

## NEOFICIĀLS TULKOJUMS

Eiropas Komisija

Iekšējā tirgus ģenerāldirektorāts, rūpniecība, uzņēmējdarbība un  
MVU, vides un veselības tehnoloģijas

**Veselības tehnoloģijas un kosmētika**

**MEDDEV 2.7/1 4. izdevums**

**2016. gada jūnijs**

### **Vadlīnijas par medicīniskām ierīcēm**

### **Klīniskais izvērtējums Vadlīnijas ražotājiem un paziņotajām iestādēm saskaņā ar Direktīvu 93/42/EEK un 90/385/EEK**

#### Piebilde

Šīs vadlīnijas ir daļa no Vadlīniju kopuma, kas attiecas uz jautājumiem par EK direktīvu par medicīniskām ierīcēm piemērošanu. Tās nav juridiski saistošas. Vadlīnijas ir rūpīgi izstrādātas, intensīvi apspriežoties ar dažādām ieinteresētajām personām (kompetentām iestādēm, Komisijas dienestiem, rūpniecības nozarēm, citām ieinteresētajām pusēm), apspriežu laikā izplatītie starpposma dokumenti un komentāri tika iekļauti šajā dokumentā. Tādēļ šis dokuments atspoguļo medicīnisko ierīču nozares ieinteresēto personu pārstāvju pozīcijas. Šīs vadlīnijas ietver izmaiņas, kas ieviestas Padomes Direktīvā 90/385/EEK un Padomes Direktīvā 93/42/EEK, tās grozot saskaņā ar Direktīvu 2007/47/EK.

**Medicīnisko ierīču direktīvas.  
Klīniskā izpēte.**

**Klīniskais izvērtējums:  
vadlīnijas ražotājiem un paziņotajām iestādēm saskaņā ar  
Direktīvu 93/42/EEK un 90/385/EEK**

**Saturs**

1.	Ievads .....	4
2.	Tvērums .....	4
3.	Atsauces .....	4
4.	Definīcijas .....	5
5.	Saīsinājumi .....	8
6.	Klīniskā izvērtējuma vispārīgie principi .....	9
6.1.	Kas ir klīniskais izvērtējums? .....	9
6.2.	Kad tiek veikts klīniskais izvērtējums un kāpēc tas ir svarīgi? .....	10
6.2.1.	Klīniskais izvērtējums, kas tiek veikts medicīniskās ierīces izstrādei .....	10
6.2.2.	Sākotnējā CE marķējuma klīniskais izvērtējums .....	11
6.2.3.	Klīniskā izvērtējuma atjaunināšana .....	11
6.3.	Kā tiek veikts klīniskais izvērtējums? .....	13
6.4.	Kam ir jāveic klīniskais izvērtējums? .....	14
7.	Klīniskā izvērtējuma tvēruma noteikšana (0. posms) .....	15
8.	Derīgo datu identifikācija (1. posms) .....	17
8.1.	Ražotāja radītie un glabātie dati .....	17
8.2.	Dati, kas iegūti no literatūras .....	18
9.	Derīgo datu izvērtēšana (2. posms) .....	19
9.1.	Vispārīgi apsvērumi .....	19
9.2.	Izvērtēšanas plāns .....	20
9.3.	Izvērtēšana .....	20
9.3.1.	Kā novērtēt metodoloģijas kvalitāti un zinātnisko pamatotību? .....	20
9.3.2.	Kā noteikt datu kopas atbilstību klīniskajam izvērtējumam? .....	24
9.3.3.	Kā noteikt katras datu kopas nozīmi? .....	24
10.	Klīnisko datu analīze (3. posms) .....	27
10.1.	Vispārīgi apsvērumi .....	27
10.2.	Īpaši apsvērumi .....	27
10.3.	Ja, balstoties uz klīniskajiem datiem, atbilstība nav pietiekama .....	29
11.	Klīniskā izvērtējuma ziņojums (KIZ, 4. posms) .....	29
12.	Paziņoto iestāžu loma klīniskā izvērtējuma ziņojumu novērtējumā .....	31
	Pielikumi .....	32

A1.	Līdzvērtības pierādīšana.....	32
A2.	Kad ir jāveic papildu klīniskie pētījumi? .....	34
A3.	Ierīces apraksts - tipveida saturs .....	35
A4.	Literatūras avoti .....	36
A5.	Literatūras meklēšana un literatūras pārskata protokols, pamatelementi.....	37
A5.1.	Literatūras meklēšanas un apskata fons .....	38
A5.2.	Mērķis .....	38
A5.3.	Metodes.....	39
A6.	Klīnisko datu izvērtēšana - pētījumu piemēri, kuri nav zinātniski pamatoti, lai demonstrētu atbilstošu klīnisko veiktspēju un/vai klīnisko drošību .....	39
A7.	Klīnisko datu analīze - atbilstība konkrētām Būtiskajām prasībām.....	41
A7.1.	Atbilstības novērtēšana drošības prasībai (DMI LI1/DAIMI LI1) .....	41
A7.2.	Atbilstības novērtēšana prasībai par pieņemamu ieguvumu/risku attiecību (DMI LI1/ DAIMI LI1) .....	42
A7.3.	Atbilstības novērtēšana veiktspējas prasībai (DMI LI3/ DAIMI LI2).....	
A7.4.	Atbilstības novērtēšana pieņemamības prasībai par nevēlamiem notikumiem (DMI LI6 / DAIMI LI5) .....	47
A8.	Ierīces neapmierinātām medicīniskām vajadzībām - aspekti, kas jāapsver .....	48
A9.	Klīniskā izvērtējuma ziņojums - piedāvātais saturs, satura piemēri .....	49
A10.	Ierosinātais kontrolsaraksts klīniskā izvērtējuma ziņojuma publicēšanai.....	54
A11.	Informācija par interešu konflikta deklarāciju .....	56
A12.	Paziņoto iestāžu darbības.....	56
A12.1.	Paziņotās iestādes klīniskā izvērtējuma novērtēšana, ievērojot atbilstības novērtējumu.....	56
A12.2.	Pamatlietas dokumentācijas izskatīšana (II.4. pielikums; 2.4. pielikums) vai pamatlietas tipveida pārbaude (III pielikums; 3. pielikums)	
A12.3.	Izvērtējums kā daļa no procedūrām, kas saistītas ar kvalitātes sistēmu.....	61
A12.4.	Paziņotās iestādes īpašas procedūras un ekspertīze .....	62

## 1. Ievads

Saskaņā ar

- Direktīvas 93/42/EEK I pielikuma 6a sadaļu (grozīta saskaņā ar 2007/47/EK) un
- Direktīvas 90/385/EEK I pielikuma 5a sadaļu (grozīta saskaņā ar 2007/47/EK),

medicīniskās ierīces Būtisko prasību atbilstības pierādīšanai jāiekļauj klīniskais izvērtējums, kas tiek veikts saskaņā ar Direktīvas 93/42/EEK X pielikumu vai Direktīvas 90/385/EEK 7. pielikumu.

Šis dokuments veicina vienotu pieeju medicīnisko ierīču klīniskajam izvērtējumam, ko regulē Direktīvas 90/385/EEK un 93/42/EEK. Tas neattiecas uz *in vitro* diagnostikas ierīcēm.

Klīniskās izpētes mērķam un apjomam jābūt elastīgam un atbilstošam attiecīgās ierīces raksturam, paredzētajam nolūkam un riskam. Tāpēc šīs vadlīnijas nevar noteikt konkrētas ierīces prasības.

Šajā dokumentā ir izmantotas norādošas formas, kas ir izmantotas Direktīvās.

## 2. Tvērums

Šīs vadlīnijas nav juridiski saistošas; vienīgi Direktīvu teksts ir juridisks. Ir atzīts, ka konkrētos apstākļos, piemēram, zinātnes attīstības rezultātā, var būt iespējama vai piemērojama alternatīva pieeja, lai izpildītu juridiskās prasības.

Tomēr, ņemot vērā ieinteresēto personu un valstu kompetento iestāžu ekspertu līdzdalību, ir paredzams, ka šīs vadlīnijas dalībvalstīs tiks ievērotas, tādējādi atbalstot vienotu ES direktīvu un noteikumu kopīgas prakses piemērošanu.

Attiecībā uz atsevišķiem jautājumiem, kas nav aplūkoti Direktīvās, valstu tiesību akti var atšķirties no šīm vadlīnijām.

Šīs vadlīnijas regulāri atjaunina atbilstoši normatīvo aktu attīstībai. Vienmēr jāizmanto vadlīniju jaunākā versija. Šī versija ir iepriekšējo tekstu pilnīga pārskatīšana.

Medicīnisko ierīču likumdošana Eiropā šobrīd tiek būtiski pārskatīta. Tiks publicēta jauna Eiropas Parlamenta un Padomes regula par medicīnas ierīcēm, kuras rezultātā var mainīties svarīgākie jēdzieni vai definīcijas saistībā ar klīnisko izvērtējumu. Visticamāk, daļa no šī dokumenta būs jāpārskata. Dažas daļas (piemēram, saturs par paziņotajām iestādēm), visticamāk, tiks izņemts un iekļauts citās dokumentu sērijās.

## 3. Atsauces

Eiropas tiesību akti:

- 1990. gada 20. jūnija Padomes Direktīva 90/385/EEK par dalībvalstu tiesību aktu tuvināšanu attiecībā uz aktīvām implantējamām medicīniskām ierīcēm;
- 1993. gada 14. jūnija Padomes Direktīva 93/42/EEK par medicīniskām ierīcēm;
- 2012. gada 8. augusta Komisijas Regula 722/2012 par aktīvām implantējamām medicīniskām ierīcēm un medicīniskām ierīcēm, kas ražotas, izmantojot dzīvnieku izcelsmes audus;

- 2013. gada 24. septembra Komisijas Īstenošanas Regula 920/2013 par pilnvaroto iestāžu iecelšanu un uzraudzību saskaņā ar Padomes Direktīvu 90/385/EEK par aktīvām implantējamām medicīnas ierīcēm un Padomes Direktīvu 93/42/EEK par medicīnas ierīcēm.

Saskaņotie un starptautiskie standarti:

- EN ISO 14155:2011 Cilvēkiem paredzētu medicīnisko ierīču klīniskā izpēte - laba klīniskā prakse;
- EN ISO 14971:2012 Medicīnas ierīces - riska pārvaldības pielietojums medicīnas ierīcēm.

Eiropas vadlīnijas:

- MEDDEV 2.12/1 Medicīnisko ierīču vigilances sistēmas vadlīnijas;
- MEDDEV 2.12/2 Vadlīnijas par pēctirgus pārbaūžu pētījumiem: pamācība ražotājam un paziņotajai iestādei;
- MEDDEV 2.4/1 Medicīnisko ierīču klasifikācija;
- MEDDEV 2.7/2 Vadlīnijas kompetentajām iestādēm klīniskās izpētes pieteikuma apstiprināšanai / novērtēšanai saskaņā ar Direktīvām 90/385/EEK un 93/42/EK;
- Pamācība par robežām un klasifikāciju Kopienas reglamentējošo noteikumu ietvarā attiecībā uz medicīniskām ierīcēm;
- PIDG BPG 2006-1 Paziņotās iestādes maiņa;
- PIDG BPG 2009-1 Vadlīnijas par pamatlīnijas dokumentācijas pārbaudi un ziņojuma saturu;
- PIDG BPG 2009-4 Vadlīnijas par paziņotās iestādes uzdevumiem attiecībā uz tehnisko dokumentāciju;
- PIDG BPG 2010-2 Vadlīnijas par audita ziņojuma saturu;
- PIDG BPG 2014-1EK konstrukcijas pārbaudes un veida pārbaudes sertifikāta atjaunošana: Atbilstības novērtēšanas procedūras un vispārīgie noteikumi;
- PIDG BPG 2014-2 Vadlīnijas par paziņotās iestādes personālam nepieciešamo informāciju, lai veiktu atbilstības novērtēšanas darbības;
- PIDG BPG 2014-3 Vadlīnijas ražotājiem un paziņotajām iestādēm par dizaina izmaiņu un kvalitātes sistēmas izmaiņu ziņošanu.

Citas vadlīnijas:

- GHTF SG5 N1R7:2007: Klīniskie pierādījumi - galvenās definīcijas un koncepcijas;
- GHTF SG5 N2R8:2007: Klīniskais novērtējums;
- GHTF SG5 N41R9:2005: Drošības un veiktspējas galvenie principi.

Šajā sarakstā ir ietverti tikai dokumenti, kas bija pieejami šī MEDDEV dokumenta publicēšanas laikā. Parasti ir jāizmanto jaunākās standartu un tiesību aktu versijas.

## 4. Definīcijas

**Nevēlams notikums:** jebkura nevēlama medicīniska parādība, neparedzēta slimība vai ievainojums vai jebkādas nevēlamas klīniskas pazīmes (tostarp patoloģiska laboratoriska konstatācija) cilvēkiem, lietotājiem vai citām personām neatkarīgi no tā, vai tās saistītas ar pētāmo medicīnisko ierīci.

1. piebilde: Tas ietver notikumus, kas saistīti ar izvērtējamo vai salīdzināmo ierīci.
2. piebilde: Tas ietver notikumus, kas saistīti ar attiecīgajām procedūrām.
3. piebilde: Lietotājiem vai citām personām tas attiecas tikai uz gadījumiem, kas saistīti ar pētāmo medicīnisko ierīci.

[EN ISO 14155:2011]

**Neobjektivitāte:** neobjektivitāte ir rezultātu mērījuma sistemātiska novirze no tā patiesās vērtības, kas noved pie ārstēšanas efekta pārvērtēšanas vai nepietiekamas novērtēšanas. Tas var rasties no, piemēram, veida, kādā pacientiem tiek izvēlēta terapija, kā tiek mērīti un interpretēti ārstēšanas rezultāti un kā tiek reģistrēti un ziņoti dati. [Adaptēts no GHTF SG5/N2R8:2007]

**Klīniskie dati:** drošības un/vai veikspējas informācija, kas tiek iegūta no ierīces klīniskas izmantošanas. Klīniskie dati tiek iegūti no:

- konkrētās ierīces klīniska(-iem) pētījuma(-iem);
- veicot klīnisku(-us) pētījumu(-us) vai citus zinātniskajā literatūrā publicētus pētījumus par līdzīgu ierīci, kuras līdzvērtību konkrētajai ierīcei var uzskatāmi pierādīt, vai no
- publicētiem un/vai nepublicētiem pārskatiem par citu klīnisko pieredzi, kas iegūta darbā ar attiecīgo ierīci vai tai līdzīgu ierīci, kuras līdzvērtību konkrētajai ierīcei var uzskatāmi pierādīt.”;

[Iegūts no DMI 1.2.k panta un DAIMI 1.2.k panta]

**Klīniskais izvērtējums:** Metodoloģiski pamatota nepārtraukta procedūra, lai apkopotu, novērtētu un analizētu klīniskos datus, kas attiecas uz medicīnisko ierīci, un analizētu, vai ir pietiekams daudzums klīnisko pierādījumu, lai apstiprinātu atbilstību attiecīgajām būtiskajām drošības un veikspējas prasībām, izmantojot ierīci saskaņā ar ražotāja lietošanas norādījumiem.

Piebilde: Izņēmuma gadījumos, kad nav nepieciešama lietošanas pamācība, apkopošana, novērtēšana un analīze tiek veikta, ņemot vērā vispārēji atzītu lietošanas kārtību.

**Klīniskie pierādījumi:** klīniskie dati un klīniskā izvērtējuma ziņojums, kas attiecas uz medicīnas ierīci. [GHTF SG5/N2R8:2007]

**Klīniskais pētījums:** sistemātiska viena vai vairāku cilvēku izmeklēšana, ko veic, lai novērtētu medicīniskās ierīces drošību vai veikspēju. Piebilde: "klīniskā izpēte" ir "klīniskā pētījuma" sinonīms. [EN ISO 14155:2011]

**Klīniskā pētījuma plāns:** dokuments, kurā norādīts klīniskās izpētes pamatojums, mērķi, plānojums un ieteiktā analīze, metodika, uzraudzība, rīcība un uzskaitē. [EN ISO 14155:2011]

**Klīniskā veikspēja:** medicīniskās ierīces darba režīms vai subjekta reakcija pret medicīnisko ierīci saistībā ar tās paredzēto izmantošanu, kad tā tiek pareizi, lietota attiecībā uz subjektu. [EN ISO 14155:2011]

**Ierīces reģistrs:** organizēta sistēma, kas izmanto novērošanas pētījumu metodes, lai savāktu noteiktus klīniskos datus normālos lietošanas apstākļos, kas attiecas uz vienu vai vairākām ierīcēm, lai noteiktu konkrētus rezultātus mērķa grupai ar konkrētu slimību, stāvokli vai iedarbību, un kas kalpo iepriekš noteiktiem zinātniskiem, klīniskiem vai politiskiem mērķiem.

Piebilde: Terminu "ierīces reģistrs" nevajadzētu jaukt ar ierīces reģistrācijas un uzskaites jēdzienu. [MEDDEV 2.12/2 rev2]

**Klīniskā drošība:** nepieļaujama klīnisku risku neesamība, lietojot ierīci saskaņā ar ražotāja lietošanas norādījumiem. [MEDDEV 2.7/2 2. izdevums]

Piebilde: Izņēmuma gadījumos, kad nav nepieciešama lietošanas pamācība, apkopošana, novērtēšana un analīze tiek veikta, ņemot vērā vispārēji atzītu lietošanas kārtību.

**Klīniskā izmantošana:** medicīniskas ierīces izmantošana dzīvos cilvēkos vai uz dzīvjiem cilvēkiem.

Piebilde: Ietver medicīniskās ierīces izmantošanu, kas neietver tiešu kontaktu ar pacientu.

**Līdzvērtīga ierīce:** ierīce, kurai var pierādīt līdzvērtību ar konkrēto ierīci. [Iegūts no DMI 1.2.k panta]

**Priekšizpēte:** klīnisks pētījums, kas parasti tiek izmantots, lai iegūtu informāciju par medicīnisko ierīci (agrīnā produkta projektēšanas stadijā), lai pienācīgi plānotu ierīces attīstības turpmākos soļus, tostarp vajadzības pēc dizaina izmaiņām vai galvenā pētījuma parametriem. [MEDDEV 2.7/2 2. izdevums]

**Saskaņotie standarti:** standarti, uz kuriem atsaucas ir publicētas Eiropas Kopienu Oficiālajā Vēstnesī. [Iegūts no Direktīvas 90/385/EEK 5. panta un Direktīvas 93/42/EEK 5. panta]

**Apdraudējums:** iespējams kaitējuma avots. [EN ISO 14971:2012]

**Vielu un tehnoloģiju radītais apdraudējums** šī MEDDEV dokumenta izpratnē apdraudējums, kas tiek novērots produktiem ar īpašām pazīmēm. Piebilde: Tas ietver produktus, kas satur vienādus materiālus un vielas, materiālu kombinācijas, izmanto tās pašas tehnoloģijas, rada līdzīgu nodilumu, tiek izmantoti ar tāda paša veida ķirurģisku pieeju, vienādām ražošanas procedūrām, piemaisījumiem vai citām īpašībām.

**Negadījums:** jebkurš ierīces parametru vai darbības traucējums vai pasliktināšanās, kā arī marķējuma vai lietošanas norādījumu neprecizitāte, kas tieši vai netieši var izraisīt vai ir izraisījis kāda pacienta vai lietotāja vai citu personu nāvi vai nopietnu veselības stāvokļa pasliktināšanos. [MEDDEV 2.12/8. izdevums]

**Ražotāja sniegtie informatīvie materiāli:** šī dokumenta izpratnē tas attiecas uz izvērtējamās ierīces marķējumu, lietošanas norādījumiem un ražotāja reklāmas materiāliem.

[Iegūts no DMI 1.2.g panta, DMI I pielikuma 13. sadaļas, DAIMI 1.2.f panta, DAIMI I pielikuma 14. un 15. sadaļas]

**Paredzētais nolūks:** lietojums, kam ierīce ir paredzēta saskaņā ar datiem, ko ražotājs norādījis uz etiķetes, lietošanas pamācībā un/vai reklāmas materiālos. [DMI 1.2.g pants, DAIMI.2.f punkts]

**Pētnieks:** izpētes grupas atsevišķs loceklis, kurš izvēlēts un kuru pārrauga galvenais pētnieks izpētes centrā, lai veiktu kritiskas ar klīnisko izpēti saistītas procedūras vai pieņemtu svarīgus ar klīniskiem pētījumiem saistītus lēmumus. [EN ISO 14155:2011]

**PTUP plāns:** dokumentētas, proaktīvas, organizētas metodes un procedūras, ko izstrādājis ražotājs, lai savāktu klīniskos datus, pamatojoties uz ierīces ar CE atbilstības zīmi lietošanu, kas atbilst konkrētai projekta dokumentācijai vai medicīnisko ierīču grupas izmantošanai vienā un tajā pašā apakš kategorijā vai kā noteikts Direktīvā 93/42/EEK. Mērķis ir apstiprināt klīnisko veiktspēju un drošību medicīniskās ierīces paredzamajā dzīves laikā, noteikto risku pieņemamību un konstatēt jaunus riskus, pamatojoties uz faktiskiem pierādījumiem. [MEDDEV 2.12/2 2. izdevums]

**PTUP pētījums:** pētījums, kas veikts pēc ierīces CE atbilstības zīmes iegūšanas un ir paredzēts, lai atbildētu uz konkrētiem jautājumiem saistībā ar ierīces klīnisko drošību vai veiktspēju (t.i., atlikušo risku), ja to lieto saskaņā ar apstiprināto marķējumu. [MEDDEV 2.12/2 2. izdevums]

**Risks:** kaitējuma rašanās varbūtības un šī kaitējuma smaguma apvienojums. [EN ISO 14971:2012]

**Riska pārvaldība** sistemātiska pārvaldības politikas, procedūru un prakses piemērošana riska analīzē, noteikšanā un kontrolē; [EN ISO 14971:2012]

**Nopietns nevēlams notikums** ir nevēlams notikums, kas var

- a) radīt nāves iestāšanos;
- b) radīt nopietnas veselības problēmas, kas var izraisīt:
  - 1) dzīvībai bīstamu slimību vai ievainojumu,
  - 2) pastāvīgu ķermeņa uzbūves vai funkcijas traucējumu,
  - 3) uzturēšanos stacionārā vai ilgstošu hospitalizāciju,
  - 4) medicīnisku vai ķirurģisku iejaukšanos, lai novērstu dzīvībai bīstamas slimības vai ievainojumus, vai pastāvīgu ķermeņa uzbūves vai funkciju traucējumu;
- c) apdraudējumu auglim, augļa nāvi, iedzimtu anomāliju vai defektu.

Piebilde: Par nopietnu nevēlamu notikumu netiek uzskatīta plānota hospitalizācija iepriekšēja stāvokļa ārstēšanai vai procedūra saskaņā ar KOP [Klīniskā pētījuma plānu] bez nopietna veselības apdraudējuma. [EN ISO 14155:2011]

**Pietiekami klīniskie pierādījumi:** klīnisko pierādījumu apmērs un kvalitāte, lai garantētu secinājumu zinātnisko pamatotību.



## 5. Saīsinājumi

**DAIMI:** Direktīva par aktīvām implantējamām medicīniskām ierīcēm (Padomes Direktīva 90/385/EEK, kas grozīta ar Direktīvu 2007/47/EK)

**KINP:** Klīniskā izvērtējuma novērtējuma pārskats

**KIZ:** Klīniskā izvērtējuma ziņojums

**BP:** Būtiskās prasības

**LI:** Lietošanas instrukcija

**DMI:** Direktīva par medicīniskām ierīcēm (Padomes Direktīva 93/42/EEK, kas grozīta ar Direktīvu 2007/47/EK)

**PTU:** Pēctirgus uzraudzība

**PTUP:** Pēctirgus klīniskā pārbaude

## 6. Klīniskā izvērtējuma vispārīgie principi

### 6.1. Kas ir klīniskais izvērtējums?

Klīniskais izvērtējums ir metodoloģiski pamatota nepārtraukta procedūra, lai apkopotu, novērtētu un analizētu klīniskos datus, kas attiecas uz medicīnisko ierīci, un analizētu, vai ir pietiekams daudzums klīnisko pierādījumu, lai apstiprinātu atbilstību attiecīgajām būtiskajām drošības un veiktspējas prasībām, izmantojot ierīci saskaņā ar ražotāja lietošanas instrukciju.

Izņēmuma gadījumos, kad nav nepieciešama lietošanas instrukcija, apkopošana, novērtēšana un analīze tiek veikta, ņemot vērā vispārēji atzītu lietošanas kārtību.

Klīniskā izvērtējuma prasības attiecas uz visu klašu medicīniskajām ierīcēm. Izvērtējumam ir jābūt atbilstošam izvērtējamai ierīcei raksturīgajām īpašībām un paredzētajam mērķim.

Ir jānorāda ieguvumi un riski, piemēram, to raksturs, iespējamība, apmērs, ilgums un biežums. Galvenie jautājumi ir ieguvumu/risku attiecības noteikšana paredzētajām mērķa grupām un medicīnas indikācijas, šīs attiecības pieņemamības parādīšana, balstoties uz jaunākajiem sasniegumiem attiecīgajā medicīnas jomā.

Klīniskais novērtējums ir ražotāja pienākums, un klīniskā izvērtējuma ziņojums ir medicīniskās ierīces tehniskās dokumentācijas elements.

Lai tas atbilstu Eiropas medicīnisko ierīču direktīvām

- klīniskajam izvērtējumam ir jāietver šādas Būtiskās prasības:
  - 1. pielikuma DAIMI 1., 2., 5. sadaļa (aktīvām implantējamām medicīniskajām ierīcēm) vai
  - I pielikuma DMI 1., 3., 6. sadaļa (medicīniskajām ierīcēm);skatīt 7. pielikumu (Klīnisko datu analīze - atbilstība konkrētām Būtiskajām prasībām);
- izvērtējumā ir jāievēro noteiktas un metodoloģiski pareizas procedūras, kā norādīts:
  - 7. pielikumā DAIMI (aktīvām implantējamām medicīniskajām ierīcēm) vai
  - X pielikumā DMI (medicīniskajām ierīcēm);

- ja atbilstības Būtiskajām prasībām parādīšana, kas balstīta uz klīniskajiem datiem, nav pietiekama, ir jāsniedz atbilstošs pamatojums. Pamatojums ir jāiekļauj klīniskā izvērtējuma ziņojumā, kurā ietilpst:
  - 7. pielikuma DAIMI 1.5. sadaļa (aktīvām implantējamām medicīniskajām ierīcēm) vai
  - X pielikuma DMI 1.1d sadaļa (medicīniskajām ierīcēm).

