar uzun zamandır pazarda olan dusuk riskli cihazlar icin de PMCF aktivitelerinin bekleniyor olmasi sasirtici gelse de PMCF aktivitelerinin boyutunun da risk ile dogru orantili oldugunu goz onunde bulundurmak gerekir.

PMCF Beklentileri Nelerdir?

- Meddev 2.12.2-2 Rev 2 beklentilerini karşılamalı
- Planlamanın, protokolün hayata geçirilmesinin ve raporlamanın uygun bir şekilde ve kabul edilebilir zamanlamada yapılması
- Kalan risklerin ve ürün güvenlik ve performansının kanıtlanması CE öncesi yapılması gerekmektedir birlikte eğer iyileştirilmesi gereken eksikler var ise CE öncesi olması gerekse de PMCF sınırlarına girer.
- Ürünün CE belgelendirilmesi eşdeğer cihaz veya cihazlara dayanarak yapıldı ise en önemli kalıntı risk cihazın eşdeğerliğinin gerçek dünyada ulaşamıyor olmasıdır. Bu nedenle PMCF endikasyonuna uygun performans gösteriyor mu ve beklenen sonuçlara ulaşıyor mu incelenmelidir.

PMCF Ne Değildir?

- Çabuk ve kısa yoldan klinik veri olmadan CE belgesi alıp klinik veriyi sonradan toplama yolu değildir.
- Temel gerekliliklere uyumu kanıtlama yolu değildir. Birincil önceliği ürün güvenliği ve etkinliğini kanıtlama olan çalışma değildir.
- Birkaç hastanın anket bazında takibi ile anlam ifade etmeyen bilgi değildir.

PMCF Verileri Nelerden Oluşabilir?

- İmplant cihazlar için registry (kayıt) çalışmaları
- Geriye dönük (retrospektif) çalışmalar
- Doktorlardan alınan ve cihazın kullanımını ölçen anketler
- Yeterli verisi bulunmayan cihazlar için klinik (belli bir iddia'ya ve endikasyona yönelik olabilir) çalışma

PMCF Planı

- PMCF planı üretici tarafından CE belgeli ürüne proaktif bir şekilde klinik veri toplamak amacı ile dokümante edilen method ve prosedürler topluluğudur.
- PMCF planının içeriği, takip için yapılması gerekli olan çalışmalar, nasıl verilerin eksik olduğu ve nelerin toplanması gerektiği, klinik veri değerlendirme raporu sonucunda netlik kazanacaktır.
- MDR’da tanımlanana göre PMCF planı, kullanıcılardan toplanan geri dönüşler ve deneyimler, bilimsel literatür taraması ve tüm diğer bilimsel klinik veri kaynaklarından oluşur.

PMCF Planı Neleri İçermelidir?

MDR Annex XIV Part B'ye göre

- PMCF sırasında izlenecek olan genel metod ve prosedürleri içermelidir;
 - Klinik veri ne şekilde üretilecek?
 - Kullanıcı geri dönüşleri mi?
 - Literatür tarama mı?
 - Farklı veri kaynakları mı?
- PMCF sırasında izlenecek olan spesifik metotlar
 - PMCF çalışmaları
 - Registry (kayıt çalışmaları)
 - Retrospektif çalışmalar

PMCF Planı Neleri İçermelidir?

MDR Annex XIV Part B'ye göre

- İzlenecek olan metodun uygunluğunun tartışılması
- Klinik veri değerlendirme raporuna ve risk değerlendirmesine atıf
- PMCF ile incelenecek özel bir amaç var mı?
- Eşdeğer ve benzer cihazların klinik verilerinin değerlendirilmesi
- Genel spesifikasyon veya standart var ise belirtilmesi
- PMCF aktiviteleri için detaylandırılmış zaman çizelgesi

PMCF Çalışmaları Ne Demek?

Madde 74'e göre

- PMCF planı çerçevesinde yapılacak olan PMCF çalışmaları CE belgeli cihazlarda onaylı endikasyonu dahilinde yapılan klinik çalışmalardır.
- Gözlemsel veya girişimsel çalışma olabilir.
- Gönüllüler normal prosedüü dışında herhangi bir ek girişimden geçecekler ise mutlaka gerekli onayların alınması gerekmektedir.
- Yapılacak olan çalışma onaylı endikasyon haricinde bir endikasyon için yapılıyor ise çalışma pazar öncesi çalışma olarak kabul edilecektir.

Teşekkürler

PINAR NEBOL SIANOS
pnebol@desiaclinical.com

Eşdeğer Cihaz

1. Klinik özellikler

- Aynı klinik durum için kullanım (Aynı endikasyon, hastalığın benzer önem derecesi ve evresi vb.)
- Aynı kullanım amacı
- Aynı kullanım yeri (aynı vücut bölgesi)
- Benzer hedef popülasyon (yaş, cinsiyet, anatomi vb...)
- Önemli derecede farklı performans sergilemesi öngörülme (beklenen klinik etki, özel kullanım amacı, kullanım süresi...)

Klinik Çalışma ve Klinik Değerlendirme

- Klinik Çalışma(lar);
- Klinik değerlendirme prosesinin bir parçası olmalıdır.



KLİNİK ÇALIŞMA



KLİNİK
DEĞERLENDİRME

Eşdeğer Cihaz

2. Teknik özellikler

- Benzer tasarıma sahip
- Aynı kullanım koşullarında kullanılmış
- Benzer spesifikasyon ve özelliklere sahip (örn; enerji türü, yoğunluğu, viskozitesi, yüzey özellikleri, vb.)
- Benzer uygulanma (takılma yöntemleri) (ilgiliyse)
- Benzer kullanım prensipleri ve kritik performans gereklilikleri

Eşdeğer Cihaz

3. Biyolojik özellikler

- Aynı hammaddeler
- Aynı temas süresi
- Benzer cerrahi rota

Biyolojik denklik ayrıca ISO 10993'e göre değerlendirilmelidir.