

# OHUTUSE JA KLIINILISE TOIMIVUSE KOKKUVÖTE



Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

Selle dokumendi peab kinnitama ja allkirjastama

Muudatuste logi

- Kliinilise hindamise dokumentatsiooni autor
- Kliiniline hindaja
- Regulatory Affairs AG

September 2022	Jaotisesse 2 sisestati viitenumber
Märts 2022	Sisestati seadme identifikaatorid, muudeti standardite tabelit
Oktoober 2021	Uuendatud kliinilise teabe jaotis (ühtlustatud CEP, CER ja DD); uuendatud viited CER-ile; lisatud muudatuste logi ja viidete jaotis

## ÜHEKORDSELT KASUTATAV EM-STILETT

## SISUKORD

1	Otstarve .....	3
2	Seadme tuvastamine ja üldteave .....	3
3	Seadme kirjeldus .....	4
3.1	Kasutusotstarve, kasutusnäidustused ja sihtotstarve.....	4
3.1.1	Sihtotstarve.....	4
3.1.2	Kasutusotstarve.....	4
3.1.3	Kasutusnäidustused .....	4
3.2	Vastunäidustused .....	5
3.3	Patsientide sihtpopulatsioon .....	5
3.4	Riskid, hoiatused ja kõrvaltoimed .....	5
4	Kliinilise hindamise ja turustamisjärgse kliinilise järelkontrolli kokkuvõte (PMCF).....	9
4.1	Andmed kliinilistest uuringutest .....	9
4.2	Muud kliinilised andmed .....	9
4.3	Ohutuse ja toimivuse kokkuvõtte ning järeldus kasulikkuse/riski kohta .....	13
4.3.1	Nõuded toimivusele .....	13
4.3.2	Ohutusnõuded .....	16
4.3.3	Kõrvaltoimete vastuvõetavuse nõue .....	18
4.3.4	Vastuvõetava kasu-riski suhte nõue.....	19
4.4	Planeeritud või käimasolev turustamisjärgne kliiniline järelkontroll .....	19
5	Võimalikud diagnostika- või ravialternatiivid.....	20
6	Kasutajate soovitatav profiil ja koolitus .....	22
7	Viide kõikidele kohaldatud standarditele, harmoneeritud standarditele ja ühtsetele kirjeldustele ...	22
8	Redaktsioonide ajalugu .....	24
9	Viited.....	24

# OHUTUSE JA KLIINILISE TOIMIVUSE KOKKUVÖTE



Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

## 1 OTSTARVE

See ohutuse ja kliinilise toimivuse kokkuvõte (SSCP) järgib juhist MDCG 2019-9 „Summary of safety and clinical performance - A guide for manufacturers and notified bodies” („Ohutuse ja kliinilise toime kokkuvõte – juhised tootjatele ja teavitatud asutustele”) ning selle eesmärk on anda üldsusele juurdepääs seadme ohutuse ja kliinilise toime peamiste aspektide ajakohastatud kokkuvõttele. SSCP ei ole mõeldud seadme ohutu kasutamise tagamiseks põhikokkuvõtte kasutatava kasutusjuhendi asendamiseks ega diagnostika- või ravisoovituste andmiseks sihtotstarbelistele kasutajatele või patsientidele. Järgmine teave on mõeldud kasutajatele/tervishoiutöötajale.