Atbilstība Būtiskajām prasībām var tik pieņemta tikai pēc šādu jautājumu saskaņošanas:

- ražotāja sniegtie informatīvie materiāli (tostarp etiķete, lietošanas instrukcija, pieejamie reklāmas materiāli, piemēram, pievienotie dokumenti, ko, iespējams, paredzējis ražotājs);
- klīniskais izvērtējums (klīniskajā izvērtējumā izmantotais ierīces apraksts, cits saturs klīniskā izvērtējuma ziņojumā);
- pieejamie klīniskie dati (piemēram, Klīniskie pētījumi, publikācijas, PTU pētījumi utt.)

Vērtētājiem ir īpaši jānovērtē, vai šos punktus pienācīgi pamato klīniskie pierādījumi:

- paredzētais mērķis, kas norādīts sniegtajos informatīvajos materiālos (tostarp visas medicīniskās indikācijas);
- klīniskā veikspēja un ieguvumi, kas aprakstīti ražotāja sniegtajos informatīvajos materiālos (tostarp, piemēram, jebkādas prasības attiecībā uz produkta veikspēju un drošību);
- risku novēršanas un risku mazināšanas pasākumi, kas aprakstīti ražotāja sniegtajos informatīvajos materiālos (tostarp, piemēram, atlikušo risku paziņošana, kontrindikācijas, piesardzības pasākumi, brīdinājumi, norādījumi par paredzamām nevēlamām situācijām);
- ierīces lietojamība paredzētajiem lietotājiem un ražotāja sniegto informācijas materiālu piemērotība paredzētajiem lietotājiem (tostarp, ja piemērojams, neprofesionāļiem vai cilvēkiem ar īpašām vajadzībām);
- norādījumi par mērķa grupām (tostarp, piemēram, grūtnieces, bērni).

## 6.2. Kad tiek veikts klīniskais izvērtējums un kāpēc tas ir svarīgi?

Klīniskais izvērtējums tiek veikts medicīniskās ierīces dzīves cikla laikā kā nepārtraukts process.

Parasti tas tiek veikts medicīniskās ierīces izstrādes laikā, lai noteiktu datus, kas ir nepieciešami, lai nokļūtu tirgū. Klīniskais izvērtējums ir obligāts sākotnējam CE marķējumam, un tas ir aktīvi jāaktualizē.

Klīniskais izvērtējums ir nepieciešams un svarīgs, jo tas nodrošina, ka ierīces drošības un veikspējas izvērtējums pamatojas uz pietiekamiem klīniskajiem pierādījumiem laikā, kad ierīce ir pieejama tirgū. Šis nepārtrauktais process ļauj ražotājiem iesniegt paziņotajām iestādēm un kompetentajām iestādēm pietiekamus klīniskos pierādījumus, lai demonstrētu ierīces atbilstību Būtiskajām prasībām visā tās dzīves laikā (piemēram, CE atbilstības zīmes piešķiršana, pēctirgus uzraudzības veikšana un ziņošana saskaņā ar prasībām vai uzraudzības laikā veiktās procedūras).

### 6.2.1. Klīniskais izvērtējums, kas tiek veikts medicīniskās ierīces izstrādei

Pirmstīrgus izpēte un izstrāde tiek vadīta pēc klīniskā izvērtējuma un riska pārvaldības. Parasti ražotāji veic klīniskos izvērtējumus, lai:

- definētu vajadzības ierīces klīniskajai drošībai un veiktspējai;
- ja iespējama līdzvērtība esošai ierīcei, novērtētu, vai ir pieejami klīniskie dati, un nosaka līdzvērtību; papildu informācija atrodama A1 pielikumā (Līdzvērtības pierādīšana);
- veiktu trūkumu analīzi un noteiktu, kuri izvērtējamās ierīces dati vēl ir jāsapatavo neatkarīgi no tā, vai ir vajadzīgi klīniskie pētījumi, un nepieciešamības gadījumā noteiktu papildu pētījuma projektu; papildu informācija atrodama 10. sadaļā (Klīnisko datu analīze) un A2 pielikumā (Kad jāveic papildu klīniskie pētījumi?).

Tā kā sākotnējā klīniskajā izvērtējumā ir norādīti jautājumi, uz kuriem jāatbild klīniskajā izpētē, klīniskās izvērtēšanas process parasti sākas pirms jebkādas klīniskās izpētes<sup>1</sup>.

### 6.2.2. Sākotnējā CE marķējuma klīniskais izvērtējums

Ir jāveic klīniskais izvērtējums, lai veiktu atbilstības novērtēšanas procesu, pēc kura tiek piešķirta CE atbilstības zīme un medicīniskās ierīces laišana tirgū. Mērķis ir:

- dokumentēt, ka ir pietiekami klīniski pierādījumi, lai pierādītu atbilstību Būtiskajām prasībām, kas attiecas uz klīnisko veiktspēju un drošību;
- identificēt aspektus, kuri pēctīrgus uzraudzības laikā (PTU) sistemātiski jāatrisina, piemēram, klīniskajos pēctīrgus pētījumos (PTUP pētījumi), kas nepieciešami saskaņā medicīnisko ierīču direktīvām. Parasti šie aspekti ietver vēl neidentificētu risku novērtējumu un neskaidrības vai neatbildētos jautājumus (piemēram, retas komplikācijas, nenoteiktības attiecībā uz ilgtermiņa veiktspēju, drošību plašas lietošanas apstākļos).

### 6.2.3. Klīniskā izvērtējuma atjaunināšana

#### a. Atjauninājumu biežums

Ražotājam jānosaka un jāpamato biežums, kādā klīniskajam izvērtējumam ir jātiek atjauninātam.

Lai to izdarītu, ražotājam parasti ir jāņem vērā:

- vai ierīce rada būtisku risku  
(piemēram, balstoties uz dizainu, materiālu, sastāvdaļām, izplatību, klīniskajām procedūrām, anatomiski riskantām atrašanās vietām, augsta riska mērķa grupām (piemēram, pediatrija, vecāka gadagājuma cilvēki), slimības smaguma pakāpi/ārstēšanas izaicinājumiem);
- vai ierīce ir labi izveidota, ņemot vērā:
  - inovācijas;

---

<sup>1</sup> Tostarp klīnisko pētījumu plānošana un dokumentu noformēšana saskaņā ar standartu EN ISO 14155

- attiecīgās izmaiņas klīniskajās zinātnēs, materiālu zinātnēs vai citās zinātnēs, kas saistītas ar izvērtējamo ierīci;
- pašreizējo uzticības līmeni klīniskās veiktspējas izvērtēšanā un klīniskās drošības izvērtēšanā; ražotājam ir jāapsver
  - klīniskajos pētījumos, PTUP pētījumos, reģistros vai citos sistemātiskajos pētījumos pieejamie dati (ieskaitot izmantoto ierīču skaitu, ja šāda izmantošana atspoguļo izmantojumu tirgū, līdzšinējie rezultāti);
  - līdz šim tirgū izmantoto ierīču kopējais skaits un paredzamie ziņošanas rādītāji saskaņā ar vigilances sistēmu;
- vai pastāv riski un neskaidrības vai neatbildēti jautājumi par vidēji ilgu vai ilgtermiņa lietošanu, kas ietekmētu atjauninājumu biežumu.
- dizaina izmaiņas vai ražošanas procedūru izmaiņas (ja tādas ir).

Klīniskais izvērtējums tiek aktīvi atjaunināts:

- kad ražotājs saņem jaunu informāciju no PTU, kas var mainīt pašreizējo izvērtējumu;
- ja šāda informācija netiek saņemta,
  - ne retāk kā reizi gadā, ja ierīce saskaras ar būtiskiem riskiem vai nav vēl labi izveidota; vai
  - ik pēc 2 - 5 gadiem, ja nav sagaidāms, ka ierīce saskarsies ar būtiskiem riskiem, un ir labi izveidota, ir jāsniedz pamatojums.

Ja ir nepieciešama paziņoto iestāžu iejaukšanās, atjauninājumus parasti saskaņo ar paziņoto iestādi. Parasti tie ir saskaņoti ar uzraudzības audita un sertifikātu atjaunošanas grafiku.

#### b. Vispārēji apsvērumi par klīniskā izvērtējuma atjaunināšanu

Ražotājiem ir jāīsteno un jāuztur PTU sistēma, kas uzrauga ierīces klīnisko veiktspēju un drošību kā daļu no kvalitātes vadības sistēmas<sup>2</sup>. Šādam PTU tvērumam un raksturam ir jābūt piemērotam ierīcei un tās paredzētajam darbības nolūkam.

PTU regulāri iegūst jaunus datus (piemēram, drošības pārskati, rezultāti no publicētās literatūras, PTUP pētījumiem un citi dati par ierīces lietojumu). Šos datus ir nepieciešams novērtēt, lai atrastu informāciju, kas var mainīt ieguvumu/risku attiecības izvērtējumu un ierīces klīnisko veiktspēju un drošību. Šos datus ir nepieciešams savlaicīgi piemērot klīniskā izvērtējumā procesā.

Saskaņā ar Direktīvām klīniskajam izvērtējumam un klīniskā izvērtējuma ziņojumu ir aktīvi jāatjaunina ar datiem, kas iegūti no pēctirgus uzraudzības<sup>3</sup>.

Atjauninot klīnisko izvērtējumu, vērtētājiem ir jāpārbauda:

- vai ieguvumu/risku attiecība, nevēlami notikumi (iepriekš zināmi vai tikko radušies) un riska mazināšanas pasākumi joprojām ir

---

2 DAIMI 2., 4. un 5. pielikums  
DMI II, IV, V, VI un VII pielikumi

3 DMI X pielikuma 1.1.c sadaļa

- saderīgi ar augsta līmeņa veselības un drošības aizsardzību un ir pieņemami saskaņā ar pašreizējām zināšanām/jaunākajiem sasniegumiem;
- pareizi atrisināti ražotāja sniegtajos informatīvajos materiālos;
- pareizi atrisināti ražotāja PTU plānā;
- vai esošās norādes ir joprojām pamatotas;
- vai norādes, ko ražotājs plāno izmantot, ir pamatotas.

Kaut arī klīniskajam izvērtējumam ir nepieciešami dati no PTU darbībām, tas arī iegūst jaunu informāciju, kas jāņem vērā PTU un risku pārvaldības procesā. Tāpēc kritisks izvērtējums var izmainīt ražotāja risku pārvaldības dokumentus, lietošanas instrukciju (LI) un PTU darbības.

Ja ražotājs secina, ka nav pietiekamu klīnisko pierādījumu, lai apstiprinātu atbilstību Būtiskajām prasībām, ražotājam ir nepieciešams:

- pārtraukt ierīču laišanu tirgū, līdz tiek atjaunota atbilstība, un
- veikt nepieciešamos korektīvos un preventīvos pasākumus.

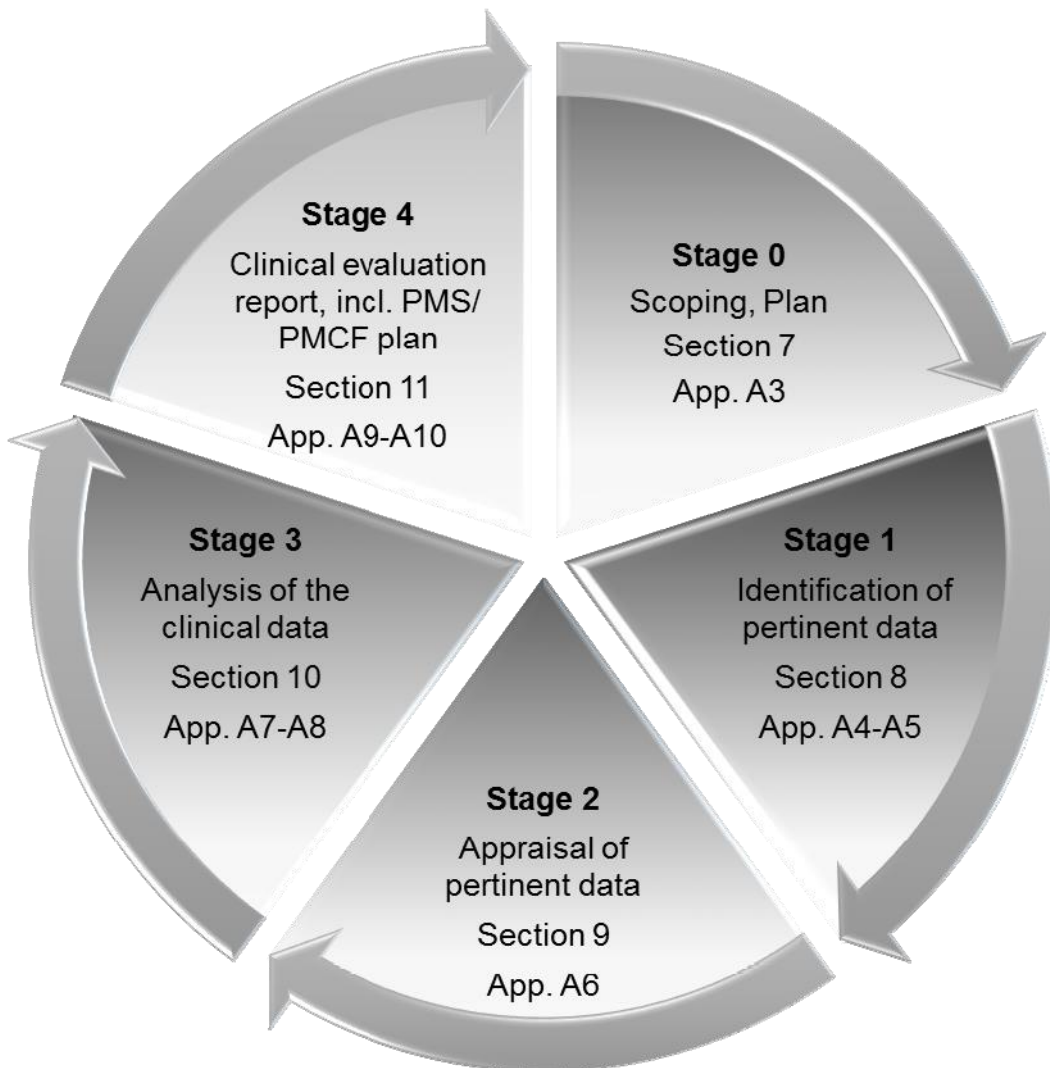
### 6.3. Kā tiek veikts klīniskais izvērtējums?

Klīniskais izvērtējums ir balstīts uz pieejamo pirms un pēc tirgus klīnisko datu visaptverošu analīzi attiecībā uz izvērtējamās ierīces paredzēto darbības nolūku, tostarp klīniskās veikspējas un drošības dati.

Klīniskajā izvērtējumā ir noteikti atsevišķi posmi:

- 0. posms: Noteikt tvērumu, plānot klīnisko izvērtējumu (mēdz saukt arī par apmēra noteikšanu un klīniskā izvērtējuma plānu).
- 1. posms: Noteikt attiecīgos datus.
- 2. posms: Novērtēt katru datu kopu attiecībā uz zinātnisko pamatotību, atbilstību un nozīmi.
- 3. posms: Analizēt datus, izdarīt secinājumus par
  - atbilstību Būtiskajām prasībām (tostarp BP1, BP3, BP6) par ierīces veikspēju un drošību, ietverot tās ieguvumu/risku attiecību,
  - ražotāja sniegto informatīvo materiālu saturu (tostarp etiķete, LI, pieejamie reklāmas materiāli, piemēram, pievienotie dokumenti, ko, iespējams, paredzējis ražotājs),
  - atlikušo risku un neskaidrībām vai neatbildētiem jautājumiem (tostarp retas komplikācijas, ilgtermiņa veikspēja, drošība plašas lietošanas apstākļos), vai tie ir atbilstoši CE atbilstības zīmei un vai tie ir jānovērš pirms PTU.
- 4. posms: Noslēgt klīniskā izvērtējuma ziņojumu  
 Klīniskā izvērtējuma ziņojums apkopo un saista visu attiecīgo klīnisko datu, kas dokumentēti vai pieminēti citās tehniskā novērtējuma daļās, izvērtējumu. Klīniskā izvērtējuma ziņojums un attiecīgie klīniskie dati veido klīniskos pierādījumus atbilstības novērtēšanai.

Katrs no šiem posmiem ir ietverts atsevišķās šī dokumenta sadaļās (skatīt tālāko attēlu). Klīniskā izvērtējuma gaitas laikā posmi parasti ir iteratīvi. Novērtēšanas un analīzes posmā var atklāt jaunu informāciju un izvirzīt jaunus jautājumus, nepieciešamību paplašināt izvērtējuma tvērumu, pilnveidot klīniskās izvērtēšanas plānu, kā arī iegūt, novērtēt un analizēt papildu datus.



**Attēls:** Klīniskā izvērtējuma posmi un atsauces uz šī dokumenta sadaļām un pielikumiem.

#### 6.4. Kam ir jāveic klīniskais izvērtējums?

Klīniskais izvērtējums ir jāveic atbilstoši kvalificētai personai vai komandai. Ražotājam ir jāņem vērā šādi aspekti:

- Ražotājs nosaka prasības vērtētājiem, kas atbilst izvērtējamās ierīces raksturam, klīniskai veiktspējai un riskiem;
- Ražotājam jāspēj pamatot vērtētāju izvēli, atsaucoties uz viņu kvalifikāciju un dokumentētu pieredzi, un jāuzrāda katra vērtētāja interešu konflikta deklarācija;
- Vērtētājam ir jābūt vispārīgām zināšanām par šādiem jautājumiem:
  - pētījumu metodoloģija (tostarp klīniskā pētījuma projekti un bioloģiskā statistika);

- informācijas pārvaldība (piemēram, zinātnieka izglītība vai bibliotekāra kvalifikācija; pieredze ar attiecīgo datu bāzu izmantošanu, piemēram, "Embase" un "Medline");
- normatīvās prasības; un
- medicīnas raksti (piemēram, pēcdiploma pieredze attiecīgajā zinātnes vai medicīnas nozarē; apmācība un pieredze ar medicīnas rakstiem, sistemātisku pārskatīšanu un klīnisko datu novērtēšanu).
- Attiecībā un konkrēto ierīci, kas tiek izvērtēta, vērtētājiem ir jābūt papildu zināšanām par:
  - ierīces tehnoloģiju un tās pielietojumu;
  - stāvokļu diagnozi un pārvaldību, ko ir paredzēts diagnosticēt un pārvaldīt, izmantojot ierīci, zināšanas par medicīnas alternatīvām, ārstēšanas standartiem un tehnoloģijām (piemēram, speciālista klīniskā pieredze attiecīgajā medicīnas specialitātē).
- Vērtētājiem ir jābūt vismaz šādai apmācībai un pieredzei attiecīgajā jomā:
  - augstākās izglītības grāds atbilstošā jomā un dokumentēta profesionālā pieredze 5 gadu garumā; vai
  - dokumentēta profesionālā pieredze 10 gadu garumā, ja konkrētajam uzdevumam nav nepieciešams grāds.

Var būt apstākļi, kad vērtētāja kompetences līmenis var atšķirties; šādi apstākļi ir jādokumentē un pienācīgi jāpamato.

## 7. Klīniskā izvērtējuma tvēruma noteikšana (0. posms)

Pirms klīniskā izvērtējuma veikšanas ražotājam ir jānosaka tā tvērums, balstoties uz Būtiskajām prasībām, kas ir jāatrisina no klīniskās perspektīvas un ierīces rakstura un vēstures. To dēvē arī par jomas noteikšanu.

Tvērums kalpo par pamatu nākamajiem soļiem, tostarp attiecīgo datu noteikšanai. Ražotājs nosaka ierīces aprakstu, balstoties uz izvērtējumu, un klīniskā izvērtējuma plānu.

Klīniskajam izvērtējumam ir jābūt kritiskam. Tāpēc tam ir jānosaka, jānovērtē un jāanalizē gan labvēlīgi, gan nelabvēlīgi dati.

Atkarībā no produkta dzīves cikla posma klīniskā izvērtējuma plānam ir jāietver dažādi aspekti. Tipiski piemēri ir norādīti tālāk.

Aspekti (nepilnīgs saraksts)	Pirms CE atbilstības zīmes saņemšanas	Ierīces ar CE atbilstības zīmi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ierīces apraksts. Lai iegūtu papildu informāciju, skatiet A3 pielikumu (ierīces apraksts - tipveida saturs)</li> </ul>	X	X
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ir jāpievērš īpaša uzmanība gan jebkurai ierīces dizaina īpašībai, gan indikācijām vai mērķa grupām. Klīniskajam izvērtējumam ir jāietver jebkura dizaina īpašība, kas rada īpašas bažas par veikspēju vai drošību</li> </ul>	X	X

(piemēram, zāļu, cilvēku vai dzīvnieku izcelsmes sastāvdaļu klātbūtne), ierīces paredzētais mērķis un pielietojums (piemēram, mērķa grupa un slimība, brīdinājumi, kontraindikācijas, piesardzības pasākumi un izmantošanas metode) un konkrētas ražotāja norādes par ierīces klīnisko veikspēju un klīnisko drošību.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Līdzvērtības izvērtējumam nepieciešamā informācija, ja līdzvērtība var tikt definēta.</li> </ul>	X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ierīces riska pārvaldības dokumenti, piemēram, apdraudējumu saraksts, klīniskie riski, kas noteikti riska analizē. Klīniskā izvērtējuma tvērumam būs nepieciešami dati no un savstarpējas norādes uz ražotāja riska pārvaldības dokumentiem. Tiek paredzēts, ka riska pārvaldības dokumenti identificēs ar ierīci saistītos riskus un veidu, kā šādi riski ir novērsti. Tiek paredzēts, ka klīniskais izvērtējums risinās jebkuru klīnisko risku nozīmīgumu, kas saglabājas pēc ražotāja piemērotajām riska mazināšanas stratēģijām.</li> </ul>	X	X
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pašreizējās zināšanas/jaunākie sasniegumi attiecīgā medicīnas jomā, piemēram, piemērojami standarti un vadlīnijas, informācija attiecībā uz medicīnisko stāvokli, kas pārvaldīts ar ierīci, un tā dabisko gaitu, standarta ierīces, citas ierīces un medicīnas alternatīvas, kas ir pieejamas mērķa grupai.</li> </ul>	X	X
<ul style="list-style-type: none"> <li>Klīniskajā izvērtējumā izmantoto datu avots(-i) un veidi. Ražotājs var iegūt un saglabāt datus, kas attiecas uz klīnisko izvērtējumu, vai tie var būt pieejami zinātniskajā literatūrā. Lai iegūtu papildu informāciju, skatiet 8.1. sadaļu (Ražotāja iegūtie un saglabātie dati) un A4 pielikumu (Literatūras avoti).</li> </ul>	X	X
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ja ražotājs ir ieviesis/grasās ieviest attiecīgas izmaiņas, tostarp <ul style="list-style-type: none"> <li>dizaina izmaiņas,</li> <li>materiālu un ražošanas procedūru izmaiņas,</li> <li>ražotāja sniegto informatīvo materiālu izmaiņas (etiķete, LI, pieejamie reklāmas materiāli, tostarp pievienotie dokumenti, ko, iespējams, paredzējis ražotājs) vai citas norādes,</li> <li>un vai līdzvērtības prasība ir joprojām saistoša esošajai ierīcei.</li> </ul> </li> </ul>		X
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ja ir radušās konkrētas klīniskās bažas, kas ir parādījušās nesen un ir jāatrisina.</li> </ul>		X
<ul style="list-style-type: none"> <li>PTU aspekti, kas ir regulāri jāatjaunina klīniskajā izvērtējuma ziņojumā<sup>6</sup>:</li> </ul>		X

5 Daudzas izmaiņas nav klīniski nozīmīgas (piemēram, marķējuma administratīvās izmaiņas), un tās nav jāņem vērā, veidojot Klīniskā izvērtējuma plānu.



<ul style="list-style-type: none"> <li>- jauni klīniskie dati<sup>7</sup>, kas pieejami izvērtējamajai ierīcei;</li> <li>- jauni klīniskie dati, kas pieejami līdzvērtīgai ierīcei (ja ir pieprasīta līdzvērtība);</li> <li>- jaunas zināšanas par zināmiem un iespējamiem apdraudējumiem, riskiem<sup>8</sup>, veiktspēju, priekšrocībām<sup>9</sup> un prasībām<sup>10</sup>, tostarp <ul style="list-style-type: none"> <li>- dati par klīnisko apdraudējumu, kas ir redzami citiem produktiem (vielu un tehnoloģiju radītais apdraudējums);</li> <li>- izmaiņas saistībā ar pašreizējām zināšanām/jaunākajiem sasniegumiem, piemēram, piemērojamo standartu un vadlīniju izmaiņas, jauna informācija attiecībā uz medicīnisko stāvokli, kas pārvaldīts ar ierīci, un tā dabisko gaitu, mērķa grupai pieejamajām medicīnas alternatīvām;</li> <li>- citi aspekti, kas tiek identificēti PTU laikā.</li> </ul> </li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PTU darbības plānošanas vajadzības.</li> </ul>		X

Ir būtiski apzināties, ka pastāv būtiskas atšķirības starp tehnoloģiju veidiem un vēsturi, kas piemērota medicīniskajām ierīcēm, un saistītajiem riskiem. Daudzas ierīces tiek izstrādātas vai pārveidotas pakāpeniski, tāpēc tās nav pilnīgi jaunas. Var būt iespējams izmantot līdzvērtīgas ierīces klīnisko pieredzi un literatūru par drošību un veiktspēju, lai iegūtu klīniskos pierādījumus, tādējādi samazinot nepieciešamību iegūt klīniskos datus par izvērtējamo ierīci, veicot klīniskos pētījumus. Tāpat var būt iespējams izmantot atbilstību saskaņotajiem standartiem, lai apmierinātu klīnisko pierādījumu prasības ierīcēm, balstoties uz tehnoloģijām ar augstiem drošības un veiktspējas rādītājiem.

## 8. Derīgo datu identifikācija (1. posms)

### 8.1. Ražotāja radītie un glabātie dati

Ražotāja iegūtie un glabātie dati parasti ietver šādus elementus (nepilnīgs saraksts):

- Visi klīniskie pētījumi pirms laišanas tirgū;
- Visi klīniskie dati, kas iegūti no riska pārvaldības pasākumiem un PTU programmām, kuras ražotājs ir ieviesis Eiropā un citās valstīs, ietverot šādus elementus (nepilnīgs saraksts):

- PTUP pētījumi, piemēram, pēc tirgus klīniskie pētījumi un jebkuri ierīču reģistri, kurus atbalsta ražotājs;

6 Prasība saskaņā ar X DMI pielikuma 1.1.c punktu un DAIMI 1.4. sadaļu: "Klīniskais izvērtējums un tā dokumentācija nepārtraukti jāatjaunina, ņemot vērā datus, kas iegūti no uzraudzības pēc laišanas tirgū."

