

**Насоки на Комисията за експертните групи в областта на медицинските изделия във връзка с последователното тълкуване на критериите за вземане на решение в рамките на процедурата по консултация относно клиничната оценка**

(текст от значение за ЕИП)

(2020/C 259/02)

*Съдържание*

	<i>Страница</i>
1. Въведение .....	3
2. Критерий 1: иновативен характер и клинично въздействие или отражение върху здравето .....	3
2.1. Оценка на иновативните измерения .....	4
2.2. Оценка на съществено клинично въздействие и отражение върху здравето .....	4
2.3. Неопределеност .....	6
3. Критерий 2: научно валидни здравни опасения .....	6
3.1. Индикации за здравни опасения въз основа на познанията и експертния опит на експертната група .....	7
3.2. Индикации за здравни опасения въз основа на информация, предоставена от секретариата на Комисията .....	7
4. Критерий 3: значително увеличен процент на сериозни инциденти .....	8
5. Клауза за преразглеждане .....	8

## 1. Въведение

Настоящият документ съдържа насоки на Комисията, предназначени за експертните групи, създадени съгласно член 106 от Регламент (ЕС) 2017/745 <sup>(1)</sup> на Европейския парламент и на Съвета от 5 април 2017 година за медицинските изделия (наричан по-нататък „РМИ“). Целта на тези насоки е да се осигури последователно тълкуване на критериите, които трябва да се прилагат, когато се взема решение дали да бъде представено научно становище в съответствие с раздел 5.1, буква в) „Процедура за оценяване на определени изделия от клас III и клас IIb“ от приложение IX и раздел 6 от приложение X към този регламент.

Съгласно член 54, параграф 1 от РМИ изискването за консултация относно клиничната оценка с експертните групи се прилага за оценяването на съответствието на:

- имплантируеми изделия от клас III,
- активни изделия от клас IIb, предназначени за приложение и/или отделяне на лекарствен продукт.

Въпреки това, както е посочено в член 54, параграф 2 от РМИ, тези изделия могат да бъдат освободени от процедурата по консултация относно клиничната оценка при следните конкретни обстоятелства:

- a) при подновяване на сертификат, издаден в съответствие с РМИ;
- b) когато изделията са проектирани чрез внасяне на промени в изделия, които вече се предлагат на пазара от същия производител със същото предназначение, ако производителят е доказал по задоволителен за нотифицирания орган начин, че промените не оказват отрицателно въздействие върху съотношението между ползите и рисковете <sup>(2)</sup>;
- в) когато принципите на клиничната оценка на типа или категорията изделия са разгледани в общите спецификации (ОС), а нотифицираният орган потвърди, че клиничната оценка на производителя за това изделие е в съответствие с приложимата ОС за клинична оценка на този тип изделие.

Съгласно раздел 5.1, букви в) и г) от приложение IX към РМИ експертните групи вземат решение в срок от 21 дни, под надзора на Комисията, дали да представят научно становище относно доклада от оценяването на клиничната оценка (ДОКО) на нотифицирания орган въз основа на клиничните доказателства, предоставени от производителя, по-специално във връзка с определянето на съотношението между риска и ползите, съгласуваността на тези доказателства с медицинските показания и плана за клиничното проследяване след пускане на пазара (КППП). Решението се взема въз основа на следните критерии:

- i) иновативния характер на изделието или на прилаганата съответна клинична процедура, както и възможното му съществено клинично въздействие или отражение върху здравето;
- ii) значително неблагоприятна промяна в съотношението между риска и ползите на конкретна категория или група изделия поради научно валидни здравни опасения по отношение на компоненти или изходен материал или по отношение на отражението върху здравето в случай на повреда на изделието;
- iii) значително увеличен процент на сериозни инциденти, докладвани съгласно член 87 от РМИ по отношение на конкретна категория или група изделия.

## 2. Критерий 1: иновативен характер и клинично въздействие или отражение върху здравето

В този раздел са предоставени насоки за оценката на иновативния характер на дадено изделие или свързаната с него клинична процедура, както и на възможното съществено клинично въздействие или отражение върху здравето на това иновативно изделие.

Критерият за иновативен характер се отнася пряко до оценяваното изделие или свързаната с него клинична процедура и следователно може да бъде преценяван въз основа на наличните документи, т.е. ДОКО, изготвен от нотифицирания орган, както и придружаващите документи, по-специално доклада за клиничната оценка („ДКО“) на производителя.