## 2 SEADME TUVASTAMINE JA ÜLDTEAVE

Tabel 1 – seadme kirjeldus

Seadme nimi	Ühekordselt kasutatav EM-stilett
Toote number/numbrid	18097-01 (üks karp), 18097-10 (10 tk sisaldav jaotuskarp)
Põhi-UDI-DI	4056481EMStylet4C
Viitenumber	0000282488
Tootja	Brainlab AG Olof-Palme-Str. 9 81829 Munich
Tootmiskoht/-kohad	RAUMEDIC AG, Am Mühlgraben 10, 08297 Zwönitz, Saksamaa <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>RAUMEDIC AG</u> (lepinguline tootja ja tarnija, projekteerimine, arendamine (faas 1–8) / katsetamine, kokkupanemine ja pakendamine)<ul style="list-style-type: none"><li>o Aadress: Hermann-Staudinger-Str. 2, 95233 Helmbrechts, Saksamaa</li></ul></li><li>- <u>Rose GmbH</u> (etüleenoksiidiga steriliseerimine, RAUMEDIC AG alltöövõtja)<ul style="list-style-type: none"><li>o Aadress: Gottbillstr. 25-30, 54294 Trier, Saksamaa</li></ul></li><li>- <u>NDI Europe GmbH</u> (kriitilise tähtsusega komponent: EM-sensor, RAUMEDIC AG alltöövõtja)<ul style="list-style-type: none"><li>o Aadress: Güttinger Str. 37, 78315 Radolfzell am Bodensee, Saksamaa</li></ul></li><li>- <u>ADROIT Mfg Co</u> (kriitilise tähtsusega komponent: juhtetraadi tootmine, ettevõtte RAUMEDIC alltöövõtja)<ul style="list-style-type: none"><li>o Aadress: 24, SVS Rd, RBI Colony, Dadar West, Prabhadevi, Mumbai, Maharashtra 400025, India</li></ul></li></ul>
SRN	DE-MF-000006183
Meditsiiniseadmete kirjelduste nomenklatuur	<ul style="list-style-type: none"><li>• GMDN: 63570: Intracranial catheter navigation transmitter stylet</li><li>• EMDN: Z12011485 (surgical navigation instruments – consumables)</li><li>• MDN 1203 (Non-active non-implantable guide catheters, balloon catheters, guidewires, introducers, filters, and related tools)</li><li>• MDS 1005_1 (Devices in sterile condition)</li><li>• MDT 2001 (Devices manufactured using metal processing)</li><li>• MDT 2002 (Devices manufactured using plastic processing)</li><li>• MDT 2008 (Devices manufactured in clean rooms and associated controlled environments)</li><li>• MDT 2010 (Devices manufactured using electronic components including communication devices)</li><li>• MDT 2011 (Devices which require packaging, including labelling)</li></ul>
Seadme klass	III klass, reegel 6

Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

Seadmele väljastatud esimese sertifikaadi aasta	2017
Teavitatud asutuse nimi ja ühtne identifitseerimisnumber	TÜV Sued Product Service GmbH Ridlerstrasse 65 80339 Munich SIN: 0123

### 3 SEADME KIRJELDUS

**Ühekordselt kasutatav EM-stilett** on eelkalibreeritud elektromagnetiliselt (EM) jälgitav juhtetraat intrakraniaalsete kateetrite või šuntide navigeeritud paigaldamiseks, mida kasutatakse neurokirurgias koos Brainlabi navigatsioonisüsteemiga Cranial EM. See on painduv ja selle distaalses otsas on sensormähis, mis tagab otsa asukoha täpse jälgimise. Lisaks saab stiletti kasutada kraniotoomia/kraniektomia ajal anatoomilistes tähistes navigeerimisel intrakraniaalse osutusseadmena.

Seade koosneb juhtetraadist, tihendist (pideme alas), juhtmest ja konnektorist. Sellega pole kaasas šunti või kateetrit. Seade tarnitakse steriilsena (steriliseeritud etüleenoksiidiga).

Kolmandast isikust tootjate ühilduvad intrakraniaalsed kateetrid peavad vastama järgmistele nõuetele.

- Siseläbimõõt (min–max): 1,3–1,9 mm
- Pikkus: ≤ 250 mm

Ühilduv Brainlabi tarkvara:

- Cranial EM

### 3.1 KASUTUSOTSTARVE, KASUTUSNÄIDUSTUSED JA SIHTOTSTARVE

#### 3.1.1 SIHTOTSTARVE

Seade võimaldab paigaldada intrakraniaalselt kateetreid/šunte ja kasutada neurokirurgias stereotaktilist lokaliseerimist.

#### 3.1.2 KASUTUSOTSTARVE

**Ühekordselt kasutatav EM-stilett** on ettenähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. See on eelkalibreeritud instrument, mis on näidustatud intrakraniaalsete kateetrite elektromagnetiliselt (EM) jälgitavaks paigaldamiseks ja kasutamiseks intrakraniaalse osutina ainult koos Brainlabi navigatsioonisüsteemiga **Cranial EM**.

#### 3.1.3 KASUTUSNÄIDUSTUSED

**Ühekordselt kasutatav EM-stilett** on süsteemi **Cranial EM** tarvik, mis on näidustatud järgmiste protseduuride puhul.