7 Atsauces: 1. pielikums, Būtiskās prasības 1., 2., 5., 5a. un 7. DAIMI pielikums; Būtiskās prasības 1, 3, 6, 6a un X DMI pielikums.

8 Lai iegūtu papildu informāciju, skatiet standartu EN ISO 14971 un citus saskaņotos standartus.

9 Lai iegūtu papildu informāciju, skatiet standartu EN ISO 14971 un citus saskaņotos standartus.

10 Ražotāja norādes par izvērtējamās ierīces klīnisko veiktspēju un klīnisko drošību.

- PTU ziņojumi, tostarp vigilances ziņojumi un ziņojumi par tendencēm;
  - literatūras meklēšana un PTU izvērtējuma ziņojumi;
  - ražotājam nosūtītie ziņojumi par negadījumiem (tostarp ražotāja paša izvērtējums un ziņojums);
  - ražotājam nosūtītās sūdzības par veiktspēju un drošību, tostarp ražotāja paša izvērtējums un ziņojums;
  - izpētīto ierīču analīze (ciktāl pieejama);
  - informācija par visām drošības korektīvajām darbībām;
  - izmantošana kā pēc pasūtījuma izgatavotai ierīcei;
  - izmantošana saskaņā ar līdzjūtības/humānās palīdzības programmām;
  - citu lietotāju ziņojumi.
- Attiecīgie pirms klīniskie pētījumi (piemēram, testēšanas ziņojumi, tostarp verifikācijas un validācijas dati).

Attiecībā uz šiem datiem:

- Ir jāidentificē visi ražotāja iegūtie un glabātie dati;
- Pilnīgi dati ir pilnībā jāatklāj un jāpadara pieejami vērtētājiem; tas ietver datus no Eiropas un citām valstīm; tas ietver gan klīniskos pētījumus, gan datus;
- Klīniskajā izvērtējuma ziņojumā ir jādokumentē visas datu kopas (pienācīgi apkopotas<sup>11</sup>, novērtētas, analizētas un ar norādītām atsaucēm).

## 8.2. Dati, kas iegūti no literatūras

Literatūras meklēšana tiek izmantota, lai noteiktu datus, kas nav ražotāja rīcībā un kas ir nepieciešami klīniskajam izvērtējumam.

Meklēšana literatūrā identificē klīnisko datu iespējamus avotus, lai noteiktu:

- Klīniskos datus, kas attiecas uz izvērtējamo ierīci vai līdzvērtīgu ierīci (ja tiek pieprasīta līdzvērtība);
- Pašreizējās zināšanas/jaunākos sasniegumus.

Ietver piemērojamos standartus un vadlīnijas, datus attiecībā uz standarta ierīcēm, citām ierīcēm, būtiskām daļām, medicīnas alternatīvām vai konkrētu veselības stāvokli un pacientu grupu, kuriem ir paredzēts piemērot ierīci. Parasti ir nepieciešami dati, lai

- aprakstītu klīnisko fonu un noteiktu pašreizējās zināšanas/jaunākos sasniegumus atbilstošajā medicīnas jomā;
- noteiktu iespējamu klīnisku apdraudējumu (tostarp vielu un tehnoloģiju radītais apdraudējums, ražošanas procedūras un piemaisījumu raksturojums);
- pamatotu līdzvērtības demonstrēšanai izmantoto kritēriju pamatotību (ja līdzvērtība ir pieprasīta);
- pamatotu aizstāšanas parametru nozīmi (ja tiek izmantoti aizstāšanas parametri).

Veicot literatūras meklēšanu, ir jāņem vērā šādi aspekti:

---

<sup>11</sup> Tiktāl, ciktāl to citi var kritiski pārskatīt

- Meklēšanas stratēģijai jābūt pilnīgai un objektīvai, t.i., tai ir jānosaka visi attiecīgie labvēlīgie un nelabvēlīgie dati.

Dažām ierīcēm klīniskie dati, kas iegūti, veicot literatūras meklēšanu, attēlos klīnisko pētījumu lielāko daļu (ja ne visu). Tāpēc veidojot literatūras pārskatu, ir jāveic visaptveroša meklēšana. Ja visaptveroša meklēšana netiek uzskatīta par vajadzīgu, ir nepieciešams dokumentēt iemeslus.

- Lai iegūtu nepieciešamos datus, parasti ir nepieciešamas vairākas meklēšanas ar dažādiem meklēšanas kritērijiem. Lai iegūtu papildu informāciju, skatiet A4 pielikumu (Literatūras saraksts).
- Literatūras meklēšana un datu izgūšana tiek veikta, balstoties uz meklēšanas protokolu. Meklēšanas protokols dokumentē meklēšanas plānošanu pirms tās izpildes. Lai iegūtu papildu informāciju, skatiet A5 pielikumu (Literatūras meklēšana un literatūras pārskata protokols, galvenie elementi) un A6 pielikumu (Klīnisko datu izvērtēšana - pētījumu piemēri, kuri nav zinātniski pamatoti, lai demonstrētu atbilstošu klīnisko veikspēju un/vai klīnisko drošību).
- Kad meklēšana ir pabeigta, ir jāpārbauda meklēšanas piemērotība un jāsastāda literatūras meklēšanas ziņojums, lai parādītu izpildes detaļas, jebkuras novirzes no literatūras meklēšanas protokola un meklēšanas rezultātus.
- Ir svarīgi, ka literatūras meklēšana tiek dokumentēta tādā mērā, ka metodes var tikt kritiski novērtētas, rezultāti pārbaudīti un nepieciešamības gadījumā var atkārtot meklēšanu.

Kopsavilkumos nav pietiekami detalizēta informācija, lai varētu rūpīgi un neatkarīgi izvērtēt jautājumus, bet pietiekama, lai varētu veikt pirmo darba atbilstības izvērtējumu. Pirms izvērtēšanas posma ir jāiegūst pilnu dokumentu un teksta dokumentu kopijas.

Literatūras meklēšanas protokols(-i), literatūras meklēšanas ziņojums(-i) un attiecīgo dokumentu pilnas teksta kopijas kļūst par klīnisko pierādījumu daļu un tādejādi medicīniskās ierīces tehnisko dokumentāciju.

## 9. Derīgo datu izvērtēšana (2. posms)

### 9.1. Vispārēji apsvērumi

Lai noteiktu 1. posmā noteikto datu vērtību, vērtētājiem vajadzētu izvērtēt katru dokumentu atsevišķi attiecībā uz tā devumu ierīces klīniskās veikspējas un klīniskās drošības izvērtējumā.

Nenoteiktība rodas no diviem avotiem: datu metodoloģijas kvalitāte un datu atbildība ierīces izvērtējumam attiecībā uz paredzētā darbības nolūka dažādiem aspektiem<sup>12</sup>. Lai noteiktu katras datu kopas nozīmi, ir jāanalizē abi nenoteiktības avoti.

Tāpēc vērtētājiem ir:

- jānosaka katrā dokumentā ietvertā informācija,
- jāizvērtē autoru veiktā darba metodoloģiskā kvalitāte un šīs informācijas zinātniskā pamatotība,
- jānosaka informācijas atbilstība klīniskajam izvērtējumam un
- sistemātiski jānovērtē katras datu kopas ieguldījums klīniskajā izvērtējumā.

## 9.2. Izvērtēšanas plāns

Lai nodrošinātu sistemātisku un objektīvu datu izvērtēšanu, vērtētājiem vajadzētu izveidot izvērtēšanas plānu, kas apraksta izvērtēšanas procedūru un kritērijus, kas tiks izmantoti.

- Izvērtēšanas plāns parasti ietver:
  - kritēriju katras datu kopas metodoloģiskās kvalitātes un zinātniskās pamatotības noteikšanai.
  - kritēriju klīniskā izvērtējuma atbilstības noteikšanai (attiecībā uz ierīci un tās paredzētā nolūka dažādiem aspektiem).
  - kritēriju katras datu kopas ieguldījuma noteikšanai kopējā klīniskā izvērtējumā.
- Izvērtēšanai jābūt pilnīgai un objektīvai, t.i., tai ir jānosaka un jāizvērtē katra dokumenta labvēlīgais un nelabvēlīgais saturs.
- Izvērtēšanā piemērotajiem kritērijiem ir jāatspoguļo ierīces raksturs, vēsture un paredzētā klīniskā izmantošana. Tie ir jādokumentē un jāpamato, balstoties uz pašreizējām zināšanām/jaunākajiem sasniegumiem, piemērojot pieņemtos zinātniskos standartus.
- Ir daudzi pieņemami veidi, gan kvalitatīvi, gan kvantitatīvi, kādos var veikt izvērtēšanu<sup>13</sup>. Daudzām vispāratzītām un zemāka riska ierīcēm klīniskie dati var būt pietiekami, lai izpildītu DMI un DAIMI prasības. Izvērtējuma kritēriji būtu attiecīgi jāpielāgo.
- Izvērtēšanas plāns ir jādokumentē klīniskā izvērtējuma ziņojumā.

## 9.3. Izvērtēšana

Vērtētājiem ir:

- stingri jāievēro iepriekš noteiktais izvērtēšanas plāns un jāpiemēro tā kritēriji visā izvērtēšanas laikā;
- jāpamato savs izvērtējums uz pilnu publikāciju un citu dokumentu tekstu (nevis kopsavilkumu), lai pārskatītu visu saturu, izmantoto metodiku, rezultātu paziņošanu, no pētījuma vai ziņojuma iegūto secinājumu atbilstību un noteiktu jebkuru ierobežojumu un datu kļūdas iespējamu avotu;
- jādokumentē izvērtēšana klīniskā izvērtējuma ziņojumā tā, lai citi to varētu kritiski izvērtēt.

### 9.3.1. Kā novērtēt metodoloģijas kvalitāti un zinātnisko pamatotību?

Vērtētājiem ir jāizskata metodes, kas tiek izmantotas, lai iegūtu/ievāktu datus un novērtēt apmēru, kādā novērotā ietekme (veiktspējas vai drošības rezultāts) var rasties no iejaukšanās ierīces darbībā vai no

- veicinošiem faktoriem (piemēram, pamata veselības stāvokļa dabiskā gaita/regresija no spēcīgiem, vienlaicīgiem ārstēšanas veidiem);

---

13 Piemēram, skatiet GHF SG5 dokumenta N2R8:2007 D pielikumu attiecībā uz Klīnisko izvērtējumu (D pielikums: iespējamās izvērtēšanas metodes)

- novirzēm;
- nejaušām kļūdām;
- nepietiekamas informācijas atklāšanas;
- nepareizas interpretācijas.

Daži raksti, kas tiek uzskatīti par nepiemērotiem pietiekamas veikspējas demonstrēšanai, pateicoties sliktiem pētījuma dizaina elementiem vai nepietiekamai analīzei, tomēr var ietvert datus, kas ir piemēroti drošības analīzei vai otrādi.

Tālāk ir aprakstīti aspektu piemēri, kas var tikt ņemti vērā, izvērtējot pierādījumu metodoloģisko kvalitāti un zinātnisko pamatotību.

#### a. Klīniskie pētījumi pirms un pēc laišanas tirgū

Apsvērumi, kas jāietver:

- parauga izmēra un jaudas aprēķina pietiekamība;
- parametru pietiekamība un atbilstība (tostarp aizstāšanas parametru pamatotība, ja tie tiek izmantoti);
- piemēroto vadības elementu pietiekamība (tostarp pētījuma veida un salīdzinātāju izvēle, ja tiek piemērota);
- pacientu paredzamā izlase (vairāku ārstēšanas kursu gadījumā);
- iekļaušanas un izslēgšanas kritēriju atbilstība un pacientu stratifikācija (piemēram, attiecībā uz vecumu, medicīnisko indikāciju, stāvokļa smagumu, dzimumu un citiem paredzamiem faktoriem);
- paredzamo faktoru iedalījums (vai vairāku grupu gadījumā grupas varēja tikt salīdzinātas, ņemot vērā šos faktoros?);
- pacientu maldināšana (var ietvert krāpnieciskas ierīces vai operācijas), profesionāli lietotāji, iznākuma vērtētāji (maldinoši parametri);
- pēcpārbaudes atbilstība, tostarp gadījumus, kad pēcpārbaude bija pietiekami ilga, lai rastos rezultāti, un pēcpārbaudes tika veiktas pietiekami bieži, lai noteiktu pagaidu blakusparādības un komplikācijas (piemēram, ilgstoša brūču dzīšana);
- simptomu un rezultātu daudzuma noteikšanai izmantoto metožu uzticamība (tostarp metožu validācija);
- nopietnu nevēlamu notikumu un ierīces trūkumu atbilstoša reģistrēšana un pārskats;
- medikamentu atbilstoša apstrāde un vienlaicīga ievade;
- procedūru atbilstība, kas tiek izmantota pilnīgai informācijas atgūvei (piemēram, procedūras, kas jāpiemēro, zaudējot kontaktu ar pacientiem, iemeslu atklāšana, kāpēc pacienti izstājas no pētījuma, jutīga analīžu veikšana, lai noteiktu, vai datu trūkums ietekmē secinājumus).

Vērtētājiem ir jāpabauda, vai klīniskie pētījumi tiek definēti tā, lai apstiprinātu vai atspēkotu ražotāja norādes attiecībā uz ierīci; un vai šie pētījumi ietver pietiekami daudz novērojumu, lai garantētu secinājumu zinātnisko pamatotību.

#### b. Ražotāja iegūto un glabāto klīnisko pētījumu kvalitātes izvērtēšanas papildu aspekti

Ja ražotāja vārdā tiek veikts klīniskais pētījums, tiek sagaidīts, ka pēc vajadzības būs pieejama klīniskajam izvērtējumam nepieciešamā dokumentācija saistībā ar dizainu, ētiskajiem un reglamentējošiem apstiprinājumiem, pētījuma veikšanu, rezultātiem un secinājumiem. Tā var ietvert:

- klīniskā pētījuma plānu;
- klīniskā pētījuma plāna grozījumus un šo izmaiņu pamatojumu;
- datu reģistrācijas formas veidnes, uzraudzības un audita pieraksti;
- attiecīgās ētikas komitejas dokumentāciju;
- regulatorās iestādes apstiprinājumus, kā to prasa piemērojami noteikumi;
- parakstīts un datēts klīniskās izpētes pārskats (par pabeigtām izmeklēšanām);
- jaunākais pieejamais starpposma pārskats un jaunākais salīdzinājums par nopietniem nevēlamiem notikumiem (notiekošajām izmeklēšanām);
- ja klīnisko izpēti veic ārpus ES, jāizvērtē, vai rezultāti ir izmantojami Eiropas iedzīvotājiem;
- trūkumu analīze, kad klīnisko izpēti veic saskaņā ar standartiem, kas atšķiras no EN ISO 14155; trūkumu analīzē jāiekļauj pietiekama informācija, ko var izlasīt un saprast neatkarīga persona.

Klīniskā izpētes plāns izklāsta, kā ir paredzēts veikt pētījumu. Tas ietver svarīgu informāciju par pētījuma dizainu, piemēram, ārstēšanas dalībnieku atlase un piešķiršana, maskēšana (dalībnieku un pētnieku maldināšana) un ārstēšanas reakcijas novērtēšana, kas var būt svarīgi noviržu avoti, kurus var novērtēt un, iespējams, samazināt, mēģinot noteikt ierīces faktisko veikspēju. Turklāt klīniskās izpētes plānā ir izklāstīta paredzētā dalībnieka pārbaude, statistiskās analīzes metodes un rezultātu reģistrēšanas metodes, kas var ietekmēt veikspējas un drošības rezultātu kvalitāti, pilnību un pamatotību.

Ja klīniskās izpētes plāns, tā grozījumi un klīniskās izpētes pārskats būs pieejams, vērtētāji varēs novērtēt, cik lielā mērā izpēte tika veikta atbilstoši plānotajam, un, ja ir novirzes no sākotnējā plāna, šo noviržu ietekme uz iegūto datu patiesumu un secinājumiem, kas var tikt izdarīti izpētes rezultātā par ierīces veikspēju un drošību.

Klīniskās izpētes ziņojums ir jāparaksta sponsoram un koordinējošajam vai galvenajam pētniekam, lai pārliecinātos, ka ziņojums precīzi atspoguļo klīniskās izpētes darbību un rezultātus.

Vēl viens svarīgs izvērtējuma apsvērums ir novērtēt, vai izpēte noritēja saskaņā ar piemērojamiem noteikumiem un saskaņā ar spēkā esošajiem ētikas standartiem, kas noteikti Helsinku deklarācijā. Klīniskos pētījumus, kas neatbilst piemērojamiem ētikas standartiem, medicīnisko ierīču standartiem (piemēram, EN ISO 14155 vai salīdzināmajiem standartiem) vai noteikumiem, nedrīkst izmantot, lai demonstrētu ierīces veikspēju un/vai drošību. Ziņojumā ir jānorāda iemesli.

c. No uzraudzības datiem, ierīces reģistra datiem, lietu sērijas, pacientu dokumentācijas un citiem lietotāju datiem iegūta informācija

Vērtētājiem ir jāņem vērā būtiskas atšķirības starp informācijas avotiem attiecībā uz:

- procedūrām, kas tiek izmantotas, lai izgūtu informāciju par rezultātiem;
- reģistru un pacientu dokumentācijas kvalitātes aspektiem.

Ja informācija balstās uz vigilances ziņojumu, vērtētājiem jāņem vērā, ka paredzami nevēlamie notikumi un ierīču sarežģījumi nav jāuzrāda saskaņā ar vigilances ziņošanas sistēmu. Ir bieži gadījumi, kad lietotāji nepietiekami ziņo vai neziņo par nevēlamiem notikumiem vai sarežģījumiem. Tāpēc vigilances sistēma parasti nesniedz adekvātu informāciju par paredzamo nevēlamo blakņu un komplikāciju faktisko biežumu. Tam ir nepieciešami sistemātiski zinātniski dati. Vigilances dati, tostarp tendenču analīze, jāizmanto atlikušo risku noteikšanai.

Ja informācija balstās uz ierīču reģistriem, lietu sērijām, pacientu dokumentācijas retrospektīvām analīzēm un citiem lietošanas datiem, informācijas iegūšana par rezultātiem var būt nepilnīga un neuzticama (Vai ir ņemti vērā visi pacienti? Vai pacienti pietiekami reprezentē ierīces izmantošanu? Vai reģistrs/speciālists zaudēja kontaktu ar pacientiem, ja viņi apmeklēja citus speciālistus? Vai iesaistītie speciālisti pasīvi vai aktīvi sekoja pacientiem? Cik ilgi?). Starp ierīču reģistriem var būt būtiskas atšķirības. Piemēram, tie var piedāvāt svarīgu vai ierobežotu pārskatu par valsti. Vērtētājiem ir jāņem vērā iespēja, ka pacienti atstāj reģistrā iekļauto centru vai saņem speciālistu palīdzību, saskaroties ar nopietniem nevēlamiem notikumiem. Rutīnas praksē ir arī būtiskas atšķirības pacientu pārbaudes veikšanas laikā, ko veic ķirurgi un citi speciālisti, kā arī pacientu dokumentācijas un datu izguves kvalitāte.

Attiecībā uz klīniskās pieredzes datiem ir svarīgi, lai ikvienā pārskatā vai datu apkopojumā (piemēram, ražotāja

PTU pārskati) būtu pietiekama informācija, lai novērtētāji varētu racionāli un objektīvi novērtēt informāciju un izdarīt secinājumu par to nozīmi saistībā ar attiecīgās ierīces veiktspēju un drošību.

Klīniskās pieredzes pārskati, kas nav pietiekami pamatoti ar datiem, piemēram, anekdotiski ziņojumi vai atzinumi, var veicināt novērtēšanu, piemēram, lai identificētu atlikušos riskus, bet to nevajadzētu izmantot kā pierādījumu ierīces pienācīgai klīniskai veiktspējai un drošībai.

#### d. Datu apstrāde un statistika

Aspekti, kas jāņem vērā, var ietvert:

- datu apstrādes metožu piemērotību (datu pārveide, kas ir piemēroti analīzei), datu konvertēšanu saskaņotā formātā, trūkstošo statistikas datu rekonstruēšanu no citiem statistikas avotiem, trūkstošu datu apzināšanu;
- analīzes izņēmumus un to sekas (tostarp ārstēšanas plāna un mērķa grupas protokola atklāšana un pietiekamība, ārstēšanas plāna un mērķa grupas protokola rezultātu atklāšana);
- statistikas metožu atbilstību.

#### e. Kvalitātes nodrošināšana

- atbilstība Labai klīniskai praksei (LKP), piemēram, EN ISO 14155 vai līdzvērtīgiem standartiem;
- atbilstība klīnisko pētījumu plānam neatkarīgo no uzraudzības un revīzijas;
- atbilstība juridiskām prasībām.

Lai gan publikācija pazīstamā speciālistu zinātniskā žurnālā ir vispārpieņemta kā zinātniskās kvalitātes indikators, šāda publikācija netiek uzskatīta par pieņemamu iemeslu, lai apietu vai samazinātu vērtēšanas darbības.

#### f. Pārskata kvalitāte

Vērtētājiem ir jāņem vērā:

- vai izmantotās metodes ir pietiekamas (pietiekami aprakstītas);
- vai dati ir atklāti pietiekami, tostarp
  - nevēlamu notikumu un rezultātu pilnīga ziņošana;
  - pietiekams apraksts par paredzamo faktoru izplatību pētījuma mērķa grupā;
  - visu rezultātu atklāšana, kurus pētījumam bija sākotnēja paredzēts iegūt;
- autoru izdarīto secinājumu pamatotība (piemēram, secinājumi nav atbilstoši dokumenta rezultātu sadaļai)

Ir jāņem vērā arī iespējami publikāciju autoru interešu konflikti.

Tiek atzīts, ka gadījumos, kad ražotāji iesnieguši zinātniskajā literatūrā, minētos klīniskās izpētes datus, dokumentācija, kas ražotājam viegli pieejama, lai iekļautu klīniskajā izvērtējumā, visticamāk, būs tikai pats publicētais dokuments. Informācijas trūkuma gadījumā ir nepieciešams samazināt publikācijas metodoloģiskās kvalitātes rādītāju.

Lai iegūtu papildu informāciju, skatiet A6 pielikumu (Klīnisko datu izvērtēšana - pētījumu piemēri, kuri nav zinātniski pamatoti, lai demonstrētu atbilstošu klīnisko veikspēju un/vai klīnisko drošību).

### **9.3.2. Kā noteikt datu kopas atbilstību klīniskajam izvērtējumam?**

Izvērtējot savāktu datu atbilstību, ir svarīgi apsvērt, vai dati ir paredzēti, lai tiešā veidā demonstrētu ierīces pienācīgu klīnisko veikspēju un klīnisko drošību (bieži vien minēti kā galvenie dati) un vai dati sniedz netiešu atbalstu.

#### **a. Galvenie dati**

- Galvenajiem datiem jābūt gana kvalitatīviem, lai pierādītu atbilstošu izvērtējamās ierīces klīnisko veikspēju un klīnisko drošību (skatīt A6 pielikumu, Klīnisko datu izvērtēšana - pētījumu piemēri, kuri nav zinātniski pamatoti, lai demonstrētu atbilstošu klīnisko veikspēju un/vai klīnisko drošību);
- jāattiecas uz izvērtējamo vai līdzvērtīgu ierīci, ko izmanto paredzētajam nolūkam (līdzvērtīgas ierīces gadījumā ir jādemonstrē līdzvērtība; skatīt A1 pielikumu, Līdzvērtības pierādīšana).

#### **b. Citi dati**

Datu, kas nav būtiskākie, ieguldījums parasti tiek izvērtēts un apsvērts šādiem mērķiem:

- identificēt un definēt pašreizējās zināšanas/jaunākos sasniegumus attiecīgajā medicīnas jomā, lai noteiktu ierīces ieguvumu/risku attiecības pieņemamības kritērijus un konkrētus izvērtējamās ierīces nevēlamus notikumus;
- noteikt apdraudējumus (tostarp vielu un tehnoloģiju radītie apdraudējumi), atsevišķu gadījumu pārskatus var izmantot, lai noteiktu jaunus un iepriekš nezināmus ar ierīci saistītus apdraudējumus;
- pamatot līdzvērtības demonstrēšanai izmantoto kritēriju pamatotību (ja līdzvērtība ir pieprasīta);
- pamatot aizstāšanas parametru pamatotību (ja tiek izmantoti aizstāšanas parametri);
- sniegt ieguldījumu citu galveno pētījumu plānošanā.

Attiecīgā informācija kopumā ir apkopota klīniskā izvērtējuma pārskata literatūras apskates sadaļā.

#### **c. Aspekti, kas jāņem vērā, nosakot atbilstību**

Tālāk redzamā tabulā parādā aspektu piemērus, ko var izmantot, lai noteiktu, vai un kādi dati attiecas uz klīnisko izvērtējumu.



Apraksts	Piemēri
Cik lielā mērā iegūtie dati pārstāv izvērtējamo ierīci?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- izvērtējamā ierīce</li> <li>- līdzvērtīga ierīce</li> <li>- standarta ierīce</li> <li>- citas ierīces un medicīnas alternatīvas</li> <li>- dati attiecībā uz veselības stāvokļiem, kas tiek pārvaldīti ar ierīci</li> </ul>
Kādi aspekti ir ietverti?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- galvenie veikspējas dati</li> <li>- galvenie drošības dati</li> <li>- norādes</li> <li>- apdraudējumu noteikšana</li> <li>- risku noteikšana un pārvaldība</li> <li>- pašreizējo zināšanu/jaunāko sasniegumu noteikšana</li> <li>- ieguvumu/risku attiecības novērtējuma kritēriju noteikšana un pamatošana</li> <li>- nevēlamu notikumu pieņemamības novērtējuma kritēriju noteikšana un pamatošana</li> <li>- līdzvērtības noteikšana</li> <li>- aizstāšanas parametru derīguma pamatojums</li> </ul>
Vai dati attiecas uz ierīces paredzēto nolūku vai norādēm par ierīci?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pārstāv visu paredzēto nolūku ar visām pacientu mērķa grupām un visām izvērtējamās ierīces paredzētajām prasībām</li> <li>- attiecas uz konkrētiem modeļiem/izmēriem/iestatījumiem vai attiecas uz konkrētiem paredzētā nolūka vai norāžu aspektiem</li> <li>- neattiecas uz paredzēto nolūku vai norādēm</li> </ul>
Ja dati attiecas uz paredzētā nolūka vai norāžu konkrētiem aspektiem, vai tie attiecas uz konkrētu  - ierīces modeli, izmēru vai iestatījumu?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mazākais/vidējais/lielākais izmērs</li> <li>- mazākā/vidējā/lielākā deva</li> <li>- utt.</li> </ul>
- lietotāju grupām?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- speciālisti</li> <li>- ārsti</li> <li>- medmāsas</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- veselīgi pieaugušie</li> <li>- personas ar īpašām vajadzībām</li> <li>- bērni</li> <li>- utt.</li> </ul>
- medicīnisko indikāciju (ja piemērojama)?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- migrēnas profilakse</li> <li>- akūtas migrēnas ārstēšana</li> <li>- rehabilitācija pēc insulta</li> <li>- utt.</li> </ul>
- vecuma grupu?	- priekšlaicīgi dzimuši zīdaiņi/jaundzimušie/ bērni/ pusaudži/ pieaugušie/ vecāka gadagājuma cilvēki
- dzimumu?	- sievietes/vīrieti
- medicīniskā stāvokļa veidu un smaguma pakāpi?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- agrs/vēls posms</li> <li>- viegla/vidēja/nopietna forma</li> <li>- akūta/hroniska fāze</li> <li>- utt.</li> </ul>
- laika diapazonu?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- piemērošanas vai lietošanas ilgums</li> <li>- atkārtotu izmantošanas reižu skaits</li> <li>- pēcpārbaudes ilgums</li> </ul>

### 9.3.3. Kā noteikt katras datu kopas nozīmi?

Pamatojoties uz zinātnisko pamatotību un atbilstību, dati būtu jānosaka atkarībā no to relatīvās ietekmes.