Иновативен характер обикновено означава, че липсва опит по отношение на безопасността и действието на изделието или на конкретни характеристики на изделието или свързаната с него клинична процедура и не съществуват подобни изделия или опитът с подобни изделия е недостатъчен, за да позволява еднозначна оценка на бъдещата му безопасност и действие в реални условия. В случай на иновация, основана на промени на предишни варианти на изделието, обаче може да е налична релевантна информация, получена от надзора след пускане на пазара, която трябва да бъде взета предвид. За тази цел експертната група трябва да оцени клиничното въздействие или отражението върху здравето във връзка с иновативния характер. Иновативният характер сам по себе си не е достатъчно основание за изготвяне на научно становище. По-скоро групата трябва да вземе предвид всички възможни съществени клинични въздействия и/или отражения върху здравето, произтичащи от иновативния характер.

<sup>(1)</sup> ОВ L 117, 5.5.2017 г., стр. 1.

<sup>(2)</sup> Публикация на Координационната група по медицинските изделия MDCG 2019-3 Interpretation of Article 54(2)b rev 1 [Тълкуване на член 54, параграф 2, буква б), изд. 1]; на разположение на адрес: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40661?locale=bg>

Обратното, потенциални клинични въздействия или отражения върху здравето, които не са свързани с иновативно изделие (или иновативни характеристики на дадено изделие) или с иновативна клинична процедура, не са основание за изготвяне на научно становище.

### 2.1. Оценка на иновативните измерения

Когато се оценява иновативният характер на дадено изделие, съответните негови измерения, свидетелстващи за новост и иновативност, може да включват, но не се ограничават до елементите, описани по-долу. С цел да се гарантира последователност експертите следва надлежно и систематично да вземат под внимание тези измерения, когато оценяват възможния иновативен характер на дадено изделие:

#### А) Измерения, свързани с процедурата

- Нова клинична или хирургическа процедура, свързана, *inter alia*, с иновация или промяна във:
  - начина на употреба или метода за лечение,
  - интерфейса между изделие и пациент (включително поддръжката и настройката),
  - взаимодействие и управление (съществуващи технологии с нов интерфейс или контекст на употреба, нов начин на приложение на изделието),
  - методи за разполагане.

#### Б) Измерения, свързани с изделието

- Ново медицинско предназначение, включително ново предназначение на изделието по отношение на клиничните условия, степента и стадия на болестта, мястото в тялото, целевата група (възраст, анатомия, физиология, пол) с особено внимание към изделията, използвани в педиатрията. Така например иновативни изделия може да са предназначени да отговорят на досега неудовлетворени медицински нужди в рамките на по-широко предназначение, било то по отношение на дадена болест като цяло, или по отношение на конкретни показания или групи пациенти.
- Нов проект, включително нови/променени спецификации и свойства, като физикохимични свойства (например механични свойства, вискозитет, повърхностни характеристики, дължина на вълната, вид и интензивност на енергията), форма, размер, както и софтуерни алгоритми, когато те съставляват неразделна част от функционирането на изделието.
- Нов механизъм на действие, включително дължащ се на нови/променени физични или химични свойства. В случай на комбиниран продукт трябва да бъдат взети предвид новите фармакологични, имунологични или метаболитни свойства на лекарственото вещество.
- Нови материали, включително по-специално нови/променени материали или вещества в контакт с човешки тъкани или телесни течности, промени в продължителността на контакта или в характеристиките на отделяне на веществата, включително продукти от разграждане и отделяне. Материалите включват и повърхностните характеристики на изделието, като специфични покрития и обработки на повърхността.
- Ново място на прилагане на установен материал, което води до нов/променен контакт и/или механично натоварване на същите или на различни тъкани.
- Нови компоненти, включително части, детайли или софтуер, които съставляват неразделна част, необходима за функционирането на изделието.
- Нов производствен процес, включително например производство на добавки, 3D печат на изделия, предназначени за човешкото тяло (т.нар. „bio-printing“), процеси на стерилизация, във връзка с най-новите научни достижения.

Очаква се информацията, изпращана от нотифицирания орган на експертните групи, в някои случаи да позволява оценката преди всичко на иновативните измерения, свързани със съответното медицинско предназначение и клинична процедура.

Обикновено не се изисква научно становище, когато степента на иновативност не е висока и не е налице съществено потенциално отрицателно клинично въздействие и/или отражение върху здравето. Научно становище обаче се изисква, когато се очаква съществено отрицателно клинично въздействие или отражение върху здравето, независимо от оценената степен на иновативност.

### 2.2. Оценка на съществено клинично въздействие и отражение върху здравето

След като експертната група оцени степента на иновативност, трябва да бъде оценено произтичащото от нея възможно клинично въздействие или отражение върху здравето.