Näidustatud kirurgilised protseduurid on järgmised.

- Intrakraniaalse kateetri paigaldamine
- Tuumorite reseksioonid
- Koljupõhimiku kirurgia
- Kraniotoomiad/kraniektomiat
- Transsfenoidaalsed protseduurid

Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

Kirurgilised protseduurid navigeeritud intrakraniaalse kateetri paigaldamiseks hõlmavad kliinilisi näidustusi, kus ventrikulaarset kateetrit kasutatakse EVD, šundi või Ommaya ruumi jaoks. Kliinilised näidustused on järgmised.

- Vesipea ravimine
- Suurenenud intrakraniaalse rõhku (ICP) ravimine
- Tsüsti aspireerimine

Intrakraniaalse osutusseadme kliinilised näidustused on järgmised.

- Aju eri osades asuvate tuumorite reseksioon, k.a koljupõhimiku tuumorid ja transsfenoidaalset lähenemist vajavad tuumorid.
- Juurdepääsupunkti või trajektoori lokaliseerimine intrakraniaalse kateetri paigaldamise, kraniotoomia või kraniektoomia ajal.

## 3.2 VASTUNÄIDUSTUSED

Praeguses kasutusjuhendis on toodud **ühekordselt kasutatava EM-stileti** kasutamise vastunäidustused, sellega seotud kõrvaltoimed, kõrvalnähud, hoiatused, ettevaatusabinõud ja riskid (olenemata nende esinemissagedusest ning tõenäosusest).

**Ühekordselt kasutatavat EM-stiletti** ei tohi kasutada ühelgi muul otstarbel kui ettenähtud otstarve. Kasutaja kohustuseks on kasutada stiletti asjakohaselt koos süsteemiga **Cranial EM** ja otsustada iga juhtumi puhul, kas seadet on mõistlik kasutada intrakraniaalse kateetri paigaldamise protseduuri ajal osutina või juhtimisstilettina.

Vastunäidustused ja kõrvaltoimed olenevad ühilduvast kateetrist, mida koos **ühekordselt kasutatava EM-stiletiga** kasutatakse.

Puuduvad teadaolevad täiendavad vastunäidustused, mis on seotud konkreetselt **ühekordselt kasutatava EM-stiletiga**. Üldiselt olenevad vastunäidustused kasutatavast kateetrist ja on seotud hinnatava seadme ettenähtud kasutusele vastava neuroloogilise protseduuriga.

## 3.3 PATSIENTIDE SIHTPOPULATSIOON

Patsientidele pole soo või vanusega seotud piiranguid. **Ühekordselt kasutatav EM-stilett** on näidustatud täiskasvanud või pediatrilistel patsientidel kasutamiseks.

## 3.4 RISKID, HOIATUSED JA KÕRVALTOIMED

Süsteemi Cranial EM kliinilisel kasutamisel võivad esineda järgmised üldised kõrvaltoimed, kuid need ei ole seotud konkreetselt **ühekordselt kasutatava EM-stiletiga**.

Süsteemi Cranial EM kliinilise kasutamisega seotud kõrvaltoimed:

- teatavatel juhtudel pikendatud sekkumisaeg, mis tuleneb täiendavast seadistamise ja patsiendi registreerimise ajast;
- teatavatel juhtudel tehakse patsiendi nahale/luule registreerimiseks ja koljuga fikseeritud võrdlusmaatriksi kinnitamiseks täiendavaid sisselõikeid.

Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

**Ühekordselt kasutatava EM-stileti** kasutamisest tuleneda võivate tüsistuste hulka kuuluvad need, mis on seotud kirurgilises protseduuris kasutatavate ravimite, materjalide ja meetoditega ning samuti sellega, kui hästi patsient talub ajutiselt tema ajusse sisestatud võõrkeha. Need tüsistused võivad üldiselt tekkida mis tahes neurokirurgilise sekkumise puhul üldiselt ja on seadmest endast sõltumatud.

Teatatud on järgmistest tüsistustest:

- täpsuse puudumine;
- mehaanilised tõrked;
- moondumine magnetväljas.