Medicīnas ierīču daudzveidības dēļ nav vienotas, labi izveidotas metodes klīnisko datu novērtēšanai:

- vērtētājiem jānosaka atbilstoši kritēriji, kas jāpiemēro konkrētam novērtējumam;
- vērtētājiem ir stingri jāievēro šie iepriekš noteiktie kritēriji.

Parasti klīniskajiem datiem jāsaņem vislielākais svēruma, ja tie iegūti, izmantojot labi izstrādātu un uzraudzītu nejauši atlasītu kontrolētu klīnisko izpēti, kuru ar izvērtējamo ierīci tā paredzētajā nolūkā veic ar pacientiem un lietotājiem, kuri ir reprezentatīvi un pieder mērķa grupai.

Piebilde: Tiek atzīts, ka nejauši atlasīti klīniskie pētījumi ne vienmēr ir iespējami un/vai atbilstoši, un alternatīvu pētījumu plānu izmantošana var sniegt atbilstošu klīnisko informāciju par adekvātu svērumu.

Noraidot pierādījumus, vērtētājiem jādokumentē iemesli (gan pētījumiem, gan ziņojumiem, kas ir iegūti un atrodas ražotāja rīcībā, gan citiem dokumentiem, kas norādīti 1. posmā).

## 10. Klīnisko datu analīze (3. posms)

### 10.1. Vispārēji apsvērumi

Analīzes posma mērķis ir noteikt, vai medicīniskai ierīcei piemītošās novērtētās datu kopas kopā apliecina atbilstību katrai Būtiskajai prasībai, kas attiecas uz ierīces klīnisko veikspēju un klīnisko drošību, ja ierīci lieto atbilstoši paredzētajam nolūkam.

Lai pierādītu atbilstību, vērtētājiem ir:

- jāizmanto pamatotas metodes;
- jāveic visaptveroša analīze;
- jānosaka, vai ir nepieciešami papildu pētījumi vai citi pasākumi;
- jānosaka PTUP vajadzības.

### 10.2. Īpaši apsvērumi

#### a. Izmantotās pamatotās metodes

Literatūras apskats, kur aprakstīts pašreizējās zināšanas/jaunākie sasniegumi, jā sagatavo, izmantojot atbilstošu literatūru, kas noteikta 1. posmā un novērtēta 2. posma laikā.

Vērtēšanas posmā izstrādātos un novērtētos kritērijus var izmantot, lai identificētu datu kopas, kuras var uzskatīt par būtiskām.

Pārsvārā klīnisko datu analizēšanai pieejamās metodes ir kvalitatīvas vai kvantitatīvas. Atkarībā no medicīniskās ierīces un apstākļu rakstura ir ticams, ka dažām ierīcēm būs jāpiemēro kvalitatīvās (t.i. aprakstošas) metodes. Paļaušanās uz kvalitatīvām metodēm ir jāpamato. Parasti pieejamie klīniskie dati, piemēram, negadījumu skaits pēctirgus posmā, jānovērtē kvantitatīvi, ņemot vērā pašreizējās zināšanas/jaunākos sasniegumus.

Jāizpēta galveno datu kopu rezultāti, meklējot rezultātu konsekveni attiecībā uz konkrētām ierīces veikspējas īpašībām un noteiktajiem riskiem. Ja dažādās datu kopas uzrāda līdzīgus rezultātus, palielinās uzticamība stabilitātei. Ja dažādas datu kopas uzrāda atšķirīgus rezultātus, ir noderīgi noteikt šādu atšķirību iemeslu. Neatkarīgi no tā visas datu kopas ir jāņem vērā un jāietver. Vērtētājiem jāņem vērā datu kopu nozīme 2. posma laikā, risinot pretrunīgas informācijas jautājumus. Vajadzības gadījumā ir jāpamato kādas datu kopas trūkums izvērtējumā.

Kopumā dati, kas nav metodiski pareizi (piemēram, viena pacienta pārskati), nevar tikt izmantoti adekvātas klīniskās veikspējas un drošības demonstrēšanai.

Lai iegūtu papildu informāciju, skatiet A6 pielikumu (Klīnisko datu izvērtēšana - pētījumu piemēri, kuri nav zinātniski pamatoti, lai demonstrētu atbilstošu klīnisko veikspēju un/vai klīnisko drošību).

Izņēmuma gadījumos, ja izvērtējums balstās uz ierobežotiem datiem, to apraksta un pamato klīniskā izvērtējuma ziņojumā. Skatiet papildu informāciju un īpašus apsvērumus A8 pielikumā (Ierīces neapmierinātām medicīniskām vajadzībām - aspekti, kas jāapsver).

#### b. Veiciet vispusīgu analīzi

Vērtētājiem vajadzētu:

- Noteikt atbilstību katrai Būtiskajai prasībai, kas attiecas uz ierīces klīnisko veikspēju un klīnisko drošību. Lai saņemtu sīkāku informāciju par konkrētām Būtiskajām īpašībām, skatiet A7 pielikumu (Klīnisko datu analīze - atbilstība konkrētām Būtiskajām īpašībām).
- Izvērtējums ietver:
  - pirmsklīnisko testu piemērotību (piemēram, testēšana, izmēģinājumi ar dzīvniekiem), lai pārbaudītu drošību
  - risku pacientiem, lietotājiem vai citām personām, kas saistītas ar ierīces paredzēto darbības nolūku;
  - ieguvumus pacientiem;
  - apstiprinājumu, ka ierīce sasniedz ražotāja paredzēto veikspēju, ieskaitot visas ražotāja norādes;
  - apstiprinājumu, ka dizains pienācīgi samazina lietošanas kļūdas risku un ka dizains ir piemērots paredzētajiem lietotājiem (profesionāliem lietotājiem, personām ar īpašām vajadzībām, pacientiem gultas režīmā un citiem lietotājiem, ja ir piemērojams);
  - ražotāja sniegto informatīvo materiālu atbilstību, tostarp, ja LI pareizi atrisina riska mazināšanas pasākumus (apstrādes norādījumi, risku apraksts, brīdinājumi, piesardzības pasākumi, kontraindikācijas, norādījumi par paredzamām nevēlamām situācijām).
- Ņemiet vērā visus produktus, kas ietverti klīniskajā izvērtējumā, un to paredzētā nolūka visus aspektus. Ir jānosaka visi pierādījumu trūkumi, tostarp par informāciju, kas attiecas uz:
  - izpratni par mijiedarbību starp ierīci un ķermeni;
  - pieejamo datu vispusīgumu:
    - visu produktu/modeļu/izmēru/iestatījumu klāsts, kas ietverts izvērtējumā;
    - visu lietošanas apstākļu un paredzētā nolūka klāsts;
    - paredzēto pacientu skaits, kas tiks ārstēti ar ierīci;
  - pacientu uzraudzības veidu un atbilstību;
  - nevēlamu notikumu skaitu un smaguma pakāpi;
  - katra noteiktā apdraudējuma saistīto risku novērtēšanas atbilstību;
  - diagnosticētā vai ārstētā stāvokļa smaguma pakāpi un vēsturi;
  - pašreizējiem ārstēšanas standartiem, tostarp citu ierīču un medicīnas alternatīvu pieejamību un ieguvumu/riska attiecību;
- Novērtējiet, vai pastāv konsekvence un saskaņošana starp klīnisko izvērtējumu, ražotāja sniegtajiem informatīvajiem materiāliem un izvērtējamās ierīces riska pārvaldības dokumentāciju; jānosaka visas neatbilstības, lai nodrošinātu, ka visi apdraudējumi un cita klīniski nozīmīga informācija ir pienācīgi identificēta un analizēta.
- Novērtējiet, vai starp šiem dokumentiem un pašreizējām zināšanām ir konsekvence.

c. Noteikt, vai ir nepieciešami papildu pētījumi vai citi pasākumi

Vērtētājiem jānosaka papildu klīniskie pētījumi vai citi pasākumi, kas nepieciešami, lai iegūtu trūkstošos datus un novērstu atbilstības problēmas.

Jānosaka dati, kas vajadzīgi noteikto trūkumu novēršanai, lai secinājumus varētu droši izdarīt saistībā ar atbilstību būtiskajām prasībām, tostarp:

- drošības, veikspējas un ieguvumu/riska attiecības novērtējums;
- saderība ar augstu veselības un drošības aizsardzības līmeni (ko var noteikt, ņemot vērā pašreizējās zināšanas/jaunākos sasniegumus, atsaucoties uz standartiem un pieejamām alternatīvām, riska mazināšanu, pacientu vajadzībām un vēlmēm);
- jebkādu nevēlamu notikumu pieņemamība;

- lietošanas kļūdu risks un LI atbilstība paredzētajiem lietotājiem;
- pieejamās informācijas savstarpēja atbilstība.

Skatīt A2 pielikumu, lai iegūtu papildu informāciju vai norādi par laiku, kad jāveic papildu klīniskie pētījumi.

#### d. Noteikt PTUP vajadzības

Lai noteiktu vajadzības, vērtētājiem ir jāapraksta atlikušie riski un neskaidrības vai neatbildēti jautājumi. Vērtētājiem arī ir jāiekļauj tādi aspekti kā retas komplikācijas, neskaidrības attiecībā uz vidēja ilguma un ilgtermiņa veiktspēju vai drošību plašas izmantošanas apstākļos.

### **10.3. Ja, balstoties uz klīniskajiem datiem, atbilstība nav pietiekama**

Ja atbilstība Būtiskajām prasībām, kas balstīta uz klīniskajiem datiem, nav pietiekama, ir jāsniedz atbilstošs pamatojums par šādiem gadījumiem:

- Pamatojums jābalsta uz riska pārvaldības procesa rezultātiem. Tam jāietver literatūrā noteikto iepriekšējo klīnisko datu novērtējums un to nozīmīgums attiecībā pret izvērtējamo ierīci.
- Īpaši jāapsver ierīces/ķermeņa mijiedarbība, paredzētā klīniskā veiktspēja un ražotāja norādes.
- Ja atbilstību Būtiskajām prasībām pierāda tikai ar veiktspējas izvērtējumu, ražojuma testēšanu un pirmsklīnisko izvērtējumu, un netiek izmantoti klīniskie dati, šāda atbilstība ir jāpamato.
- Klīniskais novērtējums joprojām ir nepieciešams, un klīniskajā novērtējuma ziņojumā jāuzrāda iepriekš minētā informācija un uz pierādījumiem balstīts pamatojums.

## **11. Klīniskā izvērtējuma ziņojums (KIZ, 4. posms)**

Lai dokumentētu klīnisko izvērtējumu un tā rezultātu, tiek veidots klīniskā izvērtējuma ziņojums.

Klīniskajā novērtējuma ziņojumā jāiekļauj pietiekama informācija, lai to varētu izlasīt un saprast trešā puse (piemēram, pārvaldes iestāde vai paziņotā iestāde). Tāpēc ir jāsniedz pietiekama informācija, lai izprastu vērtētāju pieņemtos atlases kritērijus, pieejamos datus, visus pieņēmumus un visus secinājumus.

Klīniskā izvērtējuma ziņojuma saturam jābūt savstarpēji saistītam ar attiecīgajiem dokumentiem, kas tos atbalsta. Jānoskaidro, kuri apgalvojumi ir pamatoti ar kuriem datiem un kuri atspoguļo vērtētāju secinājumus vai atzinumus. Pārskatā jāietver atsauces uz literatūras datiem un katra klīniskā pētījuma ziņojuma nosaukumiem un pētījumu kodiem (ja tādi ir pieejami un būtiski) ar savstarpējām norādēm uz atrašanās vietu ražotāja tehniskajā dokumentācijā.

Informācijas apjoms var atšķirties atkarībā no ierīces vai tehnoloģijas vēstures. Ja ir izveidota jauna ierīce vai tehnoloģija, ziņojumā jāiekļauj apskats par attīstības procesu un izstrādes cikla punktiem, kurā ir iegūti visi klīniskie dati.

Būtiski, ka ziņojums ietver dažādus klīniskā izvērtējuma posmus:

- 0. posms, klīniskā izvērtējuma tvērums:
  - paskaidro izvērtējuma tvērumu un kontekstu, tostarp, kuri produkti/modeļi/izmēri/iestatījumi ir ietverti klīniskā izvērtējuma ziņojumā, tehnoloģija, uz kuru balstās medicīniskā ierīce, ierīces lietošanas apstākļi un paredzētais nolūks;
  - dokumentē jebkuru norādi par ierīces klīnisko veikspēju vai drošību.
- 1. posms, attiecīgo datu noteikšana:
  - paskaidro literatūras meklēšanas stratēģiju;
  - parāda klīnisko datu raksturu un apmēru un attiecīgos pirmsklīniskos datus, kas ir noteikti.
- 2. posms, attiecīgo datu novērtēšana:
  - izskaidro kritērijus, ko vērtētāji izmanto datu kopu novērtēšanā;
  - apkopo attiecīgo datu kopas (metodes, rezultātus, autoru secinājumus);
  - novērtē to metodoloģisko kvalitāti, zinātnisko pamatotību, nozīmi izvērtēšanā, pierādījumu nozīmi un jebkurus ierobežojumus;
  - parāda datu vai dokumentu noraidīšanas pamatojumu.
- 3. posms, klīnisko datu analīze:
  - paskaidro, vai un kā norādītā informācija, piemēram, atbilstības apstiprinājums par klīnisko datu prasību no piemērojamiem saskaņotajiem standartiem un klīniskajiem datiem, ir pietiekams klīniskais pierādījums, lai pierādītu novērtētās ierīces klīnisko veikspēju un klīnisko drošību;
  - paskaidro, vai ir pieejami pietiekami dati par visiem paredzētajiem nolūkiem un visiem klīniskajā izvērtējumā ietvertajiem produktiem / modeļiem / izmēriem / iestatījumiem.
  - apraksta ierīces ieguvumus un riskus (to raksturu, apmēru, ilgumu un biežumu);
  - izskaidro ieguvumu/risku attiecības pieņemamību saskaņā ar pašreizējām zināšanām/jaunākajiem sasniegumiem attiecīgajās medicīnas jomās, atsaucoties uz piemērojamiem standartiem un norādījumiem, pieejamām medicīniskām alternatīvām un vērtētāju analīzi un secinājumiem par visu Būtisko prasību izpildi, kas attiecas uz ierīces klīniskajām īpašībām (DMI BP, BP, BP; DAIMI BP1, BP2, BP5);
  - analizē, vai klīniskie dati, ražotāja sniegtie informatīvie materiāli, izvērtējamās ierīces riska pārvaldības dokumentācija ir konsekventa;
  - vai starp šiem dokumentiem un pašreizējām zināšanām/jaunākajiem sasniegumiem ir konsekvence;
  - nosaka jebkuru trūkumu un neatbilstību;
  - nosaka atlikušos riskus un neskaidrības vai neatbildētus jautājumus (piemēram, retas komplikācijas, neskaidrības par vidēja ilguma un ilgtermiņa veikspēju, drošību plašas lietošanas apstākļos), kas jānovērtē PTU laikā, tostarp PTUP pētījumos.

Vērtētājiem jāpārbauda klīniskā izvērtējuma ziņojums, jāpārlicinās, ka tajā iekļauts precīzs pārskats par viņu analīzi un atzinumiem, kā arī jāparaksta ziņojums. Viņiem jāiesniedz ražotājam CV un interešu konflikta deklarācija.

Klīniskā izvērtējuma ziņojumam jābūt datētam, un tā versijai ir būt uzskaitītai.

Ieteiktais klīniskā izvērtējuma ziņojuma formāts ir atrodams A9. pielikumā (Klīniskā izvērtējuma ziņojums - piedāvātais saturs, satura piemēri).

Ieteikumi par aspektiem, kas jāpārbauda klīniskā izvērtējuma ziņojuma publicēšanai, ir apkopoti A10 pielikumā (Ierosinātais kontrolsaraksts klīniskā izvērtējuma ziņojuma publicēšanai).

Informācija par interešu konflikta deklarāciju atrodama A11. pielikumā (Informācija par interešu konflikta deklarāciju).

## **12. Paziņoto iestāžu loma klīniskā izvērtējuma ziņojumu novērtējumā**

Paziņotajai iestādei ir izšķiroša loma, novērtējot un pārbaudot medicīnisko ierīču ražotāju iesniegtos klīnisko izvērtējumu ziņojumus un apliecinātos dokumentus, lai atbalstītu ierīces atbilstību attiecīgās Direktīvas Būtiskajām prasībām.

Detalizēti ieteikumi paziņotajām iestādēm ir sniegti A12. Pielikumā (Paziņoto iestāžu darbības). Tie ietver:

- norādījumus paziņotajām iestādēm par medicīnisko ierīču ražotāju iesniegto klīnisko izvērtējumu ziņojumu novērtēšanu kā daļu no tehniskās dokumentācijas (ieskaitot projekta dokumentāciju) un
- norādījumus paziņotajai iestādei, izstrādājot iekšējās procedūras medicīnisko ierīču klīnisko aspektu novērtēšanai.

Kā arī jāņem vērā Paziņoto iestāžu darbību grupu (PIDG) dokumenti. PIDG dokumenti ietver labākās prakses vadlīnijas, kontrolsarakstus u formās.

Saskaņā ar DMI I pielikuma 6.a sadaļu un DAIMI 1. pielikuma 5.a sadaļu atbilstības pierādīšana Būtiskajām prasībām jāietver klīniskajā izvērtējumā, kas veikts saskaņā ar Direktīvas 93/42/EEK X pielikumu vai DAIMI pielikumu. Tas tiek piemērots visām medicīnisko ierīču klasēm.

Ja atbilstību Būtiskajām prasībām, pamatojoties uz klīniskajiem datiem, neuzskata par piemērotu, ražotājs to pienācīgi pamato un balsta uz riska pārvaldības procesa rezultātiem. Īpaši jāapsver ierīces/ķermeņa mijiedarbība, paredzētais nolūks un ražotāja norādes. Ja atbilstību Būtiskajām prasībām pierāda tikai ar veikspējas izvērtējumu, ražojuma testēšanu un pirmsklīnisko izvērtējumu, un netiek izmantoti klīniskie dati, šāda atbilstība jāpamato. Paziņotajai iestādei jāpārskata ražotāja pamatojums, iesniegto datu atbilstība, neņemot vērā, vai atbilstība ir parādīta. Jebkurā gadījumā klīniskais izvērtējums ir joprojām nepieciešams, un klīniskajā izvērtējuma ziņojumā jāuzrāda iepriekš minētā informācija un uz pierādījumiem balstīts pamatojums.

## Pielikumi

### A1. Līdzvērtības pierādīšana

Saskaņā ar Direktīvas DMI X pielikumu šo klīnisko datu izvērtējums (turpmāk “klīniskais izvērtējums”), attiecīgajā gadījumā ņemot vērā spēkā esošus saskaņotus standartus, ir jāveic pēc noteiktas un metodoloģiski rūpīgi izstrādātas procedūras, pamatojoties uz:

1. konkrētā brīdī pieejamas attiecīgās zinātniskās literatūras par ierīces drošumu, darbību, konstrukcijas parametriem un paredzēto izmantošanas nolūku kritisku izvērtējumu, kurā:
  - tiek pierādīts, ka ierīce ir ekvivalenta ierīcei, uz kuru attiecas dati, un
  - dati pierāda pienācīgu atbilstību attiecīgajām Būtiskajām prasībām.
2. visu veikto klīnisko pētījumu rezultātu kritisku izvērtējumu;
3. 1. un 2. punktā norādīto klīnisko datu apvienotu klīnisko izvērtējumu.

Lai pierādītu līdzvērtību, ir jāņem vērā klīniskās, tehniskās un bioloģiskās īpašības:

- Klīniskās:
  - tiek izmantotas tam pašam klīniskajam stāvoklim (tostarp, līdzīgas slimības smaguma pakāpes un posmi, tās pašas medicīniskās indikācijas),
  - tiek izmantotas tam pašam paredzētajam lietojumam,
  - tiek izmantotas tajā pašā organisma vietā,
  - tiek izmantotas līdzīgām mērķu grupām (tas var attiekties uz vecumu, dzimumu, anatomiju, fizioloģiju, citiem aspektiem),
  - nav paredzēts saņemt būtiski atšķirīgu veikspēju (attiecīgie parametri, piemēram, paredzētais klīniskais rezultāts, konkrētais paredzētais nolūks, lietošanas ilgums utt.).
- Tehniskās:
  - līdzīgs dizains,
  - tiek izmantotas saskaņā ar tādiem pašiem lietošanas norādījumiem,
  - līdzīgas specifikācijas un īpašības (piemēram, fizikāli ķīmiskās īpašības - strāvas veids un intensitāte, stiepes izturība, viskozitāte, virsmas īpašības, viļņa garums, virsmas tekstūra, porainība, daļiņu izmērs, nanotehnoloģijas, konkrēta masa, atomu ieslēgumi, piemēram, nitrokarburizācija, oksidēšanās),
  - tiek izmantotas līdzīgas izvietošanas metodes,
  - tiek izmantoti līdzīgi darbības principi un kritiskās veikspējas prasības.
- Bioloģiskās: tiek izmantotas tās pašas vielas vai materiāli, kas nonāk saskarē ar cilvēku audiem vai ķermeņa šķidrumiem.

Izņēmumus var paredzēt ierīcēm, kas saskaras ar neskartu ādu, un nelielām ierīču sastāvdaļām; šajos gadījumos riska analīzes rezultāti var ļaut izmantot līdzīgus materiālus, ņemot vērā līdzīga materiāla nozīmi un raksturu. Materiāli var ietekmēt dažādus līdzvērtības aspektus un atbilstību dažādām Būtiskajām prasībām. Vērtētājiem ir jāņem vērā bioloģiskā drošība (piemēram, atbilstība ISO 10993), kā arī citi aspekti, kas nepieciešami visaptverošai līdzvērtības pierādīšanai. Jebkurai atšķirībai ir jānodrošina pamatojums, kas izskaidro situāciju.



Lai pamatotu līdzvērtību:

- līdzvērtību var pamatot tikai vienai ierīcei<sup>14</sup>;
- ir jāpierāda visas trīs īpašības (klīniskā, tehniskā, bioloģiskā);
- līdzība nozīmē, ka klīniski būtiskas ierīces veiktspējas un drošības atšķirības neradīs atšķirības starp izvērtējamo ierīci un ierīci, kas tiek uzskatīta par līdzvērtīgu;
- jānosaka, pilnībā jāatklāj un jāizvērtē atšķirības starp izvērtējamo ierīci un ierīci, kas tiek uzskatīta par līdzvērtīgu; jāsniedz paskaidrojumi, kāpēc domājams, ka atšķirības būtiski neietekmēs izvērtējamās ierīces klīnisko veiktspēju un klīnisko drošību;
- ražotājam jāpārbauda, vai medicīniskā ierīce, kas tiek uzskatīta par līdzvērtīgu, ir ražota, izmantojot īpašu apstrādi (piemēram, virsmas pārveidošana, process, kas maina materiāla īpašības); ja tā ir, apstrāde var radīt atšķirības attiecībā uz tehniskajām un bioloģiskajām īpašībām; tas būtu jāņem vērā, lai pierādītu līdzvērtību un dokumentētu KIZ;
- ja ir iespējami mērījumi, klīniski nozīmīgas specifiskācijas un īpašības jānosaka gan izvērtējamai ierīcei, gan ierīcei, kas tiek uzskatīta par līdzvērtīgu, un jāpasniedz salīdzinošās tabulās;
- ir jāiekļauj salīdzinoši zīmējumi vai skices, lai salīdzinātu elementu, kas nonāk saskarē ar ķermeni, formas un izmērus;
- tiek sagaidīts, ka ražotājs:
  - iekļaus atbalsta neklīnisko informāciju (piemēram, pirmsklīnisko pētījumu pārskati) ierīces tehniskajā dokumentācijā un
  - klīniskā izvērtējuma ziņojumā apkopos informāciju un norādīs tās vietu tehniskajā dokumentācijā;
- lai veiktu tehnisko parametru novērtēšanu, ierīces, kas sasniedz tādu pašu ārstēšanas rezultātu ar dažādiem līdzekļiem, nevar tikt uzskatītas par līdzvērtīgām;
- bioloģisko īpašību novērtēšana:
  - kad nepieciešams detalizēts materiālu ķīmiskais raksturojums, kas nonāk saskarē ar ķermeni, var tikt izmantots ISO 10993-18 C pielikums, lai parādītu toksikoloģisko līdzvērtību, bet tā ir tikai daļa no bioloģisko kritēriju novērtēšanas;
  - ieguves un ražošanas procesi var nelabvēlīgi ietekmēt piemaisījumu profilus; medicīnisko ierīču raksturošanai izvēlētajām analītiskajām metodēm būtu pienācīgi jāņem vērā zināšanas par paredzamajiem piemaisījumu veidiem (testi, iespējams, jāatkārto, mainot ražošanas metodes vai iegūšanu);
  - var būt nepieciešams pierādīt no histopatoloģiskajiem pētījumiem, ka paredzētajā lietošanas procesā tiek panākta tāda pati reakcija *in vivo* un paredzētais saskares ilgums;
  - testos ar dzīvniekiem atšķirības starp sugām var ierobežot testa paredzamo vērtību; ir jāpamato testa un tā paredzamās vērtības izvēle;
  - ir jāņem vērā arī nodilums, ja tas ir būtiski, un reakcija uz daļiņām.
- vienīgie klīniskie dati, kas tiek uzskatīti par atbilstošiem, ir dati, kas iegūti, ja ekvivalentā ierīce ir medicīniskā ierīce ar CE atbilstības zīmi, ko izmanto saskaņā ar paredzētajiem mērķiem, kā dokumentēta LI.