## А) Клинично въздействие: отражения на индивидуално равнище

Въз основа на определението на понятието „клинична полза“, дадено в член 2, точка 53 от РМИ, а именно „положителното въздействие на изделие върху здравето на дадено лице, което се изразява в значим(и), измерим(и), подходящ(и) за пациента клиничен(ни) резултат(и), включително резултат(и), свързан(и) с диагноза или положително въздействие върху грижата за пациентите или общественото здраве“, клиничното въздействие в този контекст означава цялата съвкупност от ползи, опасности и свързани с тях рискове на индивидуално равнище. В случай на изцяло ново изделие информацията, необходима за оценяване на клиничното въздействие, обикновено идва от данните от клиничната оценка, получени на етапа преди пускането на пазара. При промени на съществуващи изделия за оценката на клиничното въздействие може да се черпят допълнителни данни от наличната информация след пускането на пазара, и по-специално от доклада за КППП.

Клиничното въздействие се отнася до:

- клиничните резултати, водещи до промени в смъртността, заболяемостта, свързаното със здравето качество на живота, тежестта на лечението, продължителността на хоспитализацията, начина на прилагане, сериозността, интензивността, продължителността и времето на настъпване на въздействията, необходимостта от повторна медицинска или хирургическа интервенция, както и до отчитането на предпочитанията, приемливостта и използваемостта за пациентите, а когато е уместно, също и спазването на указанията от страна на пациентите,
- клиничната полза или съществения принос за полагането на грижи за отделни пациенти или за конкретни групи пациенти, т.е. промени в клиничното действие и/или в профила на безопасност, водещи до клинични предимства в сравнение със съществуващите методологични достижения,
- отрицателните клинични резултати, клиничните опасности и свързаните с тях рискове,
- рисковете, свързани с възможната тежест, видове, брой и процент на нежеланите събития и инцидентите, вероятността за възникване и продължителността на сериозните нежелани събития и на сериозните инциденти (член 2, точки 57, 58, 64 и 65 от РМИ),
- рисковете, свързани с несъвместимост с използването на други медицински изделия,
- рисковете, свързани с конкретни групи пациенти, с акцент върху уязвимите групи пациенти (например деца, възрастни хора, бременни жени и т.н.),
- рисковете, свързани с неправилно функциониране на медицинското изделие поради разумно предвидими неподходящи условия на употреба или неправилна употреба.

## Б) Отражение върху здравето: въздействия на равнище групи от населението

Под въздействие върху здравето в този контекст се разбират нетните потенциални ползи и рискове от клиничното въздействие на равнище групи от населението и главно по отношение на употребата на изделието в реални условия след пускането му на пазара. По-конкретно:

- въздействията на индивидуално равнище, изразени кумулативно на равнище групи от населението, т.е. оценяване на мащаба на въздействията, потенциално изложените групи от населението и продължителността на въздействията,
- вероятността за възникване на сериозни заплахи за общественото здраве (член 2, параграф 66 от РМИ),
- обосноваването очаквания за висока степен на навлизане на пазара благодарение на иновациите, което води до широко разпространение на изделието и впоследствие до голям брой пациенти, изложени на изделието, а оттам и до по-висока обща вероятност за възникване на вреди, което води до по-висок нетен риск.

Понятието „риск“ е определено в член 2, точка 23 от РМИ като съчетанието от вероятността за възникване на вреда и сериозността на тази вреда.

## В) Оценка на клиничното въздействие или отражението върху здравето

Когато оценява **възможното съществено клинично въздействие или отражение върху здравето на нововъведението** в контекста на елементите на насоките, изложени по-горе, експертната група следва да вземе предвид следните аспекти:

- **Акцентиране върху опасностите, вредата и рисковете:** Понятието „въздействие“ е неутрално по своята същност и може да обхваща положителните въздействия (ползи) и отрицателните въздействия (опасности и свързани с тях рискове). Ето защо акцентът при оценката на въздействието следва да бъде поставен върху оценяването и преценката на отрицателните въздействия или резултати, включително вероятността за възникване на конкретни вреди и тяхната сериозност. В ДОКО следва да се съдържа достатъчно информация по отношение на клиничните рискове; в противен случай от нотифицирания орган може да бъде изискано да представи своите заключения относно определянето на съотношението между риска и ползите.