**Šundi kateetri paigaldamisega seotud kõrvaltoimed (ei sõltu ühekordselt kasutatavast EM-stiletist):**

- vähene veritsus;
- ilma neuroloogilise kompromiteerumiseta hematoom;
- infektsioon;
- liigne dreenimine;
- šundi migreerumine.

**Tuumori resektsiooni protseduuridega seotud kõrvaltoimed (ei sõltu ühekordselt kasutatavast EM-stiletist):**

- vähene veritsus;
- ilma neuroloogilise kompromiteerumiseta hematoom;
- infektsioon.

**Šundi kateetri paigaldamisega seotud võimalikud kõrvalnähud (ei sõltu ühekordselt kasutatavast EM-stiletist):**

- seadme rike;
- subduraalse vedeliku kogunemine;
- verejooks;
- neuroloogilise kompromiteerumisega hematoom;
- kõhuõõnsuse pseudotsüsti teke (rangelt seotud peritoneaalse kateetriga).

**Tuumori resektsiooni protseduuridega seotud võimalikud kõrvalnähud (ei sõltu ühekordselt kasutatavast EM-stiletist):**

- verejooks;
- neuroloogilise kompromiteerumisega hematoom;
- krambid;
- ajuturse;
- infarkt;
- teadvushäired;
- motoorika halvenemine;
- hemiparees;
- afaasia või muu neuroloogiline häire.

**Ettevaatusabinõud**

- **Ühekordselt kasutatav EM-stilet** on väga tundlik ja eelkalibreeritud meditsiiniseade. Käsitsege seda äärmise ettevaatusega ja kontrollige selle täpsust teadaolevate tähistega abil.
- Adapteriga ühendamise ajal veenduge, et stileti juhe oleks täielikult lahti keritud ega oleks sõlmes.

**Hoiatused**

- Stiletit tarnitakse steriilselt. Kui see puutub lahtipakkimisel või kliinilisel kasutamisel kokku ebasteriilse keskkonnaga, kõrvaldage seade viivitusega kasutusest.
- Enne steriilse pakendi avamist kontrollige, et kõlblikkusaeg ei oleks möödunud. Kui kõlblikkusaeg on möödunud, tuleb toode kõrvaldada.
- Enne steriilse pakendi avamist veenduge, et see ei oleks kahjustatud. Enne kasutamist kontrollige vaatluse teel, et steriilse barjääri süsteemis ei oleks kahjustusi. Ärge kasutage, kui steriilne pakend on katki.

- Stiletti tohib ühendada ja kasutada ainult **EM-baasjaamaga**, kasutades **ühekordselt kasutatava EM-stileti** instrumendi adapterit EM, ning seda ei tohi ühendada ühegi teise seadmega.
- Ärge painutage stiletti ega sirgendage painutatud stiletti. Püsivalt paindunud või kahjustunud stilett võib patsienti raskelt vigastada ja see tuleb kõrvaldada, sest elektriohutust ega jälgimistäpsust pole võimalik tagada.
- Ärge muutke **ühekordselt kasutatavat EM-stiletti**.
- Stiletti tohib kasutada ainult kateetriga, millel on suletud ots, mis on maksimaalselt 25 cm pikkune ja mille valendiku läbimõõt on vähemalt 1,3 mm ning pole suurem kui 1,9 mm. Kateetri õige paigaldamise juhiseid vaadake kateetri kasutusjuhendist.
- Veenduge enne kasutamist, et stilett libiseks hõlpsalt (ilma takerdumata) kateetrist sisse ja välja.
- Kateetri sisestamise ajal hoidke seda alati käsitsi paigal ja veenduge, et stileti ots puutuks kateetri suletud otsa vastu, aga ei tungiks ühessegi kateetri drenimisavasse.
- Invasiivselt võib kasutada ainult stileti distaalset metallist juhtetraati. Muud stileti osad ei tohiks patsiendiga otseselt kokku puutuda.
- Stileti eemaldamise ajal hoidke kateetrit alati käsitsi paigal.
- Kui stileti ots asub mõne muu metallinstrumendi lähedal või selle sees, siis võib see mõjutada jälgimistäpsust. EM-süsteem ei suuda tuvastada ega kompenseerida stileti moonutusi, mida põhjustavad muud metallid.
- Stilett on ettenähtud ainult ühekordseks kasutamiseks ja tuleb pärast kasutamist kõrvaldada. Korduv töötlemine kahjustab seadet ja selle tagajärjeks on ebatäpne navigeerimine või patsiendi muu raske kehavigastus.
- Arvestage, et liigutate stileti otsa ja mitte kateetri otsa.
- Võimaluse korral vältige seadme kasutamist mõne teise vahendi kõrval või sellega virnastatult, sest see võib põhjustada ebaõiget toimimist. Kui selline kasutamine on vajalik, tuleb seda seadet ja teist seadet jälgida veendumaks, et need töötavad tavapärasel viisil.
- Teisaldatavad raadiosageduslikud sideseadmed (k.a välisseadmed, nagu antennikaablid ja välised antennid) peavad jääma Brainlabi navigeerimisjaama ükskõik millisest osast (k.a Brainlabi nimetatud juhtmetest) vähemalt 30 cm kaugusele. Muidu võib see häirida seadme toimimist.
- Kui kasutate tarvikuid, andureid ja juhtmeid, mida selle seadme tootja pole nimetanud või tarninud, võib see põhjustada suuremat elektromagnetkiirgust või vähendada seadme elektromagnetilist häirekindlust, mille tagajärjeks võib olla seadme vale toimimine.