---

14 Vērtētāji var vēlēties atsaukties uz vairākām līdzvērtīgām ierīcēm. Šādā situācijā katras ierīces līdzvērtība ar izvērtējamo ierīci ir pilnībā jāizpēta, jāpierāda un jāapraksta klīniskajā izvērtējuma ziņojumā.

Piebilde: Jāņem vērā izņēmumi. Ja līdzvērtīgajai ierīces nav CE atbilstības zīme, klīniskajā izvērtējuma ziņojumā jāiekļauj informācija par līdzvērtīgas ierīces reglamentējošo statusu un tās datu izmantošanas pamatojumu. Pamatojumā būtu jāpaskaidro, vai klīniskie dati ir pielāgojami Eiropas iedzīvotājiem, un jānodrošina jebkādu labas klīniskās prakses trūkumu analīze (piemēram, ISO 14155) un attiecīgie saskaņotie standarti.

## A2. Kad ir jāveic papildu klīniskie pētījumi?

### a. Kad ražotāji un vērtētāji izlemj, ka ir pietiekams daudzums klīnisko pierādījumu?

Ja ir nepieciešami klīniskie dati, lai izdarītu secinājumus par ierīces atbilstību Būtiskajām prasībām, datiem jāatbilst pašreizējām zināšanām/jaunākajiem sasniegumiem, jābūt zinātniski pamatotiem, jāaptver visi paredzētā darbības nolūka aspekti un visi produkti/ modeļi/izmēri/iestatījumi, ko paredzējis ražotājs.

Ja ir kādi trūkumi, kurus nevar novērst ar citiem līdzekļiem, jāveic un jāplāno klīniskie pētījumi.

### b. Apsvērumi

Implantējamām un augsta riska ierīcēm, kas balstās uz tehnoloģijām ar mazu vai neesošu pieredzi un kas paplašina esošo tehnoloģiju nolūku (t.i., jauns klīniskais lietojums), visticamāk, būs vajadzīgi klīnisko pētījumu dati.

Lai nodrošinātu atbilstību DMI X pielikuma 1.1.a sadaļai un DAIMI 7. pielikumam, klīniskie pētījumi ar izvērtējamo ierīci ir nepieciešami implantējamajām un III klases ierīcēm, ja vien to nevar pienācīgi pamatot ar paļaušanos tikai uz esošajiem klīniskajiem datiem.

Klīnisko pētījumu nepieciešamība ir atkarīga no esošo datu spējas adekvāti novērtēt ieguvumu/risku attiecību, prasības un nevēlamus notikumus, lai izpildītu piemērojamās Būtiskās prasības. Tāpēc klīniskie pētījumi var būt nepieciešami arī citām ierīcēm, tostarp I un II a klases ierīcēm, kā arī II b klases ierīcēm, kas nav implantējamās.

Izlemjot, vai ir jāveic papildu klīniskie pētījumi, ražotājam jāveic detalizēta trūkumu analīze. Trūkumu analīzei ir jānosaka, vai esošie dati ir pietiekami, lai apliecinātu, ka ierīce atbilst visām Būtiskajām prasībām, kas attiecas uz klīnisko veiktspēju un drošību.

Īpaša uzmanība jāvelta šādiem aspektiem:

- jaunas dizaina pazīmes, tostarp jauni materiāli,
- jauns paredzētais nolūks, tostarp medicīniskās indikācijas, jaunas mērķa grupas (vecums, dzimums utt.),
- jaunas norādes, ko ražotājs plāno izmantot,
- jauni lietotāju veidi (piemēram, cilvēki gultas režīmā),
- tiešu un/vai netiešu risku nopietnība,
- saskare ar gļotādas membrānām vai ir invazīva,
- palielināts izmantošanas ilgums vai reižu skaits,
- ārstniecības (zāļu) vielu iekļaušana,
- dzīvnieku audu izmantošana (izņemot saskari ar nebojātu ādu),

- jautājumi, kas rodas, kad kļūst pieejamas medicīnas alternatīvas ar zemāku risku vai plašākiem ieguvumiem pacientiem<sup>15</sup>,
- jautājumi, kas jāizskata, kad tiek noteikti jauni riski (tostarp sakarā ar medicīnas, zinātnes un tehnoloģiju progresu),
- vai konkrētie dati ir pakļauti izvērtējumam, izmantojot klīniskos pētījumus.
- utt.

Dati par citu ierīču un alternatīvo ārstēšanas veidu drošību un veikspēju, ieskaitot standarta un līdzvērtīgas ierīces, jāizmanto, lai noteiktu jaunākos sasniegumus vai noteiktu ar vielām un tehnoloģijām saistītos apdraudējumus. Tas ļaus precīzāk noteikt klīnisko datu prasības attiecībā uz ierīces paredzēto nolūku. Šīs analīzes precizitāte, izvēlētās medicīniskās indikācijas un mērķa grupa var samazināt klīnisko datu apjomu, kas jāiegūst no papildu klīniskajiem pētījumiem.

### A3. Ierīces apraksts - tipveida saturs

Aprakstam jābūt pietiekami detalizētam, lai varētu derīgi novērtēt Būtisko prasību ievērošanas stāvokli, nozīmīgu literatūras datu iegūšanu un attiecīgā gadījumā zinātniskā literatūrā aprakstīto iekārtu līdzvērtības novērtējumu:

- nosaukums, modelis, ierīces daļas, tostarp programmatūra un piederumi;
- ierīču grupas, pie kurām pieder ierīce (piemēram, bioloģiskais mākslīgais aortas vārsts);
- vai ierīcei ir CE atbilstības zīme;
- vai ierīce pašlaik ir pieejama Eiropas un citu valstu tirgos, cik ilgi un ierīču skaits;
- ierīces paredzētais nolūks:
  - precīzas medicīniskās indikācijas (ja piemērojamas);
  - slimības vai stāvokļa nosaukums/ klīniskā forma, posms, smaguma pakāpe, simptomi vai aspekti, kas jāārstē, jāpārvalda vai jādiagnosticē;
  - mērķa grupas (pieaugušie/bērni/zīdaiņi, citi aspekti);
  - paredzētais lietotājs (veselības aprūpes speciālists/persona gultas režīmā)
  - orgāni, audi vai ķermeņa šķidrums, kas saskaras ar ierīci;
  - lietošanas ilgums vai saskare ilgums ar ķermeni;
  - atkārtota izmantošana, tostarp jebkādi ierobežojumi par atkārtotas izmantošanas ilgumu vai reižu skaitu;
  - saskare ar gļotādas membrānām/invazīvība/implantācija;
  - kontrindikācijas;
  - ražotāja pieprasītie piesardzības pasākumi;
  - vienreizēja/atkārtota izmantošana;
  - citi aspekti;
- medicīniskās ierīces vispārējs apraksts, tostarp:
  - precīzs fiziskais un ķīmiskais apraksts;
  - tehniskās specifikācijas, mehāniskās īpašības;
  - sterilitāte;
  - radioaktivitāte;

---

15 Skatīt A7.2 pielikumu (Atbilstības novērtēšana ar prasību par pieņemamu ieguvumu/risku attiecību)

- kā ierīce sasniedz paredzēto darbības nolūku;
  - darbības principi;
  - ierīcē izmantotie materiāli, koncentrējoties uz materiālu, kas veidos kontaktu (tieši vai netieši) ar pacientu/lietotāju, attiecīgo ķermeņa daļu, apraksts;
  - vai tā ietver zāļu vielu (pieejamu tirgū vai jaunu), dzīvnieku audus, asins sastāvdaļas, to nolūks;
  - citi aspekti;
- vai ir paredzēts, ka ierīce ietver medicīniskas vajadzības, kas citādi ir neapmierinātas/vai pastāv medicīniskas alternatīvas/vai ierīce ir līdzvērtīga jau esošajai, situācijas un jebkuru jauno funkciju apraksts;
  - ja nav paredzēts, ka ierīce tiks laista tirgū, balstoties uz līdzvērtību:
    - nosaukums, modelis, ierīces daļas, kas tiek uzskatītas par līdzvērtīgām, tostarp programmatūra un piederumi;
    - vai līdzvērtība jau ir pierādīta;
  - Paredzētā veikspēja, ieskaitot ražotāja paredzētās ierīces tehnisko veikspēju, paredzētie klīniskie ieguvumi, norādes par klīnisko veikspēju un klīnisko drošību, ko ražotājs paredzējis lietot.
  - Ierīcēm, kas balstītas uz vecākām ierīcēm: nosaukums, modeļi, iepriekšējās ierīces izmēri, vai iepriekšējā ierīce ir joprojām pieejama tirgū, labojumu apraksts, labojumu datums.
  - Ražotāja sniegto informatīvo materiālu pašreizējās versijas numurs vai datums (etiķete, LI, pieejamie reklāmas materiāli un pievienotie dokumenti, ko, iespējams, paredzējis ražotājs).

## A4. Literatūras avoti

Ir dažādi klīniskās literatūras avoti, kurus var meklēt klīniskā novērtējuma veikšanai. Ir nepieciešama visaptveroša meklēšanas stratēģija, kas parasti ietver vairākas datu bāzes. Meklēšanas stratēģija ir jādokumentē un jāpamato. Nozīmīgi avoti ietver:

- Zinātniskās literatūras datu bāzes
  - "MEDLINE" vai "Pubmed" var nodrošināt labu sākumpunktu meklēšanai. Tomēr, pateicoties nepilnīgam Eiropas žurnālu segumam un samazinātām meklēšanas iespējām, bar netikt garantēts vispusīgums;
  - Var būt nepieciešams izmantot papildu datu bāzes, lai nodrošinātu atbilstošu Eiropā izmantoto ierīču un terapiju segumu, lai noteiktu atbilstošus klīniskos pētījumus un publikācijas par lietotāju pieredzi<sup>16</sup>, kā arī atvieglotu meklēšanu pēc ierīces nosaukuma un ražotāja (piemēram, EMBASE / Excerpta Medica, Cochrane CENTRAL trials register utt.).
  - Informācijas segums un meklēšanas funkcijas, kas pieejamas zinātniskās datu bāzēs, var mainīties ar laiku. Tāpēc ir nepieciešams regulāri noteikt un atkārtoti novērtēt kritērijus atbilstošu datu bāžu atlasei.
- Meklējumi internetā

---

<sup>16</sup> Pētījumi, kuros iegūti negatīvi rezultāti vai lietotāja pieredze (piemēram, publikācijas par riskiem, kuru pamatā ir negadījums vai negadījumu sērija), neattiecas uz publicēšanu lielas ietekmes medicīniskās žurnālos. Tādēļ vajadzētu meklēt žurnālus un citus avotus ar zemu ietekmi, kas pieejami Eiropas lietotājiem.

Meklēšana nodrošina svarīgus datus, piemēri ietver informāciju par:

- Saskaņotajiem un citiem standartiem, kas attiecas uz ierīci un ietver informāciju par klīnisko veikspēju un drošību;
  - Līdzvērtīgas un/vai citas ierīces korektīvajiem pasākumiem attiecībā uz drošību. Tos var atrast ražotāja tīmekļa vietnē, Eiropas kompetento iestāžu interneta portālos, ASV Pārtikas un zāļu pārvaldē (FDA) un, iespējams, citviet;
  - Implantu reģistra pārskats;
  - Dokumenti, kas pieejami sistemātiskās pārskatu datu bāzēs (piemēram, Cochrane sistemātisko pārskatu datu bāze, Prospero sistemātisko pārskatu starptautiskais reģistrs);
  - Ekspertu dokumenti, ko sagatavojušas profesionālās medicīnas asociācijas, kas ir nozīmīgas pašreizējo zināšanu/jaunāko sasniegumu novērtēšanai, tostarp klīniskās prakses vadlīnijas un vienprātības paziņojumi;
  - Veselības tehnoloģiju novērtēšanas (HTA) institūtu un tīklu meta-analīze un pārskats;
  - Pētījumu noteikšana, izmantojot PVO Starptautisko klīnisko pētījumu reģistra platformu (ICTRP) un ClinicalTrials.gov.
- Npublicēti dati  
Daudzām ierīcēm būtiski ir npublicēti dati, tāpēc ir jāapsver šādu datu ieguve, tostarp izmaiņu uzraudzība, piemēram,
    - Līdzvērtīgās ierīces etiķete un LI (ja ražotājs ir pieprasījis līdzvērtību), standarta ierīces un citas ierīces;
    - Ražotājiem sniegtā informācija no implantu reģistriem;
    - Kongresos prezentētie dati;
  - Zinātniskajā literatūrā minētie citāti var būt nozīmīgi, un atsauces vajadzētu pārbaudīt. Literatūra, kas atzīta par atbilstošu, visticamāk, atsaucas uz citu literatūru, kas tieši interesē ražotāju. Turklāt, lai novērtētu dokumenta zinātnisko kvalitāti, var būt nepieciešams iegūt kādu datu apjomu no norādītās literatūras.

## **A5. Literatūras meklēšana un literatūras pārskata protokols, pamatelementi**

Literatūras meklēšanas un literatūras pārskata rezultāts:

- Literatūra par attiecīgu un līdzvērtīgu ierīci.  
Piebilde: Ja ražotājam ir klīniskie dati par attiecīgu ierīci (piemēram, pirmstirgus klīniskie pētījumi, PTUP pētījumi, citi PTU dati), literatūra tiek skatīta kopā ar šiem datiem, lai veiktu konsekventu novērtēšanu un vispārējo analīzi.
- Pārskats par pašreizējām zināšanām/jaunākajiem sasniegumiem, kas nepieciešams, lai pienācīgi veiktu izvērtējamās ierīces klīnisko datu novērtēšanu un analīzi, un līdzvērtīgu ierīci (t.i. piemērojami standarti un vadlīnijas, informācija par medicīniskajiem stāvokļiem, kas attiecas uz klīnisko izvērtējumu, terapeitiskajām/pārvaldības/diagnostikas iespējām, kas pieejamas paredzētajām pacientu grupām utt.).

Apkopotā literatūra var attiekties tieši uz attiecīgu ierīci (piemēram, attiecīgās ierīces klīnisko pētījumu publikācijas, kuras veikušas trešās personas, nevēlami notikumi vai komplikācijas, ziņojumi par negadījumiem) un/vai līdzvērtīgu ierīci, standarta ierīci, citām ierīcēm un medicīnas alternatīvām, kas ir pieejamas paredzētajai pacientu grupai.

Literatūras meklēšanas un literatūras apskates protokolam jānoskaidro pārskatu pamatojums un mērķis, precizējot literatūras apskates jautājumus un metodes, kā identificēt, atlasīt, apkopot un novērtēt attiecīgās publikācijas, kas nepieciešamas to risināšanai. Tam jāietver literatūras meklēšanas metode (literatūras meklēšanas protokols).

Literatūras izvēlei jābūt objektīvai un pamatotai, t.i., iekļaujot visus atbilstošos datus, gan labvēlīgus, gan nelabvēlīgus. Attiecībā uz klīnisko novērtējumu ir svarīgi, lai klīniskie novērtētāji spētu novērtēt, cik lielā mērā atlasītie materiāli atspoguļo ierīces paredzēto lietojumu.

Jāizmanto objektīvas, sistemātiskas meklēšanas un pārbaūžu metodes. Piemēri:

- PICO (pacientu raksturojums, iejaukšanās (ievades) veids<sup>17</sup>, vadība un rezultātu vaicājumi);
- Cochrane rokasgrāmata par sistemātiskiem iejaukšanās pārskatiem;
- PRISMA (Ieteicamie pārskatu elementi sistemātiskiem pārskatiem un metaanalīzei) pārskats;
- MOOSE priekšlikums (Epidemioloģijas novērošanas pētījumu metaanalīze).

Protokolā jāprecizē turpmāk aprakstītie elementi, pievēršoties fonam, mērķim un noteikšanas metodēm, atļasei un attiecīgo publikāciju ievākšanai, lai risinātu jautājumus par literatūras apskatu.

## **A5.1. Literatūras meklēšanas un apskata fons**

Šajā sadaļā ir dokumentēta literatūras apskates nozīme un loģiskais pamatojums, un tajā ir ietverti, bet ne tikai:

- Ierīces nosaukums/modelis;
- Literatūras apskates nozīme risku pārvaldības procesā. Literatūras pārskatā tiks sniegti dati par pašreizējo iejaukšanos<sup>18</sup> paredzētajai pacientu grupai (jaunākie sasniegumi), lai sniegtu ieguldījumu pieņemamas ieguvumu/risku attiecības novērtējumos, kas pašlaik tiek uzskatīts par augsta līmeņa veselības un drošības aizsardzību un ko uzskata par pieņemamu nevēlamu notikumu;
- Iepriekšējie literatūras apskati;
- Pārskata nozīme uz risku pārvaldības procesu;
- Ražotāja iepriekšējie literatūras meklējumi;
- Ja tiek iekļautas līdzvērtīgas vai standarta ierīces, ierīču nosaukumi un modeļi;
- KIZ (klīniskajā izvērtējuma ziņojumā) būs jānovērtē līdzvērtība izvērtējamai ierīcei vai standarta ierīču atbilstība klīniskajam izvērtējumam.

## **A5.2. Mērķis**

Šajā sadaļā ir dokumentēts pētījuma jautājums(-i), kam jāatbilst klīniskā izvērtējuma tvērumam un jābūt rūpīgi izstrādātam, izmantojot procesu (piemēram, PICO):

---

17 Termins "iejaukšanās" ietver terapijas, diagnostikas pasākumus, slimību vai stāvokļu ārstēšanas pasākumus.

18 Ietver terapijas, diagnostikas pasākumus, slimību vai stāvokļu ārstēšanas pasākumus.

- Iedzīvotāju/slimība(-s) vai stāvoklis(-ļi);
- Iejaukšanās;
- Salīdzināmā(-s) grupa(-s)/vadība;
- Rezultāts(-i).

Ieguldījums ziņojuma jautājumos (sadaļās), piemēram, PICO, ir ierīces apraksts un paredzētā ierīces veikspēja, ieskaitot jebkādas pretenzijas par klīnisko veikspēju un klīnisko drošību, ko ražotājs vēlas izmantot. Ieguldījums ir nepieciešamā informācija no riska pārvaldības procesa.

### A5.3. Metodes

Protokola metožu sadaļā tiek dokumentēti literatūras meklēšanas, mācību atlases, datu vākšanas un analīzes metožu plāni. Tas nosaka literatūras meklēšanas stratēģiju un atrasto dokumentu iekļaušanas/izslēgšanas kritērijus.

Protokolam jāietver:

- literatūras meklēšanas metodoloģiju

Literatūras meklēšanas protokola mērķis ir plānot meklēšanu pirms izpildes. To vajadzētu izstrādāt un izmantot personām, kurām ir zināšanas par informācijas iegūvi, ņemot vērā ražotāja noteikto klīniskā izvērtējuma tvērumu. Informācijas ieguves ekspertu iesaistīšana palīdzēs optimizēt literatūras iegūvi, lai identificētu visu attiecīgo publicēto literatūru.

Literatūras meklēšanas protokols ir būtisks kritiskai metožu novērtēšanai. Meklēšanas stratēģijai vajadzētu būt balstītai uz rūpīgi izveidotiem pārskata jautājumiem, tādiem kā:

- izmantojamo datu avoti un to izvēles pamatojums (skatīt A4. pielikumu, Literatūras avoti);
- zinātniskās literatūras datu bāzu meklēšanas apmērs (datubāzes meklēšanas stratēģija);
- mēģinājumi identificēt visu publicēto literatūru;
- elektronisko datu bāzu uzskaitē, kurās tiks veikta meklēšana, kā arī pamatojums;
- jebkura internetā pieejamās un nepublicētās informācijas meklēšana, tostarp meklēšanas stratēģija un pamatojums;
- precīzus meklēšanas nosacījumus un jebkādu ierobežojumus;
- katras meklēšanas sākuma un beigu datums;
- atlase/kritēriji (piemēram, iekļaušanas/izslēgšanas kritērijs), kas tiek piemēroti publicētai literatūrai, un izvēles pamatojums;
- stratēģija, kā noteikt datu dublēšanas vairākās publikācijās;
- stratēģijas, lai izvairītos no publikāciju ieguves, kas jau ir ražotāja rīcībā;
- datu ievākšanas plāns, kas definē datu pārvaldības praksi, lai nodrošinātu datu integritāti ieguves laikā (piemēram, papildu apskatītāja kvalitātes kontrole/sekundāra iegūto datu pārbaude);
- novērtējuma plāns, kurā noteiktas katras publikācijas novērtēšanas metodes, tostarp datu atbilstība paredzētajai klīniskajai izmantošanai un datu metodoloģiskā kvalitāte;
- analīzes plāns, kas nosaka datu analizēšanas metodes, tostarp datu apstrāde un pārveide.

Jebkādas novirzes no literatūras meklēšanas protokola ir jāatzīmē literatūras meklēšanas pārskatā.

## **A6. Klīnisko datu izvērtēšana - pētījumu piemēri, kuri nav zinātniski pamatoti, lai demonstrētu atbilstošu klīnisko veiktspēju un/vai klīnisko drošību**

### a. Informācijas trūkums par elementāriem aspektiem:

Tas ietver pārskatus un publikācijas, kas neietver informācijas izpaušanu par

- izmantotajām metodēm;
- izmantoto produktu identitāti;
- ārstēto pacientu skaitu;
- klīniskajiem rezultātiem;
- visiem rezultātiem, ko bija paredzēts izpētīt klīniskajā pētījumā;
- novērotiem nevēlamiem notikumiem;
- statistiskā nozīmīguma ticamības intervālu/aprēķinu;
- vai ir nodoms veikt ārstēšanu un protokola mērķa grupa: divu grupu definīcijas un rezultāti.

### b. Pārāk mazi rādītāji statistiskai nozīmībai

Ietver publikācijas un ziņojumus ar nepārliciecināmiem sākotnējiem datiem, nepārliciecināmiem datiem no priekšizpētes, anekdotisku pieredzi, hipotēzes dokumentiem un nepamatoti atzinumiem.

### c. Nepareizas statistikas metodes

Tas ietver:

- rezultātus, kas iegūti pēc vairāku apakšgrupu pārbaudēm, ja nav veiktas korekcijas vairāku salīdzinājumu veikšanai;
- aprēķinus un testus, kas pamatojas uz konkrētu datu izplatīšanas veidu (piemēram, Gausa sadalījums ar vidējo vērtību, standarta noviržu, ticamības intervālu, t-testu, citu testu aprēķiniem), bet izplatīšanas veids nav pārbaudīts, izplatīšanas veids nav ticams vai dati nav pārveidoti. Dati, piemēram, izdzīvošanas līknes, piemēram, implanta izdzīvošana, pacientu izdzīvošana, izdzīvošana bez simptomiem, visticamāk, nesekos Gausa sadalījumam.

### d. Adekvātas kontroles trūkums

Šādās situācijās novirzes vai neskaidrības ir iespējamas atsevišķos pētījumos un citos pētījumos, kas neietver piemērotu kontroli:

- Ja rezultāti ir balstīti uz subjektīviem parametru novērtējumiem (piemēram, sāpju novērtējums).
- kad novērtētie parametri vai simptomi tiek pieļauti dabiskām svārstībām (piemēram, regresijas rādītājs, novērojot pacientus ar hroniskām slimībām un svārstīgiem simptomiem, kad notiek dabisks uzlabojums, kad slimības dabiskais ceļš nav skaidri paredzams).
- kad tiek veikti efektivitātes pētījumi ar pacientiem, kuri, visticamāk, varētu saņemt vai saņems efektīvas vienlaicīgas iekļaušanās procedūras (tostarp bezrecepšu zāles un citas terapijas).
- ja var būt citi ietekmējoši faktori (piemēram, rezultāti, kurus ietekmē pacientu mainīgums, slimība, lietotāju prasmes, infrastruktūra, kas ir pieejama plānošanai/intervencei/pēcapstrādei, profilaktisku zāļu lietošana, citi faktori).



- ja ir būtiskas atšķirības starp esošo publikāciju rezultātiem, norādot uz mainīgiem un slikti kontrolētiem faktoriem.

Iepriekš aprakstītajās situācijās parasti nav pietiekami izdarīt secinājumus, pamatojoties uz tiešiem salīdzinājumiem ar ārējiem vai vēsturiskiem datiem (piemēram, izdarīt secinājumus, salīdzinot klīniskās izpētes datus ar ierīču reģistra datiem vai publicētās literatūras datiem).

Dažādi pētījumu dizaini pieļauj tieši salīdzināt un izdarīt secinājumus šādās situācijās, piemēram, nejauši kontrolēta dizaina pētījumos, pārceltos pētījumos vai sadalītos pētījumos.

#### e. Nepareiza mirstības un nopietnu nevēlamu notikumu datu apkopošana

Atbilstošu ieguvumu un drošības pierādīšana dažreiz tiek balstīta uz datiem par mirstību vai citu nopietnu iznākumu rašanos, kas ierobežo pacienta spēju dzīvot mājās un būt pieejamiem pēcpārbaudes kontaktiem. Šāda veida pētījumā:

- pacientu piekrišana sazināties ar atsauces personām/iestādēm, lai iegūtu medicīnisko informāciju; kad pacientus vairs nevar atrast, rezultāti ir jāizmeklē no atsauces personām/iestādēm;
- jāanalizē trūkstošo datu rezultāti par rezultātiem (piemēram, ar jutīguma analīzi); alternatīvi, ja pacientus vairs nevar atrast un to rezultātus nevar identificēt, tie jāuzskata par tādiem, kas atbilst pētītajam SAE parametram (t.i., pētījuma mirstības parametrs).

Mirstības pētījumos (un citos pētījumos, kas attiecas uz nopietniem rezultātiem), kuros tiek veiktas nopietnu pacientu iznākumu izmeklēšanas procedūras, pārskatos un publikācijās ir pilnībā jāatklāj pēcpārbaudē zaudēto pacientu skaits, iemesli, kādēļ pacienti atstāj pētījumu, un jutīguma analīzes rezultāti.

#### f. Autoru nepareiza interpretācija

Ietver secinājumus, kas neatbilst pārskata vai publikācijas secinājumiem, piemēram,

- pārskati un publikācijas, kas nepareizi risina statistiskas nozīmes/ticamības intervālu trūkumu, kas ietver nulles hipotēzi;
- pārāk mazi rezultāti, lai tiem būtu klīniska nozīme.