- **Отчитане на възможните въздействия:** В съответствие с раздел 5.1, буква в) от приложение IX към РМИ при оценката на клиничното въздействие или на отражението върху здравето следва да бъдат взети предвид и възможните резултати, т.е. въздействията, за които не са налице преки доказателства (например от клинични данни), но за които разумно и реалистично се предполага, че може да възникнат при реални условия с достатъчно висока честота, че да доведат до съществено клинично въздействие и отражение върху здравето. Понятието „риск“ обхваща и вероятността за възникване на (отрицателен) резултат, поради което тази вероятност следва да бъде взета предвид. На последно място, експертите следва внимателно да разгледат неопределеността по отношение на оценките на сериозността на вредата и величината на рисковете.
- **Оценка на сериозността на въздействията:** Съгласно раздел 5.1, буква в) от приложение IX към РМИ се изисква да бъде взето предвид възможното съществено клинично въздействие или отражение върху здравето. Поради това експертните групи следва да извършат оценка на сериозността на въздействията въз основа на своя клиничен опит и познания от публикуваната научна литература относно съпоставими случаи. Освен това, когато е полезна и налична, следва да се вземе предвид и предоставената информация в контекста на критериите, предвидени в подточки ii) и iii), които се отнасят до здравните опасения и увеличението процент на сериозни инциденти по отношение на съответни групи или категории изделия.

При оценката на сериозността следва да се отчетат следните аспекти:

- съществува ли възможен значителен риск за общественото здраве, свързан със заболяемост или смъртност?
- каква е оценената сериозност на възможните нежелани странични ефекти и тяхното въздействие върху смъртността, заболяемостта и свързаното със здравето качество на живота?
- съществуват ли въздействия, които биха могли да причинят животозастрашаващи болести и състояния?
- до каква степен въздействията влияят върху безопасността или осигуряването на обществено здравеопазване или грижи за пациентите?

### 2.3. Неопределеност

При оценката на иновативния характер и произтичащите от него клинични въздействия или отражения върху здравето заключението по някои аспекти може да остане неопределено. Въпреки че за всички медицински изделия следва да са налице клинични доказателства с достатъчно количество и качество, за да се подкрепи положително заключение относно съотношението между риска и ползите, данните за иновативните изделия в реални условия може да са ограничени. Това може да доведе до промяна на заключението относно съотношението между риска и ползите, след като изделията бъдат предоставени на по-широки групи пациенти.

Препоръчително е групата да регистрира възможните неопределености с оглед на вземането на окончателно решение относно необходимостта от научно становище.

Когато съществуват много неопределености във връзка с иновативния характер или клиничното въздействие или отражението върху здравето, необходимостта от научно становище ще трябва да се определя отделно във всеки конкретен случай. Високите равнища на неопределеност може например да оправдаят решението за изготвяне на научно становище дори когато се счита, че иновативният характер и произтичащото от него отрицателно клинично въздействие или отражение върху здравето не са съществени. В случай че експертната група счете за необходимо излизането с научно становище поради високи равнища на неопределеност, тя следва да представи кратко обяснение, като посочи по-конкретно оставащите неопределености и причините да се счита, че те са свързани с рискове.

Макар да използва експертните си познания в пълна степен, от експертната група се очаква не да извършва оценка на риска на изделието, а да основава решението си на информацията, предоставена от нотифицирания орган.

## 3. Критерий 2: научно валидни здравни опасения

Медицинските изделия може да са свързани със здравни опасения по редица причини. Сред тях в РМИ се посочват в контекста на втория критерий за вземане на решение, предвиден в раздел 5.1, буква в) от приложение IX, значително неблагоприятна промяна в съотношението между риска и ползите на конкретна категория или група изделия поради научно валидни здравни опасения по отношение на компоненти или изходен материал или по отношение на въздействието върху здравето в случай на повреда на изделието.

Здравните опасения често се проявяват едва след като изделията бъдат пуснати на пазара и започнат да се използват в реални условия. Информацията за такива опасения може да бъде от значение за оценяването изделие, особено когато в изделието се използват компоненти или изходни материали, които са свързани с неприемливи равнища на нежелани странични ефекти или които могат да бъдат засегнати от същия вид повреди като изделия, за които е известно, че имат неприемливо равнище

на нежелани странични ефекти. Информация, свързана с едно конкретно изделие на само един от няколко производители, които използват едни и същи компоненти и изходни материали, или с единичен случай, обикновено не се счита за достатъчно основание за изготвяне на научно становище. Наличната информация трябва да е достатъчно надеждна и валидна, за да послужи като основание за изготвянето на научно становище

### 3.1 Индикации за здравни опасения въз основа на познанията и експертния опит на експертната група

В конкретни случаи експертите в групите може да разполагат с информация относно здравни опасения по отношение на групи или категории изделия, тъй като такива опасения са известни и/или са разисквани в съответната научна и клинична литература, включително проучвания чрез наблюдение и информация от подходящи регистри. Както ДКО, така и ДОКО, които ще осигурят основата за оценката, също могат да съдържат препратки към релевантни публикации.