## Jääkriskid:

peale kõrvaltoimete ja tüsistuste muid olulisi jääkriske ei ole.

Järgmises tabelis on toodud kõigi ühekordselt kasutatava EM-stileti kasutamisega seotud tuvastatud ja leevendatud riskide kokkuvõte ning kvantifikatsioon.

Tabel 2 – funktsionaalse ohutuse ja tõhusa toimivusega seotud riskide kokkuvõte

Risk (kahju ja ohtlik olukord)	Tõenäosus pärast meetmete võtmist
<u>Oht</u> : teravad servad. <u>Kahju</u> : kriitilise tähtsusega struktuuride kahjustamine. <u>Ohtlik olukord</u> : EM-stiletti kasutatakse osutusseadmena ja see sisestatakse patsiendi ajusse.	< 0,001%
<u>Oht</u> : teravad servad. <u>Kahju</u> : kasutaja löikab või torkab ennast kasutatava EM-stileti teravate servadega. <u>Ohtlik olukord</u> : kasutaja hoiab paigaldamise, kliinilise protseduuri ja demonteerimise ajal EM-stiletti oma käes.	< 0,001%

# OHUTUSE JA KLIINILISE TOIMIVUSE KOKKUVÖTE



Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

Risk (kahju ja ohtlik olukord)	Töenäosus pärast meetmete võtmist
<p><u>Oht</u>: elekter.  <u>Kahju</u>: elektrilööök võib põhjustada patsiendi või kasutaja surma.  <u>Ohtlik olukord</u>: EM-stilett on ühendatud EM-baasjaamaga ja seda kasutatakse ettenähtud viisil. EM-stileti ots või komponent on otseses kontaktis patsiendi ja kasutajaga. Instrumendis kasutatav kõrgepinge: üksikrike.</p>	< 0,001%
<p><u>Oht</u>: põletus.  <u>Kahju</u>: kriitilise tähtsusega aju struktuuride kahjustamine.  <u>Ohtlik olukord</u>: EM-stilett sisestatakse patsiendi ajusse või kasutaja hoiab stiletti. EM-stileti ots ja muud komponendid on liiga kuumad.</p>	< 0,001%
<p><u>Oht</u>: kasutatakse vale materjali.  <u>Kahju</u>: tsütotoksiline reaktsioon, sensitisatsioon, ärritus ja nahasisene reaktsioon või süsteemne äge toksilisus.  <u>Ohtlik olukord</u>: patsiendiga otseselt kokkupuutuvate EM-stileti komponentide materjalide leostuvad või ekstraheeritavad ained on sihtotstarbelisel kasutamisel mitte-bioühilduvad.</p>	≥ 0,001% ja < 0,1%
<p><u>Oht</u>: kahjustatud toode.  <u>Kahju</u>: patsiendi vigastus seadme rikete tõttu.  <u>Ohtlik olukord</u>: seade on kahjustatud või selle ettenähtud toimivus on halvenenud steriliseerimisprotsessi, transpordi või kõlblikkusaja möödumise tõttu.</p>	≥ 0,001% ja < 0,1%
<p><u>Oht</u>: seadme saastumine.  <u>Kahju</u>: patsiendi infektsioon või põletik.  <u>Ohtlik olukord</u>: seade on saastunud ja pole steriilne.</p>	≥ 0,001% ja < 0,1%
<p><u>Oht</u>: etüleenoksiid.  <u>Kahju</u>: tsütotoksiline reaktsioon, sensitisatsioon, ärritus ja nahasisene reaktsioon.  <u>Ohtlik olukord</u>: pärast etüleenoksiidiga steriliseerimist jäävad etüleenoksiidi jäägid mürgises kontsentratsioonis seadmesse või steriilsesse pakendisse.</p>	< 0,001%