#### g. Nelikumīgas darbības

Ietver klīniskos pētījumus, kas nav veikti saskaņā ar vietējiem noteikumiem. Parasti paredzams, ka klīnisko izpēti plāno, veic un ziņo saskaņā ar EN ISO 14155 vai līdzīgu standartu un saskaņā ar vietējiem noteikumiem un Helsinku deklarāciju.

## **A7. Klīnisko datu analīze - atbilstība konkrētām Būtiskajām prasībām**

Lai gan šajā pielikumā ir aprakstītas klīniskā izvērtējuma vajadzības (DMI LI1, LI3, LI6; DAIMI LI1, LI2, LI5), var būt papildu būtiskas prasības, kurām nepieciešama atbilstīgu klīnisko pierādījumu klātbūtne.

## **A7.1. Atbilstības novērtēšana drošības prasībai**

### **(DMI LI1 / DAIMI LI1)**

Jāpārskata ražotāja sniegtie informatīvie materiāli (tostarp etiķete, LI, pieejamie reklāmas materiāli, piemēram, pievienotie dokumenti, ko, iespējams, paredzējis ražotājs), lai nodrošinātu, ka tie atbilst attiecīgajiem klīniskajiem datiem, kas novērtēti 2. posmā un ka visi apdraudējumi, informācija par riska mazināšanu un cita klīniski nozīmīga informācija ir pareizi norādīta.

Risku pārvaldības un standartu piemērošanas ietekme:

- Riska pārvaldības dokumentos ir jānosaka, vai visus identificētos apdraudējumus pilnībā aptver saskaņotie standarti vai citi attiecīgie standarti vai klīniskajos datos ir jābūt nepilnībām;
- Riska pārvaldības dokumentos ir jānosaka, vai visi identificētie riski, kas saistīti ar pacientu ārstēšanu, ierīces darbības metodi vai ar lietojamību saistītiem riskiem, ir samazināti, vai ir kāds jautājums par klīniskajiem riskiem, kas jāatrisina;
- Kopumā sagaidāms, ka saskaņotie standarti tiks pilnībā piemēroti, lai nodrošinātu atbilstību;
- Ja tehniskā attīstība nodrošina augstāku drošības līmeni nekā spēkā esošie saskaņotie standarti, tad prioritāte jāpiešķir augstākam drošības līmenim, lai izpildītu Būtiskās prasības attiecībā uz risku samazināšanu, ka riskiem jābūt savietojamiem ar augstu veselības un drošības aizsardzības līmeni un ka nevēlamajiem notikumiem jābūt pieņemamiem (DMI LI2 un LI3 un LI6, DAIMI LI1 un LI5).

Piemēri:

- Elektriskiem apdraudējumiem jāatbilst EN 60601-1 un piemērojamiem drošības standartiem attiecībā uz medicīniskām elektroiekārtām, lai ierīce neapdraudētu pacientu vai lietotāju drošību un veselību. Šādos apstākļos atlikušais risks attiecībā uz elektrisko apdraudējumu ir pieņemams, un papildu klīniskie dati nav nepieciešami, ja PTU darbībā netiek konstatētas problēmas.
- Paredzams, ka harmonizētie izmantojamības standarti (EN 62366 un, ja piemērojams, EN 60601-1-6) tiks piemēroti, lai nodrošinātu, ka ierīču izstrādes laikā tiek ņemti vērā izmantojamības aspekti. Tomēr tie nesniedz norādes par detalizētu dizaina līmeni, bet ir zināms, ka lietojamības aspekti rada vai veicina lielu daļu negadījumu. Tādēļ var būt nepieciešami klīniskie dati, lai pierādītu, ka, lietojot ierīces ergonomiskās īpašības un vidi, kurā ierīce ir paredzēta lietošanai, lietošanas kļūdas risks ir pēc iespējas samazināts.

## **A7.2. Atbilstības novērtēšana prasībai par pieņemamu ieguvumu/risku attiecību (DMI LI1 / DAIMI LI1)**

Tiek paredzēts, ka

- klīniskais izvērtējums parāda jebkuru risku, kas var tikt saistīts ar paredzēto lietojumu un kas ir samazināts un pieņemams, salīdzinot ar pacienta ieguvumiem, un ir saderīgs ar augsta līmeņa veselības aizsardzību un drošību; un
- LI (lietošanas instrukcija) pareizi raksturo ierīces paredzēto darbības nolūku, ko apliecina pietiekami klīniski pierādījumi; un
- LI satur pareizu informāciju, lai samazinātu lietošanas kļūdu risku, informāciju par atlikušajiem riskiem un to pārvaldību, kā to pamato pietiekami klīniski pierādījumi

(piemēram, apstrādes norādījumi, risku apraksts, brīdinājumi, piesardzības pasākumi, kontraindikācijas, norādījumi par paredzamām nevēlamām situācijām).

a. Ierīces paredzētā lietojuma apraksta novērtējums

Nepieciešams pārskatīt ražotāja sniegtos informatīvos materiālus (tostarp etiķete, LI, pieejamie reklāmas materiāli, piemēram, pievienotie dokumenti, ko, iespējams, paredzējis ražotājs). Vērtētājiem ir jāizvērtē, vai ražotāja sniegtais apraksts pareizi identificē tos veselības stāvokļus un mērķa grupas, kuru atbilstība attiecīgajām Būtiskajām prasībām ir pierādīta, izmantojot pietiekamus klīniskos pierādījumus. Lasot LI, lietotājiem vajadzētu iegūt pārliecību, kad konkrētais veselības stāvoklis, medicīniskā indikācija vai mērķa grupa tiek apzīmēta ar CE atbilstības zīmi vai kad tā kļūst par lietotāja atbildību (zīmes izmantošana).

b. Ierīces ieguvumu novērtēšana attiecībā uz pacientu

Ierīces pozitīva ietekme uz cilvēka veselību ir nozīmīga (attiecas uz pacientu) un izmērāma. Jāņem vērā ieguvumu veids, apjoms, varbūtība un ilgums. Ieguvumi var ietvert:

- pozitīvu ietekmi uz klīnisko iznākumu (piemēram, samazināta nevēlamu rezultātu varbūtība, piemēram, mirstība, saslimstība; vai traucētu ķermeņa funkciju uzlabošanās);
- pacienta dzīves kvalitāti (ievērojami uzlabojumi, tostarp vienkāršojot aprūpi vai uzlabojot pacientu klīnisko pārvaldību, uzlabojot ķermeņa funkcijas, nodrošinot simptomu novēršanu);
- ar diagnozi saistītus rezultātus (piemēram, ļaujot noteikt pareizu diagnozi, agrāk noteikt slimību vai slimību specifiku vai identificēt pacientus, kuri reaģē uz konkrētu terapiju);
- diagnostikas ierīču pozitīvu ietekmi uz klīniskajiem rezultātiem vai
- ietekmi uz sabiedrības veselību (piemēram, diagnostikas medicīnas ierīces spēja identificēt konkrētu slimību un tādējādi novērst tās izplatīšanos, identificēt slimības fāzes, posmus, atrašanās vietu, smaguma pakāpi vai variācijas, prognozēt slimības iestāšanos nākotnē).

c. Pacienta ieguvumu kvantitatīva noteikšana

Noteiktu parametru definēšana ir obligāta, lai izveidotu klīniskos pētījumus un pienācīgi veiktu klīnisko datu identificēšanu, novērtēšanu un analīzi.

- Ieguvumus bieži novērtē pēc skalas vai saskaņā ar konkrētiem parametriem vai kritērijiem (ieguvumu veidiem) vai arī novērtējot, vai sasniegts iepriekš noteiktais veselības sliekšnis. Izmaiņas pacienta stāvoklī vai klīniskajā pārvaldībā, ņemot vērā šo skalu vai parametra uzlabojumu vai pasliktināšanos, nosaka pacienta ieguvumu apmēru. Var apsvērt arī atšķirības ieguvumu apmērā pacientu vidū.
- Šo izmaiņu klīniskā nozīme ir jāapspriež un jāpamato.
- Ideālā gadījumā šiem parametriem jābūt tieši klīniski nozīmīgiem.
- Atsevišķos gadījumos par ieguvumu var uzskatīt, ja ir izpildīti aizstāšanas parametri (piemēram, noteiktu rezultātu iegūšana ar laboratorijas testiem vai anatomisko vai fizioloģisko īpašību mērījumi).

- Pamatojoties uz pašreizējo medicīnisko zināšanu pakāpi, vērtētāji pamato un dokumentē ierīces klīniskajam novērtējumam izmantoto galarezultātu klīnisko nozīmi un pierāda visu aizstāšanas parametru derīgumu (ja tiek izmantoti aizstāšanas parametri).

Varbūtība, ka pacients piedzīvos vienu vai vairākus ieguvumus, ir vēl viens svarīgs aspekts, lai novērtētu ierīces ieguvumus un klīnisko veikspēju.

- Balstoties uz sniegtajiem klīniskajiem datiem un uz pareizu statistisko pieeju, ir jāparedz pamatota "atbildes reakcijas" daļas prognoze mērķa grupā vai apakšgrupā.
- Dati var liecināt, ka ieguvumu var piedzīvot tikai neliela pacientu daļa vai, no otras puses, ka ieguvums var tikt bieži novērots visā mērķa grupā. Pastāv iespēja, ka dati parādīs, ka dažādām pacientu apakšgrupām, iespējams, būs dažādi ieguvumi vai vienāda ieguvuma dažādas pakāpes.
- Ja var tikt noteiktas apakšgrupas, ierīce var tikt norādīta tikai šīm apakšgrupām.
- Tomēr dažos gadījumos var nebūt iespējams noteikt apakšgrupas. Jāapvieno slimības un klīnisko ieguvumu varbūtība, salīdzinot ieguvumus un riskus.
- Liels ieguvums, ko izjūt neliela daļa pacientu, var radīt citādus apsvērumus nekā neliels ieguvums, ko izjūt liela daļa pacientu. Piemēram, liels ieguvums, pat ja tas ir novērojams mazam pacientu skaitam, var būt pietiekami liels, lai pārsniegtu risku, kamēr neliels ieguvums nevar, ja vien to nepiedzīvo liels pacientu daudzums.

Ietekmes ilgums (t.i., cik ilgi tiks novērots paredzamais ieguvums pacientam, ja tiek izmantota ierīce):

- Termiņš ir jādefinē (piemēram, kā statistikas sadalījums), pamatojoties uz drošiem klīniskiem datiem un atbilstošām statistikas metodēm;
- PTUP būs izšķiroša nozīme, lai laika gaitā precizētu un apstiprinātu pamatotas prognozes;
- Darbības veidam var būt nozīmīga loma: daži ārstēšanas veidi ir ārstnieciski (izārstējoši), bet dažus var būt nepieciešams atkārtot pacienta dzīves laikā;
- Ciktāl zināms, ārstēšanas efekta ilgums var tieši ietekmēt tā sniegto ieguvumu. Ārstēšana, kas jāatkārto laika gaitā, var palielināt risku, vai pieredzētais ieguvums var samazināties ar katru ārstēšanas reizi.
- Lai novērtētu ietekmes ilgumu, jāņem vērā pašreizējās zināšanas/jaunākie sasniegumi un pieejamās alternatīvas.

#### d. Ierīču klīnisko risku novērtējums

Tiek paredzēts, ka riska pārvaldības dokumenti identificēs ar ierīci saistītos riskus un veidu, kā šādus riskus novērst. Tiek paredzēts, ka klīniskais izvērtējums risinās jebkuru klīnisko risku nozīmīgumu, kas saglabājas pēc ražotāja piemērotajām riska mazināšanas stratēģijām.

PTU pārskatu apkopo ražotājs, un tajā bieži ir iekļauta detalizēta informācija par ierīces reglamentējošo statusu (valstis, kurās ierīce tiek tirgota, un piegādes uzsākšanas datums), reglamentējošiem pasākumiem, kas veikti pārskata periodā (piemēram, atsaukumi, paziņojumi), tabula ar negadījumiem (jo īpaši nopietni nevēlami notikumi/negadījumi, ieskaitot nāves gadījumi, nosakot, vai ražotājs uzskata, ka tie ir saistīti ar ierīci), kā arī novērtējums par negadījumu biežumu.

Pēctirgus dati par negadījumiem parasti ir nozīmīgāki saistībā ar izmantošanu, bet ir jāievēro piesardzība. Lietotāju ziņošanas skaits medicīnisko ierīču vigilances sistēmā var ievērojami atšķirties starp valstīm, lietotājiem un negadījuma veidu. Ir sagaidāms, ka daudzi lietotāji neziņos par negadījumu. Tomēr datu analīze šajos pārskatos dažām ierīcēm var sniegt pietiekamu pārlicību par klīnisko drošību un veikspēju.

Var būt noderīgi veidot tabulu, kas apkopo ar ierīci saistītos negadījumus, īpašu uzmanību pievēršot nopietniem nevēlamiem notikumiem/negadījumiem, sniedzot komentārus par to, vai ar ierīci saistīti notikumi ir prognozējami, pamatojoties uz ierīces darbības veidu.

Lai pierādītu iespējamā(-o) riska(-u)/kaitējuma(-u) apmēru, jārisina šādi faktori - atsevišķi un kopumā:

- Ierīces izmantošanas radīto nevēlamo notikumu raksturs, skaits un rādītāji:
  - Ar ierīci saistītas nopietnas blakusparādības/negadījumi: šie notikumi, kas var būt saistīti ar ierīces izmantošanu un radīt ievainojumu vai slimību, kas apdraud dzīvību, izraisa pastāvīgus darbības traucējumus vai kaitējumu organismam vai arī pieprasa medicīnisku vai ķirurģisku iejaukšanos, lai novērstu pastāvīgu kaitējumu organismam;
  - Ar ierīci saistīti nevēlami/nepaziņojami nevēlami notikumi: šie notikumi, kas var būt vai bija saistīti ar ierīces izmantošanu un kas neatbilst kritērijiem, lai tos klasificētu kā ar ierīci saistītas nopietnas nevēlamas blakusparādības/negadījumus.
  - Ar procedūru saistīti negadījumi: pacientam nodarītais kaitējums, kas rodas no ierīces izmantošanas, bet to nav izraisījusi pati ierīce. Piemēram, ar anestēziju saistītas komplikācijas pēc ierīces implantācijas.
- Nevēlama notikuma iespējamība: prognozējamais iedzīvotāju īpatsvars, kas varētu piedzīvot nevēlamu notikumu; varbūtības noteikšanā var tikt ņemts vērā, vai notikums notiek vienreiz vai vairākkārt.
- Nevēlamu pasākumu ilgums (t.i., cik ilgi ilgst nelabvēlīgas sekas): dažas ierīces var izraisīt īslaicīgu, nelielu kaitējumu; dažas ierīces var izraisīt atkārtotu, bet atgriezenisku kaitējumu; un citas ierīces var izraisīt ilgstošu, novājinājošu ievainojumu. Jāapsver kaitējuma smagums un tā ilgums.
- Risks diagnostikas medicīnisko ierīču kļūdaini pozitīvam vai negatīvam rezultātam:
  - ja diagnostikas ierīce sniedz viltus pozitīvu rezultātu, pacients, piemēram, var saņemt nevajadzīgu ārstēšanu un uzņemt visus riskus, kas saistīti ar šo ārstēšanu, vai arī var tikt nepareizi diagnosticēta nopietna slimība;
  - ja diagnostikas ierīce sniedz kļūdaini negatīvu rezultātu, pacients, iespējams, nesaņem efektīvu ārstēšanu (tādējādi negūstot ieguvumus, ko nodrošina ārstēšana), vai arī var nebūt diagnosticēta pareiza slimība vai stāvoklis;
  - citi riski, kas saistīti ar kļūdaini pozitīviem un negatīviem rezultātiem.
- Tāpat ir svarīgi aplūkot ar ierīci saistīto kaitīgo notikumu kopumu. Jāņem vērā dažādu veidu nevēlamu notikumu skaits, kas potenciāli var rasties, izmantojot ierīci, un to kopējās iedarbības nopietnību. Ja vienlaikus notiek vairāki nevēlami notikumi, tiem ir lielāka kopējā ietekme.
- Īpaši komentāri par jebkādiem klīniskajiem datiem, kas identificē apdraudējumus, kas iepriekš netika aplūkoti riska vadības dokumentācijā, norādot jebkādu papildu nepieciešamo mazināšanu (piemēram, dizaina modifikācija, ražotāja sniegto informatīvo materiālu grozīšana, piemēram, kontrindikāciju iekļaušana LD).

#### e. Ieguvumu/risku attiecības pieņemamības novērtēšana

- Novērtē, vai klīniskie dati par ieguvumiem un riskiem ir pieņemami attiecībā uz visiem medicīniskajiem stāvokļiem un mērķa grupām, uz kurām attiecas paredzētais darbības nolūks, salīdzinājumā ar pašreizējo sasniegumu līmeni attiecīgajā medicīnas jomā, un vai ierobežojumi ir jāņem vērā dažām grupām un/vai medicīniskajiem stāvokļiem.

- Pašreizējās zināšanas/jaunākie sasniegumi ir jānosaka un jādefinē, iespējams, arī attiecīgās standarta ierīces un mērķa grupai pieejamās medicīnas alternatīvas. Parasti klīniskā fona dokumentācija ietver šādu informāciju:
  - klīniskais fons
    - informācija par klīnisko stāvokli, kas jāārstē, jāpārvalda vai jādiagnosticē;
    - stāvokļa(-u) izplatība;
    - stāvokļa(-u) dabiskā gaita.
  - citas ierīces, medicīnas alternatīvas, kas pieejamas mērķa grupai, tostarp klīniskās veikspējas un drošības pierādījumi
    - iepriekšējās ārstēšanas;
    - medicīnas iespējas, kas pieejamas mērķa grupai (tostarp konservatīvas, ķirurģiskas un medikamentu);
    - esošās ierīces, standarta ierīces.
- Ir nepieciešama pietiekama informācija par klīnisko fonu, lai jaunākos sasniegumus varētu precīzi raksturot attiecībā uz klīnisko veikspēju un klīniskās drošības profilu. Klīnisko datu izvēlei, kas raksturo jaunākos sasniegumus, jābūt objektīvai un nevajadzētu izvēlēties datus, balstoties uz to, ka tie ir labvēlīgi izvērtējamai ierīcei. Informācija jāsniedz par alternatīvām pieejām, kas ir izmantotas vai tiek apsvērtas, un to ieguvumiem un trūkumiem. Pašreizējo terapiju trūkumi jānosaka, veicot kritisku un visaptverošu attiecīgās publicētās literatūras pārskatu. Literatūras pārskatam jāparāda, vai ierīce novērš būtisku trūkumu veselības aprūpes nodrošināšanā. Ja nav šāda klīniska vajadzība, projekta risinājumam jāparāda uzlabota vai vismaz līdzvērtīga ieguvumu/ riska attiecība salīdzinājumā ar esošajiem produktiem vai terapijām.
- Ja ārstēšanas salīdzināšana ar pieņemto terapiju nav pieejama laikā, kad ierīce tiek laista tirgū, tas ir skaidri jānorāda LI.
- Pat, ja ierīce nevar konkurēt ar labāko ārstēšanas veidu vai labāko ierīci klasē, to var pievienot pieņemamo ārstēšanas veidu portfolio, jo arī labākajiem ārstēšanas veidiem var būt kontrindikācijas vai darbības ierobežojumi.
- Ierīces, kas var nebūt labākās savā klasē, var nodrošināt pietiekamus klīniskus pierādījumus pieņemamai ieguvumu/risku attiecībai konkrētām, noteiktām apakšgrupām vai pat labāku klīnisko veikspēju īpašos apstākļos (piemēram, ārkārtas situācijā āra apstākļos).
- Klīniskā izvērtējuma ziņojumā un citā attiecīgajā dokumentācijā ir jānorāda pozīcija ārstēšanas portfolio.

Piemērs: Dziļas smadzeņu stimulācijas sistēma ir pierādījusi efektivitāti depresijas ārstēšanā. Tomēr elektrodu implantācija smadzenēs ir saistīta ar būtiskiem riskiem. Pacientiem, kas cieš no depresijas, ir pieejamas maigākas ārstēšanas iespējas. Ņemot vērā pieejamos ārstēšanas veidus, ražotājs ir ierobežojis medicīniskās ierīces indikāciju uz "pret ārstēšanu noturīga depresija", kas tiek atspoguļots LI un citā attiecīgajā dokumentācijā.

### **A7.3. Atbilstības novērtēšana veikspējas prasībai (DMI LI3 / DAIMI LI2)**

Ierīcēm ir jāasniedz ražotāja paredzētā veikspēja. Medicīniskās ierīces spēja sasniegt ražotāja norādīto paredzēto nolūku ir jāpierāda, ieskaitot jebkādas tiešu vai netiešu medicīnisko iedarbību uz cilvēkiem, kā arī klīnisko ieguvumu pacientiem, kas rodas no ierīces tehniskajām un funkcionālajām, tostarp diagnostikas, īpašībām, ja tā tiek izmantota ražotāja noteiktajā veidā.

Klīniskā veikspēja ietver visus apgalvojumus par ierīces klīniskajām īpašībām un drošību, ko ražotājs paredzējis lietot. Ir paredzēts, ka:

- iekārta sasniedz paredzēto veikspēju parastos lietošanas apstākļos un
- paredzēto veikspēju pamato pietiekami klīniski pierādījumi.

Klīniskās veikspējas izvērtējums var atšķirties starp ierīču grupām, īpaši starp ārstniecības un diagnostikas ierīcēm. Šis saraksts sniedz veikspējas datu piemērus, kas attiecas īpaši uz diagnostikas ierīcēm:

- Attēlu neatkarīgas iegūšanas reproducējamība (tas pats pacients, tā pati iekārta, cits lietotājs un interpretētājs).
- Attēlu neatkarīgas iegūšanas reproducējamība (tas pats pacients, tā pati iekārta, tie paši attēli, cits interpretētājs/analizētājs).
- Diagnostikas jutīgums un specifiskums, pārbaudot galvenās klīniskās pazīmes; pozitīvas un negatīvas prognozētās vērtības saskaņā ar mainīgām pirmstesta varbūtībām.
- Diagnostikas programmatūras jauno atkārtojumu veikspējas salīdzinājums ar iepriekšējām programmatūras versijām.
- Normālas vērtības pēc vecuma un dzimuma, ietverot visas grupas, kurām var tikt piemērota diagnostikas sistēma.

### **A7.4. Atbilstības novērtēšana pieņemamības prasībai par nevēlamiem notikumiem (DMI LI6/ DAIMI LI5)**

Jebkuram nevēlamam blaknes riskam jābūt pieņemamam, samērojot to ar ierīces paredzēto darbību.

Lai novērtētu ierīces nevēlamu notikumu pieņemamību:

- ir nepieciešami klīniski dati, lai novērtētu iespējamo nevēlamo notikumu raksturu, smaguma pakāpi un biežumu;
- klīniskajiem datiem ir jāietver pietiekami daudz novērojumu (piemēram, no klīniskajiem pētījumiem vai PTU), lai garantētu secinājumu zinātnisku pamatotību attiecībā uz nevēlamiem notikumiem un ierīces veikspēju;
- lai novērtētu, vai nevēlamie notikumi ir pieņemami, ir jāņem vērā jaunākie sasniegumi, tostarp standarta ierīču un medicīnas alternatīvu īpašības, kas ir pašlaik pieejamas pacientiem, un atsauce uz objektīviem veikspējas kritērijiem no piemērojamiem standartiem un vadlīnijām.

Klīnisko datu trūkuma vai nepietiekamu novērojumu skaita gadījumā netiek izpildīta atbilstība prasībai par nevēlamu notikumu pieņemamību.

Piemērs:

Saprātīgai varbūtībai (80%) nepieciešams novērot vismaz vienu nevēlamu notikumu, apskatot 15 pacientus, ir nepieciešams nevēlams notikums ar faktisko iespējamību 10%. Ja ir apskatīti tikai 15 pacienti, no statistikas viedokļa varētu rasties nopietni nevēlami notikumi ar faktisko iespējamību 10%, kuriem nebija pamatotas iespējas tikt konstatētiem. Ierīce ir pieņemama tikai tad (jebkuram nevēlamam notikuma veidam un smaguma pakāpei), ja lielums ir pieņemams, ņemot vērā ierīces veikspēju, un pašreizējiem sasniegumiem.

Tabula parāda atbilstošu nevēlamu notikumu rādītājus ar faktisko iespējamību 10%, 5% un 1%.

	1. gadījums	2. gadījums	3. gadījums
Iespēja novērot vismaz vienu gadījumu (P)	80%	80%	80%
Faktiska gadījuma iespējamība	10%	5%	1%
Apskatīto pacientu skaits (n)	15	32	161

Pieņemamais sliekšnis jaunām ierīcēm ir atkarīgs no attiecīgo blakusparādību smaguma pakāpes un identifikācijas.

## A8. Ierīces neapmierinātām medicīniskām vajadzībām - aspekti, kas jāapsver

Tāpat kā visām medicīniskajām ierīcēm, medicīniskajām ierīcēm neapmierinātām medicīniskām vajadzībām ir pilnībā jāatbilst Būtiskajām prasībām, lai iegūtu CE atbilstības zīmi. Vērtētājiem jāizvērtē, vai ierīces sniedz klīniskus ieguvumus pacientiem

- ar veselības stāvokli, kas ir dzīvībai bīstams vai izraisa pastāvīgus ķermeņa funkciju traucējumus,
- kuriem pašreizējās medicīnas alternatīvas nav pietiekamas vai ietver būtiskus riskus.

Atbilstošās ierīces šajā Pielikumā tiek dēvētas par "progresīviem produktiem".

### a. Progresīvi produkti

Izņēmuma gadījumos galvenie ieguvumi var attaisnot salīdzinoši augstu nenoteiktības līmeni un var tikt piešķirta piekļuve tirgum, balstoties uz ierobežotiem klīniskiem pierādījumiem, piemēram,

- pieejamo pieredzi, kas iegūta no līdzjutības/humānās palīdzības programmām, pēc pasūtījuma pagatavotām ierīcēm, priekšizpētes rezultātiem;
- ierobežotiem ilgtermiņa datiem.