В случаите, когато експертите считат, че са налице доказателства, сочещи валидни здравни опасения, следва да бъдат взети предвид надеждността на тези доказателства, а също значимостта им за оценяваното изделие.

По отношение на надеждността това следва да включва:

- качеството на данните, довели до установяването на конкретно здравно опасение,
- броя на документираните случаи и по-специално дали те са били системно наблюдавани с течение на времето,
- научната правдоподобност на твърдените причинно-следствени връзки между употребата на изделието и съответните здравни опасения,
- устойчивостта на тези причинно-следствени връзки.

По отношение на значимостта това следва да включва:

- дали за изделието се използват едни и същи или подобни изходни материали и/или компоненти като тези, използвани за групата или категорията изделия,
- дали повредите на изделието, съобщени за групата или категорията изделия, са приложими и за оценяваното изделие,
- дали изделието се използва в клинична процедура, подобна на клинична процедура, във връзка с която са докладвани инциденти за групата или категорията изделия.

В случай че експертната група е убедена, че наличната информация е достатъчно надеждна и значима, за да послужи като основание за изготвяне на научно становище, тя следва да обоснове решението си по подходящ начин.

### 3.2 Индикации за здравни опасения въз основа на информация, предоставена от секретариата на Комисията

Друга възможност е значима информация да бъде предоставена на групата от секретариата за експертните групи към Комисията. Тази информация обикновено произхожда от следните източници:

- а) дейности по надзор след пускане на пазара и проследяване на безопасността от страна на производителите, по-специално докладване на тежки инциденти поотделно или чрез периодични обобщаващи доклади („ПОД“), както и коригиращи действия във връзка с безопасността („КДВБ“). И едното, и другото трябва да бъдат докладвани в базата данни на ЕС за медицинските изделия (Eudamed), когато започне да функционира, и са достъпни за държавите членки и Комисията (член 87 от РМИ). Тази информация може да позволи на експертната група да прави заключения относно съответните здравни опасения, особено когато такива сведения са налице за групи или категории изделия, по начин, който позволява да се установят правдоподобни причинно-следствени връзки;
- б) в зависимост от класа производителите трябва да подават периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ) за изделията. В ПАДБ се обобщават изводите от данните от надзора след пускане на пазара през целия жизнен цикъл на изделието. Те трябва да включват актуализации на определянето на съотношението между риска и ползите, основни констатации от проучванията за КППП и информация за обемите на продажба, позволяващи, *inter alia*, отчитането на конкретни рискове на равнище групи от населението. Така за имплантируеми изделия от клас III те могат да представляват източник на полезна информация за експертните групи;
- в) докладите за тенденции (член 88 от РМИ) представляват друг източник на информация. Производителите трябва да представят доклади за тенденциите в случай на статистически значими увеличения на честотата или тежестта на инцидентите, които не са сериозни, или очакваните нежелани странични ефекти, които:
  - а. може да имат съществено въздействие върху определянето на съотношението между риска и ползите, и
  - б. са довели или може да доведат до съществени рискове за здравето или безопасността на пациентите, потребителите или други лица и са неприемливи, когато са съотнесени към очакваните ползи.

По този начин докладите за тенденциите могат да бъдат показателни за конкретни здравни опасения от значение в настоящия контекст.

- г) Производителите трябва да изготвят резюме относно безопасността и клиничното действие (РБКЦ) за имплантируемите изделия и за изделията от клас III. В РБКЦ трябва да бъдат обобщени клиничната оценка и проучванията за КППП и да присъства информация относно предходни поколения и варианти на изделието. Тази информация може да бъде от значение за евентуални здравни опасения във връзка с имплантируеми изделия от клас III (вж. член 54, параграф 2, буква б) от РМИ).

#### **4. Критерий 3: значително увеличен процент на сериозни инциденти**

Информация за значително увеличение на броя на докладваните сериозни инциденти съгласно законоустановените задължения на производителите (член 87 от РМИ) може да бъде предоставяна от секретариата на Комисията, когато е налична и в случай че такава информация се счита за значима за дейността на експертните групи.

Експертната група следва да преценява отделно във всеки конкретен случай дали даден набор от данни, свързани със сериозни инциденти, е от значение за оценяваното изделие. Групата следва да изложи мотивите си, в случай че предоставеният от секретариата набор от данни за инцидентите бъде счетен за достатъчно основание за изготвяне на научно становище.

#### **5 Клауза за преразглеждане**

Въз основа на опита, натрупан през първия мандат на експертните групи, Комисията може да обмисли възможността за преразглеждане на настоящите насоки.

---