<p><u>Oht</u>: endotoksiinid.  <u>Kahju</u>: pürogeenne reaktsioon.  <u>Ohtlik olukord</u>: EM-stiletil olevad endotoksiinid puutuvad kasutamise ajal kokku patsiendi ajuga.</p>	≥ 0,001% ja < 0,1%
<p><u>Oht</u>: prioonid.  <u>Kahju</u>: prioonhaigused.  <u>Ohtlik olukord</u>: EM-stilett on saastatud prioonidega.</p>	< 0,001%
<p><u>Oht</u>: mehaaniline jõud.  <u>Kahju</u>: põletikuline nakkus.  <u>Ohtlik olukord</u>: EM-stilett sisestatakse patsiendi ajusse. Mõni komponent on lahti ja tuleb eraldi eemaldada. Mõni väike element jääb patsiendi ajusse.</p>	≥ 0,001% ja < 0,1%
<p><u>Oht</u>: valesti paigaldatud kateeter.  <u>Kahju</u>: kriitilise tähtsusega struktuuride kahjustamine.  <u>Ohtlik olukord</u>: kateeter on paigaldatud liiga kõrgele või liiga sügavale, kuna kateetri ots ei ole joondatud EM-stileti otsaga. Kateetri distaalne osa ei jõua ettenähtud asendisse.</p>	≥ 0,001% ja < 0,1%
<p><u>Oht</u>: valesti paigaldatud kateeter.  <u>Kahju</u>: ebaefektiivne ravi.  <u>Ohtlik olukord</u>: kateeter on paigutatud väljapoole vatsakest (pole ettenähtud kohas). Seljaajuvedelikku ei saa dreenida.</p>	≥ 0,1% ja < 1%
<p><u>Oht</u>: ebatäpne jälgimine.  <u>Kahju</u>: kriitilise tähtsusega struktuuride kahjustamine.  <u>Ohtlik olukord</u>: EM-stileti jälgimine pole täpne. EM-stilett on paigutatud ettenähtud asukohast erinevasse asukohta.</p>	≥ 0,001% ja < 0,1%



Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

Risk (kahju ja ohtlik olukord)	Tõenäosus pärast meetmete võtmist
<p><u>Oht</u>: prognoositav väärkasutus. <u>Kahju</u>: kriitilise tähtsusega struktuuride kahjustamine. <u>Ohtlik olukord</u>: EM-stilett ei tööta õigesti, sest seda ei kasutata ettenähtud viisil. Jälgimistäpsus ja mehaaniline stabiilsus on halvem.</p>	< 0,001%
<p><u>Oht</u>: prognoositav väärkasutus. <u>Kahju</u>: patsiendi või kasutaja infektsioon või patsiendi vigastus seadme rikke tõttu. <u>Ohtlik olukord</u>: - Pakend ei võimalda seadet steriilselt käsitseda. - Seadet töödeldakse ja kasutatakse korduvalt ning seetõttu ei ole steriilsus või ettenähtud toimivus enam tagatud. - Seade kõrvaldatakse valesi.</p>	≥ 0,001% ja < 0,1%

## 4 KLIINILISE HINDAMISE JA TURUSTAMISJÄRGSE KLIINILISE JÄRELKONTROLI KOKKUVÖTE (PMCF)

Meditsiiniseadmete määruse avaldamise ajaks oli ühekordselt kasutatav EM-stilett olnud turul edukalt peaaegu 5 aastat. Lisaks eelkliinilistele andmetele põhineb ühekordselt kasutatava EM-stileti kliiniline hindamine turustamisjärgse kliinilise järelkontrolli (PMCF) uuringu kliinilistel andmetel, turustamisjärgse järelevalve andmetel, k.a toote ja süsteemi tasandil teatatud juhtumite ning tootekaebuste hindamisel ja käimasoleva PMCF-i uuringu andmetel (uuring algas, kui seade meditsiiniseadmete direktiivi alusel turule lasti).