Papildus šajā MI (medicīnisko ierīču) dokumentā aprakstītajiem vispārējiem aspektiem vērtētājiem ir pilnībā jāatklāj situācija un jārisina šādi jautājumi klīniskā izvērtējuma pārskatā:

- precīzs paredzētais nolūks, tostarp medicīniskā indikācija (ja attiecas uz ierīci), kuram produkts tika izstrādāts, vai ir pieņemami atlikušie riski un neskaidrības un neatbildēti jautājumi;
- skaidrojumi, kāpēc pašreizējā medicīnas alternatīva tiek uzskatīta par nepietiekamu vai ietver būtiskus riskus;
- skaidrojumi, kādu ieguvumu sniedz izvērtējamā ierīce;



- vai LI skaidri apraksta
  - precīzu paredzēto nolūku (tostarp medicīniskās indikācijas) un visus ierobežojumus,
  - ierobežotu klīnisko pieredzi,
  - neskaidrības vai neatbildētus jautājumus par atlikušajiem riskiem un pacientu ieguvumiem<sup>19</sup>;
- nepieciešamība izveidot stingru PTUP plānu ar informāciju par
  - datu veidu un kvalitāti, kas ir jāiegūst pēctirgus posmā, lai turpmāk novērtētu ierīces klīnisko veikspēju un drošību;
  - kā laicīgi iegūt datus un saistītie aspekti, tostarp prognozes par pacientu skaitu, kas gada laikā tiks ārstēti, izmantojot ierīci;
  - šādos gadījumos ražotājam ir jācenšas ietver visus pacientus PTUP pētījumos:
    - ierīce ar būtiskiem riskiem (t.i., var radīt nopietnus nevēlamus notikumus) vai
    - ierīce retām slimībām.
- nepieciešamība aktīvi atjaunināt klīniskā izvērtējuma pārskatu, saņemot jaunu nozīmīgu informāciju, saskaņā ar šī dokumenta 6.2.3.b sadaļu.

Šajos izņēmuma gadījumos pilnvarotajām iestādēm ir jāveic atjaunināto klīnisko izvērtējumu pārskatu un PTUP pētījumu rezultātu ikgadējā novērtēšana.

#### b. Turpmākie produkti

Ierīces, kas tiek laistas tirgū pēc terapeitiskā/diagnostiskā progresa, nevar tikt vērtētās pēc kritērijiem, kas iepriekš norādīti. Veicot klīnisko izvērtējumu šī ierīcēm, ir jāņem vērā šādi apsvērumi:

- ja ierīce tiek laista tirgū pēc terapeitiskā/diagnostiskā progresa, ļoti iespējams, ka klīniskie pierādījumi pēc pirmā progresa ir strauji attīstījušies;
- ja strauji attīstās pierādījumi, laišana tirgū ar lielu nenoteiktību var vairs nebūt pareiza;
- ja ir nepieciešami PTUP dati, ierīcēm, kas tiek laistas tirgū pēc terapeitiskā/diagnostiskā progresa, ir jāparedz PTUP pētījumi.

## A9. Klīniskā izvērtējuma ziņojums - piedāvātais saturs, satura piemēri

Tabulā parādītajiem satura piemēriem ir ilustratīva nozīme. Klīniskā izvērtējuma ziņojuma saturs atšķirsies atkarībā no izvērtējamās ierīces raksturojuma un vēstures.

---

<sup>19</sup> Piemērs: "Līdz šim nav novēroti nopietni nelabvēlīgi ilgtermiņa efekti." Tas var nozīmēt ierobežotas pieredzes nepietiekamu aprakstu un neskaidrības par atlikušajiem riskiem.

Saturs	Satura piemērs
1. Kopsavilkums	<p>Kopsavilkums, ārējo nolūku kopsavilkums.</p> <p>Šai sadaļai ir jāapkopo ieguvumu/risku attiecības noteikšana paredzētajām mērķa grupām un medicīnas indikācijas, jāatspoguļo attiecības pieņemamība, balstoties uz jaunākajiem sasniegumiem attiecīgajā medicīnas jomā.</p>
2. Klīniskā izvērtējuma tvērums	<p>Skatīt 7. sadaļu un A3 pielikumu.</p> <p>Šajā klīniskā izvērtējuma ziņojumā apskatīto ierīču, produktu, modeļu, izmēru, programmatūras versiju, piederumu, to nosaukumu, ierīces izstrādes laikā piešķirto kodu nosaukumu noteikšana. Ražotāja nosaukums un adrese.</p> <p>Vai klīniskais izvērtējums ir pakļauts DAIMI, kas grozīts saskaņā ar direktīvu 2007/47/EK, vai DMI, kas grozīts saskaņā ar direktīvu 2007/47/EK.</p> <p>Precīzs fiziskais un ķīmiskais apraksts, tostarp materiāli. Vai ierīce ietver medikamentus (pieejamus tirgū vai jaunus), audus vai asins produktus. Mehāniskās un fizikāli ķīmiskās īpašības; citi (piemēram, sterila, nesterila, radioaktivitāte utt.); ierīces attēls vai skice,</p> <p>Izmantotās tehnoloģijas, vai ierīce balstās uz jaunu tehnoloģiju, esošas tehnoloģijas jauna klīniska izmantošana, esošas tehnoloģijas pieauguma izmaiņu rezultāts. Ierīces inovatīvo aspektu apraksts.</p> <p>Ierīču grupa, kurai pieder ierīce. Kā ierīce sasniedz paredzēto nolūku. Pozicionēšana attiecībā uz pieejamajām ārstēšanas, pārvaldības, diagnostikas iespējām.</p> <p>Precīzs paredzētā darbības nolūka apraksts, kā tas norādīts ierīces LI<sup>20</sup> ar precīzām medicīniskajām indikācijām (ja piemērojams) un kontraindikācijām, norādes pieejamajos reklāmas materiālos. Slimības vai stāvokļa nosaukums, klīniskā forma, posms, smaguma pakāpe, simptomi vai aspekti, kas jāārstē/jāpārvalda/jādiagnostificē pacientu mērķa grupai, lietotāju mērķa grupai. Paredzētā ierīces izmantošana, vienreizēja/atkārtota izmantošana, invazīva/neinvazīva, implantējama, izmantošanas ilgums vai saskare ar ķermeni, atkārtotu izmantošanas reižu maksimālais skaits. Orgānu, audu vai ķermeņa šķidrums noteikšana, kas saskaras ar ierīci. Piesardzības pasākumi.</p> <p>Ražotāja paredzētās norādes par klīnisko veiktspēju un drošību.</p> <p>Vai ierīcei jau ir CE atbilstības zīme, vai tā pieejama tirgū, cik ilgi, kādos reģionos, ierīces vēsture, tostarp iepriekšēju labojumu datumi, to iemesli un apraksts, pārdošanas apjoms.</p>

20 Izņēmuma gadījumos, kad nav nepieciešama lietošanas instrukcija, aprakstiet vispārēji atzītu lietošanas kārtību

	<p>Izmaiņas kopš pēdējā pārskata, vai ierīce ir labota, jaunu produktu, modeļu, izmēru, programmatūras, piederumu noteikšana, jauni paredzētie nolūki, jaunas prasības, jauni pasākumi, kas attiecas uz ierīci un ietekmē klīnisko izvērtējumu. Klīniskā izvērtējuma pārskata sadaļu noteikšana, kas attiecas uz jaunu informāciju un kas ir laboti.</p> <p>Citi aspekti.</p>
<p>3. Klīniskais pamats, pašreizējās zināšanas/jaunākie sasniegumi</p>	<p>Skatīt 8.-10. sadaļu un A4-A5 pielikumus.</p> <p>Attiecīgo medicīnas jomu un slimību noteikšana.</p> <p>Īss piemērotās literatūras meklēšanas stratēģijas kopsavilkums un pamatojums, lai izgūtu informāciju par pašreizējām zināšanām/jaunākajiem sasniegumiem, ieskaitot izmantotos avotus, meklēšanas jautājumus, meklēšanas terminus, meklēšanas kritērijus, ko piemēro meklēšanas rezultātam, kvalitātes kontroles pasākumus, rezultātus, piemērotās literatūras apjomu un veidu. Izmantotie novērtējuma kritēriji.</p> <p>Piemērojamie standarti un vadlīnijas.</p> <p>Attiecīgā medicīniskā stāvokļa apraksts, dabiskais kurss un sekas. Vai ir dažādas stāvokļa klīniskās formas, posmi un smagumi. Sastopamība pēc vecuma grupas, dzimuma, tautības, zināmām nosliecēm, ģenētiskiem aspektiem.</p> <p>Pieejamo terapeitisko/pārvaldības/diagnostikas iespēju apraksts, vēsturiskais konteksts un attīstība, dažādu iespēju ieguvumu un trūkumu kopsavilkums, ieguvumu/riska attiecība un ierobežojumi attiecībā uz dažādām medicīnisko stāvokļu klīniskajām formām, posmiem un smaguma pakāpes un saistībā ar dažādām mērķa grupām. Ieguvumu un risku apraksts (raksturs, apjoms, varbūtība, ilgums, biežums), nevēlamu notikumu pieņemamība un citi riski (ieskaitot pieņemamā kaitējuma veidu, smagumu, iespējamību un ilgumu).</p> <p>Vielu un tehnoloģiju radītie apdraudējumi, kas varētu būt svarīgi izvērtējamajai ierīcei. Kaitējumu mehānismi, klīnisko aspektu minimizēšana un blakusparādību un citu risku pārvaldība.</p> <p>Lietotāju veidi. Profesionāļu dažādie viedokļi par dažādu medicīnas iespēju izmantošanu. Neapmierinātas medicīniskās vajadzības.</p>
<p>4. Izvērtējamā ierīce</p> <p>4.1. Izvērtējuma veids</p> <p>4.2. Līdzvērtības pierādīšana (ja tiek pieprasīta līdzvērtība)</p>	<p>Vai klīniskais izvērtējums balstās uz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pašreiz pieejamo zinātnisko literatūru un/vai</li> <li>- veiktajiem klīniskajiem pētījumiem vai</li> <li>- atbilstība būtiskajām prasībām balstās uz klīniskajiem datiem.</li> </ul> <p>Ja klīniskie dati netiek uzskatīti par piemērotiem, nepieciešams ietvert apsvērumus saskaņā ar 10.3. sadaļu.</p> <p>Skatīt A1 pielikumu.</p>

	<p>Līdzvērtīgas ierīces un tās ražotāja noteikšana. Precīzs nosaukums, modeļi, izmēri, programmatūras versijas, piederumi utt. Ražotāja nosaukums. Saistība ar izvērtējamo ierīci (priekštecis/pēctecis utt.). Normatīvais statuss. Ja ierīcei nav CE atbilstības zīme, datu izmantošanas pamatojums.</p> <p>Klīnisko, bioloģisko un tehnisko īpašību salīdzinājums (skatīt A1 pielikumu). Līdzvērtības pamatojums, attiecīgo klīnisko, bioloģisko un tehnisko īpašību apraksts, kas ietekmē ierīces klīniskās īpašības, atšķirības starp izvērtējamās ierīces un līdzvērtīgas ierīces paredzēto nolūku (indikācijas, kontraindikācijas, piesardzības pasākumi, pacientu mērķa grupas, mērķa lietotāji, lietošanas režīms, lietošanas ilgums/izmantošanas reižu skaits utt.), veids, kādā ierīce saskaras ar ķermeni. Parametru un modeļu izvēle, pamatojums un derīgums īpašību neklīniskai noteikšanai. Veikto pirmsklīnisko pētījumu un izmantotās literatūras noteikšana, īss pētījumu un literatūras kopsavilkums (metodes, rezultāti, autoru secinājumi), pētījuma vai dokumenta metodoloģiskās kvalitātes novērtējums, informācijas zinātniskā pamatotība.</p> <p>Izvērtējamās ierīces un līdzvērtīgas ierīces salīdzinošās tabulas, parādot parametrus, kas attiecas uz trīs īpašību novērtēšanu. Izvērtējamās ierīces un līdzvērtīgas ierīces salīdzinoši attēli vai skices, parādot elementus, kas saskaras ar ķermeni.</p> <p>Atšķirību noteikšana un novērtējums, ja paredzēts, ka atšķirības ietekmēs vai neietekmēs ierīces klīnisko veikspēju un drošību, izdarīto pieņēmumu iemesli.</p> <p>Secinājumi attiecībā uz līdzvērtību. Vai veiktais salīdzinājums ietver visus produktus/modeļus/izmērus/piederumus un pilnu izvērtējamās ierīces paredzēto nolūku vai konkrētus produktus/modeļus/izmērus/piederumus un izvēlētos izvērtējamās ierīces paredzētā nolūka aspektus.</p> <p>Secinājumi, vai ir pierādāma līdzvērtība; ja tā ir pierādāma, apstiprinājums, ka nav paredzēts, ka atšķirības ietekmē izvērtējamās ierīces klīnisko veikspēju un drošību; jebkādu ierobežojumu un trūkumu apraksts.</p>
4.3. Ražotāja iegūtie un glabātie klīniskie dati	<p>Skatīt 8.1. sadaļu. Ražotāja iegūto un glabāto klīnisko datu noteikšana</p>
4.4. Klīniskie dati no literatūras	<p>Skatīt 8.2. sadaļu un A4-A5 pielikumus.</p> <p>Īss piemērotās literatūras meklēšanas stratēģijas kopsavilkums un pamatojums, lai iegūtu klīniskos datus, ieskaitot mērķus, izmantotos avotus, meklēšanas jautājumus, meklēšanas terminus, meklēšanas kritērijus, ko piemēro meklēšanas rezultātam, kvalitātes kontroles pasākumus, rezultātus, piemērotās literatūras apjomu un veidu.</p>
4.5. Klīnisko datu kopsavilkums un novērtējums	<p>Skatīt 9. sadaļu un A6 pielikumu.</p>



<p>4.6.3. Veiktspējas prasība (DMI LI3 / DAIMI LI2)</p> <p>4.6.4. Nevēlamu notikumu pieņemamības prasība (DMI LI6 / DAIMI LI5)</p>	<p>Skatīt 10. sadaļu un A7.3 pielikumu</p> <p>Atbilstības novērtēšana veiktspējas prasībai (DMI LI3 / DAIMI LI2). Klīniskās veiktspējas apraksts. Katrai paredzētajai veiktspējai apmērs, kādā ieguvumi ir balstīti uz pieejamajiem datiem, datu ierobežojumiem, trūkumu apraksta, nenoteiktībām vai neatbildētiem jautājumiem un pieņēmumiem. Vai pieejamie dati pieļauj atbilstošu veiktspējas, datu ierobežojumu, trūkumu, nenoteiktību jautājumu noteikšanu. Vai ir pietiekami klīniskie pierādījumi katrai paredzētajai veiktspējai.</p> <p>Skatīt 10. sadaļu un A7.4 pielikumu</p> <p>Atbilstības novērtējuma kopsavilkums ar pieņemamības prasību par nevēlamiem notikumiem (DMI LI6/ DAIMI LI5). Vai pieejamie dati ir pietiekami daudz un kvalitatīvi nevēlamu notikumu un to biežuma, datu ierobežojumu, trūkumu apraksta, kā arī nenoteiktību vai neatbildētu jautājumu un pieņēmumu noteikšanai. Vai nevēlami notikumi ir pieņemami, atbilstošs pamatojums.</p>
<p>5. Secinājumi</p>	<p>Skatīt 11. sadaļu.</p> <p>Skaidrs paziņojums par atbilstību Būtiskajām prasībām.</p> <p>Ieguvumu/risku attiecības pieņemamība saskaņā ar pašreizējām zināšanām/jaunākajiem sasniegumiem attiecīgajās medicīnas jomās un pieejamām medicīnas alternatīvām.</p> <p>Ražotāja sniegto informatīvo materiālu atbilstība, vai paredzētie nolūka sasniegšanas un risku samazināšanas pasākumi ir piemēroti; neatbilstības.</p> <p>Ierīces atbilstība, tostarp tās LI, paredzētajiem lietotājiem un izmantošanas aspektiem; neatbilstības.</p> <p>Ražotāja paredzēto norāžu pietiekamība; neatbilstības.</p> <p>Vai klīniskie dati, ražotāja sniegtie informatīvie materiāli, izvērtējamās ierīces riska pārvaldības dokumentācija ir konsekventa; neatbilstības.</p> <p>Vai starp šiem dokumentiem un pašreizējām zināšanām/jaunākajiem sasniegumiem ir konsekvence; neatbilstības. Atlikušo risku un neskaidrību vai neatbildētu jautājumu apraksts, vai tie ir pieņemami CE atbilstības zīmei, kā tos ievērot PTU laikā (nenoteiktība attiecībā uz vidēja termiņa un ilgtermiņa darbību, drošība plaši izplatītā veidā, atlikušie riski, piemēram, nevēlami notikumi un komplikācijas, kas rodas pēc pašreiz pieejamo klīnisko datu atklāšanas iespējām utt.). Vai tie jau tiek risināti pašreizējās PTU darbībās, piemēram, pašreizējos PTUP pētījumos. Vai ir jāparedz jaunas vai papildu PTU darbības, tostarp PTUP pētījumi.</p>
<p>6. Nākamā klīniskā izvērtējuma datums</p>	<p>Skatīt 6.2.3. sadaļu</p>

	Piedāvātais datums, datuma pamatojums.
7. Datumi un paraksti	Skatīt 11. sadaļu Klīniskā izvērtējuma ziņojuma datums. Paziņojums, ka vērtētāji piekrīt ziņojuma saturam. Datumi, vērtētāju vārdi un paraksti. Ražotāja norādīta gala publikācija. Datums, vārds un paraksts.
8. Atbildīgo vērtētāju kvalifikācija	Skatīt 6.4. sadaļu
9. Atsauces	Skatīt 11. sadaļu

## A10. Ierosinātais kontrolesaraksts klīniskā izvērtējuma ziņojuma publicēšanai

Pirms klīniskā izvērtējuma ziņojuma publicēšanas ir jāpārbauda šādi aspekti:

- Vai ziņojumu var izlasīt un saprast trešā puse, vai tas sniedz pietiekami detalizētu informāciju, lai saprastu pieejamos datus, izdarītos pieņēmumus un secinājumus?
- Vai ražotājs ir ieguvis un glabā klīniskos datus, vai visi dati ir pieminēti un pienācīgi apkopoti šajā ziņojumā?
- Ja tiek pierādīta līdzvērtība,
  - vai līdzvērtības pierādījumi ir ietverti ziņojumā?
  - vai ziņojums atklāj visas atšķirības starp izvērtējamo ierīci un līdzvērtīgu ierīci?
  - vai tas izskaidro, kāpēc netiek paredzēts, ka atšķirības ietekmēs ierīces klīnisko veikspēju un klīnisko drošību?
- ja produkts jau ir pieejams Eiropas vai citā tirgū, vai ir ņemti vērā jaunākie PTU/PTUP dati un tie ir apkopoti un pieminēti šajā ziņojumā?
- Attiecībā uz pašreizējām zināšanām/jaunākajiem sasniegumiem
  - vai ziņojums ir atjaunināts?
  - vai ziņojumā ir ietvertas pašreizējās zināšanas/jaunākie sasniegumi, un vai tie ir pienācīgi pamatoti ar literatūru?
  - vai ziņojuma saturs pilnībā atbilst pašreizējām zināšanām/jaunākajiem sasniegumiem?
  - vai ziņojums izskaidro, kāpēc ieguvumu/risku attiecība un nevēlami notikumi ir pieņemami attiecībā uz pašreizējām zināšanām/jaunākajiem sasniegumiem?
- Vai ziņojums aptver vairākus modeļus/izmērus/iestatījumus un /vai dažādas klīniskās situācijas, vai ir pietiekami klīniskie pierādījumi un vai ziņojuma secinājumi ir pareizi
  - visām ierīcēm?
  - visiem izmēriem, modeļiem un iestatījumiem?

(tostarp vismazākais/lielākais izmērs, lielākā/mazākā deva utt.)

- jebkurai medicīniskajai indikācijai?

(kā norādīts LI/nav izslēgts LI kontrindikācijās)

- visa mērķa grupai?

(sākot no priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem līdz vecumdienām, sievietēm un vīriešiem utt., ja to neierobežo LI)

- katrai medicīniskā stāvokļa formai, posmam un smagumam, kā tas piemērojams?

(tostarp visnopietnākās/labdadīgākās formas, akūtas/hroniskas stadijas, ja tas nav izslēgts LI)

- visi paredzētie lietotāji?

(tostarp nespeciālistiem, ja tas nav izslēgts LI, un jebkura neparasta lietotāju grupa)

- produkta izmantošanas ilgums, tostarp maksimālais atkārtotas iedarbības ilgums? (ja to pieļauj LI)
- ja pastāv neatbilstības, vai tās ir norādītas pārskata secinājumos?
- Vai pārskata secinājumos ir skaidri norādīta atbilstība katrai attiecīgajai Būtiskajai prasībai (DAIMI LI1,2,5/DMI LI 1,3,6) un norādītas visas neatbilstības?
- Vai ražotāja sniegtie informatīvie materiāli atbilst pārskata saturam un vai pārskata secinājumos ir norādītas visas neatbilstības?
- Vai pārskata secinājumi ietver visus atlikušos riskus, neskaidrības vai neatbildētos jautājumus, kas būtu jāatrisina PTU/PTUP pētījumos?
- Vai pārskats ir datēts?
- Vai pārskatā ir ietverta vērtētāju kvalifikācija un vai tā ir korekta?
- Vai ražotājs glabā katra vērtētāja CV un interešu konflikta deklarāciju un vai šie dokumenti ir atjaunināti?

## **A11. Informācija par interešu konflikta deklarāciju**

Vērtētāju interešu konflikta deklarācijām ir jābūt ražotāja rīcībā un jāietver attiecīgās finanšu intereses ārpus pašreizējā darba kā vērtētājam.

Interešu konflikta deklarācijām ir jāietver paziņojumi, kas precizē deklarācijas apmēru. Piemēram:

- ietvertais laika posms (piemēram, dotācijas, ieņēmumu avoti, vai pabalsti, kas izmaksāti vai solīti izmaksāt 36 mēnešu laikā pirms izvērtējuma);
- vai ietvertas ģimenes locekļu finansiālās intereses (proti, laulātais vai dzīvesbiedrs, kad dzīvo vienā dzīvesvietā ar vērtētāju, bērni un pieaugušie, par kuriem vērtētājs ir juridiski atbildīgs).

Tipveida saturs:

- ražotāja nodarbinātība;
- pētnieka līdzdalība ierīces klīniskajos pētījumos vai ierīces pirmsklīniskajā testēšanā;
- īpašumtiesības/akciju turēšana, uz ko var attiekties izvērtējuma rezultāts;
- ražotāja sponsorētas dotācijas;
- ieguvumi, piemēram, ceļošana vai viesmīlība (ja pārsniedz darbinieka vai ārējā vērtētāja darba vajadzības);
- intereses saistībā ar ierīces vai tās daļu ražošanu;
- intereses saistībā ar intelektuālo īpašumu, piemēram, patentiem, autortiesībām un autoratlīdzību (procesā – gaida pārskatīšanu, izdota vai licencēta), ko var ietekmēt izvērtējuma rezultāts;
- citas intereses vai ieņēmumu avoti, kurus var ietekmēt izvērtējuma rezultāts.

Interešu konflikta deklarācijā jābūt norādītam datumam, un tā ir jāparaksta vērtētājam un ražotājam.



## A12. Paziņoto iestāžu darbības

### A12.1. Paziņotās iestādes klīniskā izvērtējuma novērtēšana, ievērojot atbilstības novērtējumu

Visām medicīniskajām ierīcēm ir nepieciešams ražotāja sniegtais klīniskā izvērtējuma ziņojums un saistīto datu novērtēšana, ko veic paziņotā iestāde. Paziņoto iestāžu ziņojumu laiks un biežums maisīsies atkarībā no ierīces radītā riska, ierīces kvalitātes (skatīt 6.2.3. sadaļu) un piemērotās atbilstības novērtēšanas procedūras.

Tas ietver medicīniskās ierīces saskaņā ar Direktīvas 93/42/EEK:

- Audits kā daļa no kvalitātes sistēmas apstiprināšanas procedūras (II pielikums, 3. sadaļa):
  - paziņotās iestādes novērtē ražotāja klīniskā izvērtējuma veikšanu, PTU un PTUP plānu un (ja piemērojams) PTUP rezultātus.
  - kā daļu no ierīču raksturīgajiem paraugiem<sup>21</sup>; lai pārskatītu tehnisko dokumentāciju, paziņotā iestāde novērtē II a<sup>22</sup> un II b klases ierīču klīniskā izvērtējuma ziņojumu, kā tas norādīts tālāk projektēšanas dokumentācijā.
- Projektēšanas dokumentācijas (2. pielikums, 4. sadaļa) vai veida pārbaudes dokumentācijas (III pielikums) pārbaude:
  - paziņotā iestāde novērtē klīniskā izvērtējuma ziņojumā sniegtos datus,
  - novērtē klīniskā izvērtējuma ziņojuma un ražotāja izdarīto secinājumu pamatotību un
  - ierīces atbilstību attiecīgajām Būtiskajām prasībām.

Attiecībā uz aktīvām implantējamām medicīniskām ierīcēm saskaņā ar Direktīvu 90/385/EEK:

- Projektēšanas dokumentācijas (2. pielikums, 4. sadaļa) vai veida pārbaudes dokumentācijas (3. pielikums) pārbaude:
  - paziņotā iestāde novērtē klīniskā izvērtējuma ziņojumā sniegtos datus,
  - novērtē klīniskā izvērtējuma ziņojuma un ražotāja izdarīto secinājumu pamatotību un
  - ierīces atbilstību attiecīgajām Būtiskajām prasībām.

Paziņotajai iestādei ir jādokumentē procedūras, kas atrisinās klīnisko izvērtējumu ziņojumu atjauninājumu pārskatīšanu to plānoto uzraudzības pasākumu laikā un gadījumā, kad tiek grozītas vai paplašinātas EK projektēšanas pārbaudes/EK veida pārbaudes sertifikāti. Ziņojumā ir jāņem vērā aspekti, kas aprakstīti 6.2.3. sadaļā. Tas izriet no ražotāja pienākuma aktīvi atjaunināt klīnisko izvērtējumu ar datiem, kas iegūti no PTU, piemēram, PTUP un nepārtrauktiem literatūras pārskatiem/aptaujām.

Turklāt paziņotajām iestādēm ir jāatsaucas uz vadlīnijām, kontrolsarakstiem un citiem dokumentiem, kas ir pieejami paziņotajām iestādēm no Paziņoto iestāžu darbību grupas (PIDG) klīniskā izvērtējuma novērtēšanai. Tie ir jāņem vērā kopā ar šo norādījumu. Jebkurš šāds kontrolsaraksts ir paredzēts tikai kā aide memoire (atbalsta piezīme) novērtēšanai un nevar aizstāt Klīniskā izvērtējuma novērtēšanas pārskatu (KINP), kas norādīts tālāk.

---

21 Saskaņā ar PIDG BPG 2009-4

22 II.3 pielikumā vietā drīzāk varētu tikt piemērots VII pielikums kopā ar IV, V vai VI pielikumu

## **A12.2. Pamatlietas dokumentācijas izskatīšana (II.4 pielikums; 2.4 pielikums) vai pamatlietas tipveida pārbaude (III pielikums; 3. pielikums)**

Paziņotā iestāde pārbauda iesniegto klīniskā izvērtējuma ziņojuma dokumentāciju (attiecīgā dokumentācija norādīta šī MI dokumenta iepriekšējās sadaļās), novērtē ražotāja veikto datu identifikāciju, novērtēšanu un analizēšanu un apstiprina ražotāja secinājumus. Lai to izdarītu, paziņotajai iestādei ir jābūt pietiekamai pieredzei un zināšanām par klīnisko izvērtējumu, kā norādīts šī dokumenta iepriekšējās sadaļās.

### **A12.2.1. Paziņotās iestādes lēmumu pieņemšana**

Pārskatot ražotāja iesniegto klīnisko datu izvērtējumu, paziņotā iestāde pārbauda un secina, vai ražotājs ir vai nav pienācīgi:

- sniedzis klīniskā izvērtējuma dokumentāciju (kā norādīts iepriekšējās sadaļās);
- ievērojis attiecīgās procedūras (kā norādīts iepriekšējās sadaļās);
- aprakstījis un pārbaudījis paredzētās īpašības un veiktspēju saistībā ar klīniskiem aspektiem;
- veicis atbilstošu riska analīzi un paredzējis nevēlamus notikumus saskaņā ar klīnisko izvērtējumu;
- izmantojis atbilstošu klīnisko pieredzi klīniskajā izvērtējumā un risku analīzes apkopošanā, lai nodrošinātu, ka riski un ieguvumi saistībā ar klīnisko izmantošanu ir skaidri noteikti;
- sniedzis konkrētu ierīces ieguvumu, risku, nevēlamu notikumu, indikāciju un kontraindikāciju noteikšanas pamatu;
- pamatojis izvēlēto klīnisko datu ieguves veidu (saskaņā ar iepriekšējām sadaļām);
- identificējis, novērtējis un analizējis klīniskos datus (saskaņā ar iepriekšējām nodaļām) un parādījis klīnisko datu nozīmīgumu un ierobežojumus, kas tika konstatēti, pierādot atbilstību konkrētām direktīvas prasībām vai norādot konkrētus riska analīzes aspektus;
- identificējis visus klīniskos datus, labvēlīgus un nelabvēlīgus, kas attiecas uz ierīci, un izmantojis atbilstoši stingru, reproducējamu un sistemātisku meklēšanas stratēģiju;
- nodrošinājis pietiekamus klīniskos pierādījumus par drošību, tostarp ieguvumus pacientiem, ražotāja paredzētajiem klīniskajiem raksturlielumiem (tostarp jebkādam klīniskām prasībām attiecībā uz ierīci, ko ražotājs paredzējis lietot), ierīces konstrukcijas raksturlielumiem un paredzēto nolūku, lai pierādītu atbilstību visām attiecīgajām būtiskajām prasībām;
- veicis un nodrošinājis kritisku attiecīgās zinātniskās literatūras novērtējumu un datus par ierīces drošību, ieguvumiem, veiktspēju, konstrukcijas raksturlielumiem un paredzēto darbības nolūku;
- pierādījis izvērtējamās ierīces līdzvērtību ierīcei, uz ko attiecas dati visās nepieciešamajās jomās, t.i. klīniskajā, tehniskajā un bioloģiskajā līmenī, un ka pieejamie dati atbilstoši parāda atbilstību katrai no attiecīgajām būtiskajām prasībām (ja attiecīgās zinātniskās literatūras klīniskais izvērtējums ir vienīgais klīnisko datu avots);
- nepieciešamības gadījumā izstrādājis atbilstošus klīniskos pētījumus, lai risinātu konkrētus jautājumus, kas radušies zinātniskās literatūras kritiskās pārskatīšanas rezultātā, un adresētu katru attiecīgo būtisko prasību;

- nodrošinājis konkrētu pamatojumu, ja III klases vai implantējamai ierīcei netiek veikts konkrēts klīniskais pētījums;
- sniedzis pierādījumus, ka norādītie klīniskie pētījumi atbilst piemērojamajām normatīvajām un ētiskajām prasībām, piemēram, zinātniskā pamatotība, ētikas komitejas apstiprinājums, kompetentās iestādes apstiprinājums;
- nodrošinājis detalizētu PTU plānu konkrētai ierīcei un pamatojis šī plāna lietderību un atbilstību;
- skaidri norādījis, kuras klīniskā izvērtējuma un saistīto datu daļas ir jāturpina risināt un jāapstiprina pirmstirgus posmā, īpaši pielīdzinot PTUP;
- pamatojis plānotā PTUP piemērotību;
- pamatojis un dokumentējis, ja PTUP nav paredzēts kā daļa no šīs ierīces PTU plāna;
- noteicis klīnisko datu avotus, kas tiktu iegūti no ražotāja PTU sistēmas un PTUP;
- secinājis, ka LI saturu apstiprina klīniskie pierādījumi (paredzētā darbības nolūka apraksts, apstrādes norādījumi, risku veids un biežums, brīdinājumi, piesardzības pasākumi, kontrindikācijas utt.), un tie atbilst riska analīzei un klīniskajam novērtējumam;
- veicis dokumentētu pierādījumu pamatojumu:
  - a. vai riski ir pieņemami, salīdzinot ar paredzētajām priekšrocībām, un ir saderīgi ar augsta līmeņa veselības aizsardzību un darba drošību,
  - b. vai ierīcei piemīt ražotāja aprakstītā paredzētā klīniskā veikspēja,
  - c. vai jebkurai nevēlamai blakusparādībai ir pieņemams risks, salīdzinot ar paredzēto veikspēju.

Paziņotās iestādes veiktajā novērtējumā parasti papildus apstiprinās šādus ražotāja klīniskā izvērtējuma aspektus:

- sniegto datu piemērotības un jebkuru ierobežojumu noteikšanu, lai apmierinātu būtiskās prasības, īpaši attiecībā uz ierīces drošību un veikspēju, kā norādīts iepriekšējās sadaļās;
- jebkuru sniegto pamatojumu derīgumu;
- ražotāja paredzētās ierīces klīniskās veikspējas raksturojumu un pierādījumus un paredzamos ieguvumus noteiktajai(-ām) pacientu grupai(-ām);
- visu attiecīgo saskaņoto standartu piemērošanu vai atbilstošu pamatojumu;
- identificētos apdraudējumus, kas jānovērš, analizējot klīniskos datus, kā tas aprakstīts 10. sadaļā;
- saistīto risku atbilstošu aplēsi katram identificētajam apdraudējumam:
  - apdraudējuma smaguma raksturošana;
  - kaitējuma rašanās, veselības traucējumu vai ārstēšanas ieguvumu zaudēšanas iespējamības novērtēšana un raksturošana (dokumentēts un apspriests, balstoties uz zinātniski pamatotiem klīniskajiem datiem);
  - pašreizējā stāvokļa adekvāts apraksts un novērtējums attiecīgā medicīnas jomā;
  - argumentēts pamatojums risku un apdraudējumu noteikšanai.

Ja kā neatņemama sastāvdaļa ierīcei ir viela, kuru, ja to lieto atsevišķi, var uzskatīt par medicīnisku produktu, paziņotā iestāde ir atbildīga par medicīniskās vielas lietderības pārbaudi pirms medicīnas iestādes zinātniska atzinuma pieprasīšanas.

Attiecībā uz medikamentu un ierīču apvienotiem produktiem un produktiem, kuros ir stabili cilvēka asins atvasinājumi, ja ir iegūts zinātnisks atzinums no ārstniecības iestādes vai Eiropas Zāļu aģentūras (EZA), paziņotajai iestādei ir jāņem vērā jebkuri komentāri vai apsvērumi, kas izvirzīti medicīniskajā klīniskajā novērtējumā, pieņemot galīgo lēmumu par ierīci. Ja ierīcē ir cilvēka asins atvasinājumi, paziņotā iestāde var nepieņemt pozitīvu lēmumu par sertifikāta izdošanu, ja EZA zinātniskais atzinums ir nelabvēlīgs.

#### A12.2.2. Paziņotās iestādes pārskats

Paziņotajai iestādei ir jāizveido Klīniskā izvērtējuma novērtēšanas pārskats (KINP), balstoties uz tai iesniegto klīniskā izvērtējuma ziņojuma novērtējumu un pamatojošiem dokumentiem.

Ja pamatlietas dokumentācijas pārskats ir piemērojams ierīcei, KINP vai atsauce uz to var tikt ietverta šajā pārskatā. Pārskatam ir skaidri jānorāda pilnvarotās iestādes novērtējums, katra būtiskā elementa un vispārēju secinājumu pārbaude.

KINP ir jāietver vismaz paziņotās iestādes novērtējums par ražotāja darbību attiecībā uz šādiem jautājumiem:

- ierīces apraksts un produkta specifikācija;
- ierīces paredzētais lietojums;
- piedāvātā ierīces klasifikācija;
- ražotāja sniegtie pirms klīniskie izvērtējuma dati;
- risku analīze un pārvaldība un pielīdzināšana klīniskā izvērtējuma ziņojumam;
- klīniskā izvērtējuma process;
- klīniskā izvērtējuma ziņojuma autors;
- līdzvērtības novērtējums - ja tiek izmantoti līdzvērtīgas ierīces dati;
- klīnisko pētījumu plāni un pārskati;
- pamatojums, ja netiek veikti klīniskie pētījumi;
- lietošanas, marķēšanas norādījumi un nepieciešamības gadījumā lietotāju apmācību plāns;
- pamatojums, ja netiek plānots PTUP;
- PTU;
- PTUP;
- klīniskā izvērtējuma atjauninājumu plānotais biežums/kritēriji;
- ziņojuma kopsavilkums;
- klīnisko ieguvumu/risku attiecības secinājumi;
- ierīces atbildība attiecīgajām Būtiskajām prasībām.

KINP ir arī jāsniedz sīka informācija par iesniegšanu un paziņotās iestādes ziņojumu (tostarp darbinieki un eksperti, kas ir iesaistīti, un viņu pārskatītie aspekti, atbildīgo izskatītāju paraksti utt.).

Paziņotajai iestādei ir jāpamato un jādokumentē katrs lēmumu pieņemšanas procesa solis, kā tas noteiks A12.2.1. sadaļā.

KINP ir jāietver ražotāja sniegtās informācijas kopsavilkums saistībā ar vismaz šādiem jautājumiem:

- Ieraksts, vai klīniskā izvērtējuma dokumentācija ir pilnīga saskaņā ar šo dokumentu un atbilstoša, lai pierādītu atbilstību attiecīgās Direktīvas Būtiskajām prasībām.
- Ieraksts par paziņotās iestādes veikto klīniskā izvērtējuma procesa pārbaudi, sākot ar klīniskā izvērtējuma plānošanu, pārbaudes gaitas izvēli, klīnisko datu noteikšanu, novērtēšanu, analīzi un vispārējo novērtējumu līdz secinājumiem un pārskatam.
- Ieraksts par paziņotās iestādes klīnisko pētījumu datu novērtējumu un/vai literatūras pārskatu, attiecīgajām procedūrām un atbilstību attiecīgajiem standartiem.
- Apliecinājums, ka ierīce atbilst norādītajai veiktspējai/paredzētajam darbības nolūkam un priekšrocībām un ka nevēlamas blakusparādības un riski ir pareizi novērtēti.
- Ieraksts par paziņotās iestādes klīniskās drošības, klīniskās veiktspējas un ieguvumu/risku attiecības novērtējumu.
- Ieraksts par paziņotās iestādes kopējo secinājumu novērtējumu, tai skaitā par to, ko veicis ražotājs no iesniegtajiem klīniskajiem datiem.
- Ieraksts par paziņotās iestādes klīniskā izvērtējuma un tā soļu pamatotību;
- Ieraksts par paziņotās iestādes secinājumiem par klīnisko izvērtējumu, dokumentējot katru lēmumu pieņemšanas procesa solī, kā tas noteiks A12.2.1. sadaļā.

### A12.2.3. Klīniskie dati no līdzvērtīgām ierīcēm un citiem produktiem

#### a. Līdzvērtīgas ierīces

Paziņotajai iestādei klīniskajā izvērtējumā skaidri jānorāda klīnisko datu novērtējums, kas iegūts no līdzvērtīgas ierīces. Tai kritiski jāpārskata un jānosaka, vai izvērtējamā ierīce ir līdzvērtīga ar ierīcēm, kas tiek uzskatītas par līdzvērtīgām, ņemot vērā tehniskās, bioloģiskās un klīniskās īpašības. Paziņotā iestāde skaidri uzrāda un pārbauda katras līdzvērtīgas ierīces datu kopas atbilstību.

Paziņotajai iestādei arī jānovērtē un jāapliecina, cik ražotājam ir liela piekļuve līdzvērtīgās ierīces tehniskajiem un klīniskajiem datiem. Attiecīgā informācija var būt komerciāli jutīga/konfidenciāla un nepieejama ražotājam. Paziņotajai iestādei ir jānovērtē ražotāja spēja piekļūt informācijai, kas attiecas uz līdzvērtības pierādīšanu. Līdzvērtības pierādīšana var būt sarežģīta vai neiespējama, ja ir ierobežota piekļuve ierīču tehniskajai dokumentācijai.

#### b. Citi produkti

Lai identificētu apdraudējumu un novērtētu ierīces ieguvumu/riska attiecību, paziņotajai iestādei vajadzētu apsvērt pašreizējās zināšanas/jaunākos sasniegumus.

Paziņotajai iestādei jānovērtē, vai ir lietderīgi izmantot datus no standarta ierīcēm, citām ierīcēm un medicīniskām alternatīvām.

## **A12.3. Izvērtējums kā daļa no procedūrām,<sup>23</sup> kas saistītas ar kvalitātes sistēmu**

### **A12.3.1. Ražotāja procedūru pārskats**

Paziņotā iestāde, veicot ražotāja kvalitātes nodrošināšanas sistēmas pārskatīšanu, novērtē ražotāja dokumentēto procedūru izstrādi, uzturēšanu un pielietošanu klīnisko datu izvērtēšanā, kas ietver:

- a. pienācīgu pienākumu nodošanu atbilstoši kvalificētām personām, kas iesaistītas klīniskajā izvērtējumā (piemēram, klīniskais(-ie) novērtētājs(-i), informācijas ieguves eksperts (-i), eksperts (-i) klīniskajā izpētē);
- b. klīniskā novērtējuma kā nepārtraukta procesa, kas ir īpaši saistīts ar iepriekšēju klīnisko izvērtējumu un riska pārvaldību, iekļaušanu kvalitātes sistēmā;
- c. standarta darba procedūras, lai nodrošinātu klīniskā izvērtējuma pareizu plānošanu, rīcību, izvērtēšanu, kontroli un dokumentāciju, klīnisko datu identificēšanu (iepriekšējā sadaļa), literatūras meklēšanu (iepriekšējā sadaļa), klīniskās pieredzes apkopošanu (iepriekšējā sadaļa), klīnisko pētījumu (iepriekšējā sadaļa un EN ISO 14155), klīnisko datu izvērtēšana (iepriekšējā sadaļa), klīnisko datu analīzi (iepriekšējā sadaļa), klīniskās izvērtējuma veikšanu, ziņošanu (iepriekšējā sadaļa), atjaunināšanu, procedūras, ziņojot un balstoties PTU sistēmas un PTUP (MEDDEV 2.12/2 2. izdevuma) datiem;
- d. dokumentu kontroli kā daļu no kopējās procedūru dokumentācijas, ziņošanas, kvalifikācijas un tehniskās dokumentācijas/dizaina pamatojuma;
- e. nevēlamu blakusparādību un klīniskās veikspējas identifikāciju un izvērtēšanu. Tas ietver zināmu vai pamatoti paredzamu apdraudējumu identificēšanu un nelabvēlīgu un labvēlīgu rezultātu (-u) pārbaudi, to nopietnības/apjoma kvalifikāciju un iespējamību to konstatēt. (Tā ir daļa no ražotāja dokumentētas riska analīzes, pamatojoties gan uz labvēlīgiem, gan nelabvēlīgiem datiem, kas ir atzīti par atbilstošiem, lai nodrošinātu līdzsvarotu skatu).

### **A12.3.2. Raksturīgo paraugu tehniskās dokumentācijas pārskats**

Paziņotajai iestādei ir jānovērtē tehniskā dokumentācija II a un II b ierīcēm, pamatojoties uz raksturīgo paraugu. Paziņotajai iestādei ir jānovērtē klīniskās izvērtēšanas ziņojums par vismaz vienu raksturīgo paraugu katrai II a klases ierīču apakš kategorijai un vismaz vienu raksturīgu paraugu katrai II b klases ierīču ģenēriskai ierīču grupai. Turpmākie raksturīgie paraugi jānovērtē kā ikgadējās uzraudzības cikla daļa.

Attiecībā uz raksturīgā(-o) parauga (-u) izvēli pilnvarotā iestāde ņems vērā tehnoloģijas novitāti, dizaina, tehnoloģiju, ražošanas un sterilizācijas metožu līdzības, paredzēto nolūku un iepriekšējo attiecīgo novērtējumu rezultātus. Raksturīgā paraugu novērtējums ietver klīniskās izvērtējuma pārskata un pieejamo klīnisko datu novērtēšanu saskaņā ar šajā dokumentā norādīto pārskatīšanas procedūru, nevis tikai apstiprinot, ka ražotājs ir sagatavojis klīniskā izvērtējuma procedūru vai ir pieejams klīniskā izvērtējuma ziņojums.

Ir jāpiemēro tehniskās dokumentācijas novērtējuma kritēriji, kas norādīti PIDG BPG 2009-4.

---

23 Saskaņā ar DMI 11. pantu (DMI II.3 pielikums vai DMI III pielikums kopā ar IV, V vai VI pielikumu) un DAIMI 9. pantu.

Veicot ražotāja klīniskā izvērtējuma paraugu novērtēšanu, paziņotajai iestādei ir jāveic darbības, kas norādītas šī dokumenta iepriekšējās sadaļās.

Klīniskā izvērtējuma novērtējuma ziņojumam ir jābūt pabeigtam un pieejamam katrai apskatītajai un novērtētajai ierīcei.

#### **A12.4. Paziņotās iestādes īpašas procedūras un ekspertīze**

Paziņotajai iestādei ir jā sagatavo formālas procedūras, ko kontrolē tās kvalitātes sistēma attiecībā uz klīniskā izvērtējuma ziņojumiem un saistītajiem datiem, ko nodrošina medicīniskās ierīces ražotāji. Šīm procedūrām ir arī jāattiecas uz klīniskā izvērtējuma ziņojuma atjauninājumiem to plānotās uzraudzības pasākumu laikā un gadījumā, kad tiek grozītas vai paplašinātas EK projektēšanas pārbaudes/EK veida pārbaudes sertifikāti.

Paziņotajām iestādēm ir jāizveido un jāievieš iekšējie noteikumi un klīnisko izvērtējumu ziņojumu un saistīto datu novērtēšanas procedūras, lai

- a. Nodrošinātu, ka šādai izvērtēšanai nepieciešami resursi, īpaši klīniskā kompetence, ir pieejama<sup>24</sup> paziņotajā iestādē, lai veiktu un pārvaldītu klīnisko izvērtējumu pilnvarotajam, parasti tas ir kvalificēts ārsts.

Šādai pieredzei ir jābūt pietiekamai, lai veiktu konkrētās ierīces pilnīgu klīnisko datu un klīniskā izvērtējuma ziņojumu, noteiktu un novērtētu medicīniskās ierīces izmantošanas riskus un ieguvumus un noteiktu, kāda konkrēta klīniskā pieredze ir nepieciešama pilnīgam ierīces izvērtējumam.

Vērtētāju komandai ir jāspēj novērtēt riska analīzi, ražotāja piemēroto riska pārvaldības stratēģiju un klīnisko pētījumu un publikāciju zinātnisko pamatotību.

Vērtētāju komandai ir jābūt atbilstošām zināšanām par ierīces tehnoloģiju un saistītajām medicīniskajām procedūrām.

Šādam vērtējumam ir nepieciešams kvalificēta ārsta ieguldījums (piemēram, terapeita, zobārsta, medmāsas utt.) atbilstoši konkrētajai ierīcei ar klīnisku pieredzi, piemērojot ierīci vai līdzīgas ierīces, ārstējamā stāvokļa patoloģiju, parastu ārstēšanu, citas medicīnas alternatīvas utt.

Paziņotā iestāde var strādāt kopā ar ārējiem klīniskiem ekspertiem. Paziņotās iestādes klīniskajam vērtētājam ir jānodrošina, ka visi eksperti ir pienācīgi informēti par attiecīgajiem tiesību aktiem, vadlīnijām un standartiem, un jānosaka īpaši klīnisko datu aspekti savam pārskatam.

Paziņotajām iestādēm ir jābūt stingrām procedūrām attiecībā uz darbinieku pieņemšanu darbā, atlasi, apmācību, interešu konfliktiem un saskarsmi ar ārējiem klīniskiem ekspertiem, tostarp skaidrām procedūrām, kā tiek dokumentēts ekspertu viedoklis, kā tas tiek integrēts ar paziņotās iestādes izvērtējumu un uzskatīts par daļu no kopējā sertifikācijas lēmuma.

Izskatot klīnisko pētījumu rezultātus, izvērtēšanas komandai ir jābūt zināšanām par klīnisko pētījumu plānošanu, veikšanu un interpretāciju. Visiem vērtētājiem ir jābūt pienācīgi apmācītiem un kvalificētiem.

---

24 Direktīvas 93/42/EEK XI.3 pielikums Tas kā priekšnoteikumu pieņem pietiekama zinātniskā personāla esamību organizācijā, kam ir pietiekamas zināšanas un pieredze, lai novērtētu ierīču ārstniecisko funkcionalitāti un darbību attiecībā uz ko tā ir pilnvarota, ņemot vērā šīs Direktīvas un jo īpaši I pielikumā izklāstītās prasības.

Īpaša uzmanība ir jāpievērš ārējo ekspertu apmācībai par atbilstības izvērtēšanas procedūru(-ām), attiecīgajiem ieteikumiem, standartiem un sniegtā izvērtējuma kontekstu. Paziņotā iestāde atbild par šo ekspertu viedokļa pārskatīšanu, ņemot vērā viņu zināšanas par Direktīvas noteikumiem.

Ārējā klīniskā eksperta viedoklis var būt paziņotās iestādes veiktā izvērtējuma daļa. Ir skaidri jādokumentē paziņotās iestādes viedoklis un atzinums, daļēji pamatoties uz šo ārējo viedokli.

Paziņotajai iestādei ir jāizvērtē un jādokumentē ārējo ekspertu objektivitāte un iespējamais interešu konflikts.

b. Pārskatiet ražotāja sniegto klīniskā izvērtējuma ziņojumu un klīniskos datus. Paziņotajai iestādei jāpārbauda klīniskā izvērtējuma pārskata galveno apgalvojumu pamatotība. Paziņotajai iestādei ir jāņem vērā

- pārskati, kas balstīti uz publicēto literatūru, izmantojot publikāciju pilnu tekstu versijas;
- pārskati, kas balstīti uz klīniskajiem datiem, kas iegūti no PTU sistēmām, jo īpaši PTUP, un šādu datu avotu pārbaude;
- pārskati attiecībā uz citām ierīcēm, izmantojot pirms tirgus pētījumu ziņojumu sākotnējo pilno teksta versiju, kurā novērtēti interesējošie parametri;
- pārskati attiecībā uz ražotāja klīniskajiem pētījumiem, izmantojot klīnisko pētījumu plāna un klīnisko pētījumu ziņojuma sākotnējo pilno teksta versiju.

Paziņotās iestādes pārskatam ir jāņem vērā klīniskās datu kopas zinātniskā pamatotība, kas tiek uzrādīta kā daļa no klīniskā izvērtējuma, un jāizlemj, vai tā pierāda, ka klīniskie ieguvumi atsvēr visus saistītos riskus.

Ražotāja sniegtajiem datiem ir jābūt zinātniski pamatotiem un pienācīgi uzrādītiem, to pamatojumam jābūt pilnīgam, skaidram, pietiekami kvalitatīvam un spēcīgam, lai demonstrētu veiktos secinājumus.

Ražotājam un paziņotajai iestādei ir jāņem vērā un jānovērtē visi klīniskie dati, kas attiecas uz ierīci, gan labvēlīgi, gan nelabvēlīgi. Ir rūpīgi jāpārbauda nelabvēlīgu datu trūkums attiecībā uz medicīnisko ierīci.

Nevajadzētu pieņemt klīnisko izvērtējumu ziņojumus, kas balstās un nepilnīgām vai neskaidrām datu kopām.

Ja klīniskā izvērtējuma ziņojumi tiek balstīti uz nepilnīgiem klīniskiem pētījumiem vai klīniskiem pētījumiem, kas tika pirms pabeigšanas apturēti vai pārtraukti, tie ir uzmanīgi jāpārbauda, un to apturēšana vai pārtraukšana ir jāpamato. Ir maz ticams, ka sākotnējie ražotāja klīniskā pētījuma parametri, mērķi un statistiskais pamats joprojām būs spēkā gadījumos, kad pētījums ir pabeigts pirms tā sākotnēji plānotā laika, un ir maz ticams, ka no tā var izdarīt secinājumus.

c. Dokumentējiet visu iesaistīto ekspertu viedokli, pamatojot to.

d. Dokumentējiet izvērtējuma rezultātu. Tas tiek panākts, izmantojot konkrētu klīniskā izvērtējuma ziņojumu, kas var būt daļa no vai var tikt pieminēts kopējā audita pārskatā, dizaina/veida pārbaudes ziņojumā (saskaņā ar šī dokumenta A12.2.2) vai pārstāvja paraugu dokumentācijas izvērtēšanas pārskatā.

e. Saglabājiet no ražotāja saņemtās informācijas un datu konfidencialitāti, īpaši ievērojot noteikumus ārēju ekspertu nolīgšanai.



- f. Skaidri norādiet, kā no ražotāja veiktā PTU iegūtie dati, piesardzības un tirgus uzraudzības informācija no kompetentajām iestādēm, PTUP dati un dati no citiem attiecīgiem avotiem (piemēram, klīniskās literatūras) tiek identificēti un pārskatīti paziņotajā iestādē. Tam ir skaidri jāapraksta, kā, kad un kādus kritērijus izmantoja paziņotā iestāde, lai spriestu, kad ir nepieciešama konkrētās ierīces ieguvumu/risku attiecības atkārtota izvērtēšana.