### 4.1 ANDMED KLIINILISTEST UURINGUTEST

#### Turustamisjärgse kliinilise järelkontrolli prospektiivne uuring

Praeguseni uuritud patsientide populatsioon hõlmab 9 patsienti: eri vanustes mees- ja naissoost täiskasvanud isikuid. Intrakraniaalse kateetri paigaldamise meditsiiniline näidustus oli ükskõik millest tingitud vesipea või suurenenud intrakraniaalne rõhk. Kasutati silikoonkateetreid, mille siseläbimõõt oli vahemikus 1,3–1,5 mm, mis olid sobilikud ühekordselt kasutatava EM-stiletiga kasutamiseks. Täiendavaks kujutisehõiveks kasutati MRT-d, et kontrollida kõigi kateetrite õiget paigaldamist. Kateetri paigaldamise täpsust hinnati süsteemiga, mille on välja töötanud Hayhurst et al., 2010. Kõik 9 raviprotseduuri olid edukad, 7-le kateetri paigaldamisele anti hinnang 1 ja 2-le anti hinnang 2. Kuna vähemalt 74% kateetri paigaldamistest sai hinnangu 1, siis saab ühekordselt kasutatava EM-stileti navigeerimise täpsusele anda hinnangu „edukas” (77,8%). Ilmnes 2 kõrvalnähtu, aga need ei olnud või ei olnud tõenäoliselt seotud ühekordselt kasutatava EM-stiletiga. Uuring on registreeritud Hollandis komitee Central Committee on Research Involving Human Subjects (ccmo) juures ja selle registreerimisnumber on NL76660.078.21.

### 4.2 MUUD KLIINILISED ANDMED

#### Turustamisjärgse järelevalve andmed, k.a toote ja süsteemi tasandil teatatud juhtumite ning tootekaebuste hindamine

**Brainlabi CID otsingu kokkuvõte.** Ükski kaebustest ei viidanud toote, bioühilduvuse või toote kasutamise süstemaatilisele veale ega kujutanud riski patsiendile või kasutajale. Need ei tingi olemasoleva riskianalüüsi uuendamist, sest asjakohased meetmed on juba paigas. Ei edastatud ühtegi parandus- ja ennetusmeetet (CAPA), valdkonna ohutuse teadet või parandustoimingut. Ühelgi ühekordselt kasutatava EM-stileti kaebusel ei ole algpõhjust, mis oleks otseselt seotud ühekordselt kasutatava EM-stiletiga (need on seotud tarkvara instrumendi rakendusega). Seega ei viita need ühekordselt kasutatava EM-stileti toote või kliinilise kasutuse või bioühilduvuse süstemaatilisele veale.

Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

**Maude'i otsingu kokkuvõte.** Ei leitud ühtegi juhtumit, mis oleks otseselt seotud Brainlabi ühekordselt kasutatava EM-stileti kasutamisega. Leiti 19 kirjet sarnase seadme Medtronic AxiEM Stylet kohta, mis olid seotud seadme Medtronic AxiEM Stylet ebatäpsuse või mittetoimimisega (jälgimisfunktsioon lakkas protseduuri ajal töötamast või stilett oli haava retraktori lähedal ning tekkisid moonutused või ei tuvastanud Medtronicu navigatsioonisüsteem stiletti üldse). Ebatäpsusega seotud juhtumite puhul avastas kasutaja ebatäpsuse ega teatatud patsiendi raskest vigastamisest või surmast, mis oleks otseselt seotud elektromagnetiliselt jälgitava stileti kasutamisega. Mittetoimiv stilett ei kahjustanud patsienti. Mõnel juhul teatati, et protseduur viibis vähem kui üks tund. Kuna sellised juhtumid, mis esinesid seadmega Medtronic AxiEM Stylet, võivad esineda ka ühekordselt kasutatava EM-stileti puhul, siis arvestati neid riskianalüüsis, aga neid ei loetud ühekordselt kasutatavale EM-stiletile kohalduvateks kliinilisteks andmeteks meditsiiniseadmete määruse artikli 61 piirangute osas.

**BfArM-i otsingu kokkuvõte.** Ei leitud ühtegi kirjet, mis kirjeldaks juhtumit, mis oli seotud ühekordselt kasutatava EM-stiletiga või selle puhul asjakohane.

**Süsteemi tasandi juhtumite otsing.** Süsteemi tasandi juhtumite otsing. Kui süsteemi tasandil tehti juhtumite otsing, kus kasutusjuhtumite märksõnadeks oli „Frameless Stereotaxy” (Raamita stereotaksia) ja „Cranial Resection” (Kraniaalne lõikus), ei tuvastatud ühtegi uut riski või kõrvalmõju ega ühtegi süstemaatilist probleemi. Ühtegi parandustoimingut ei algatatud. Ühtegi parandustoimingut ei algatatud.

Juhtumite otsingu järelendus. Ühekordselt kasutatava stileti tootmise ja toomisjärgse teabe hindamisel ei tuvastatud ühtegi uut riski, mis oleks seotud ühekordselt kasutatava EM-stileti kasutamisega ning mida ei oleks juba olemasolevas riskianalüüsis arvestatud. Samuti pole muudatuste tegemine vajalik seetõttu, et ülevaatuse põhjal oleks olemasolevale riskile määratud kõrgem hinnang, mistõttu see muutuks vastuvõetamatuks. Seega võib järeldada, et riskianalüüs on endiselt kehtiv ja seda pole vaja uuendada. Pole ühtegi viidet selle kohta, et ühekordselt kasutatava EM-stileti mehaanilised või elektrilised omadused ei oleks olnud ettenähtud kliinilise kasutuse korral asjakohased. Ühekordselt kasutatava EM-stileti kohta ei ole väljastatud ühtegi valdkonna ohutusteatist (FSN) ega valdkonna ohutuse parandusmeetet (FSCA). Ei teatatud ühestki kliinilisest negatiivsest mõjust. Seadme ohutus ja tõhusus on endiselt tagatud.

### **Värske surnukeha uuringute eelkliinilised andmed**

- Valideerimiskatse kava ja aruanne – transsfenoidaalne sekkumine (sisemine registreerimisnumber: 0000006295 ja 0000008204)
- Valideerimiskatse kava ja aruanne – kateetri šundi paigaldamine (sisemine registreerimisnumber: 0000006294 ja 0000008201)

Kaheksa transsfenoidaalset protseduuri (ühekordselt kasutatavat EM-stiletti kasutati ajuripatsi sisenemispunkti ettevalmistamisel kujutisega juhitud juhtseadisena) ja kaheksa ventrikulaarse kateetri paigaldamist demonstreerisid ühekordselt kasutatava EM-stileti ettenähtud kasutust. Kokku on tehtud 16 paigaldamist ja kõik need paigaldamised hinnati aktsepteeritavaks.

Süstemaatiline ülevaatus, mis hõlmas autorite Song and Jo (2021) kaasatud uuringutest saadud teabe kvalitatiivset sünteesi, hindas süstemaatilisest värskete külmutatud surnukehade (FFC) sobilikkust peamiselt kirurgide koolitamisel kasutamiseks, kuid uuris põhjalikult ka põhjuseid, miks värsked külmutatud surnukehad sobivad realistliku patsiendimudelina kasutamiseks ja nende abil saadud teave on kliinilised ülekantav. Värskete külmutatud surnukehade abil kogutud andmeid ja oskuseid sai suurel määral reaalsele patsientidele üle kanda muuhulgas seetõttu, et surnukehadel on realistlik tekstuur ning koe kvaliteet, nende abil saab jäljendada tegelikke operatsioone ja anatoomilised asukohad on täpsed.

Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

Värsked külmutatud surnukehad ei läbi palsameerimisprotsessi. Koe värvus on realistlik ja oma algsest seisundist minimaalselt muutunud (Hayashi et al. (2016)). Professorid teatasid, et sisselõike- ja dreenimisprotseduuridel oli koe elastsus ning tekstuur sarnane reaalse operatsioonide käigus kogetuga. Lisaks võib värsked külmutatud surnukehasid kasutada (ja neid kasutatakse) surnukehadega tehtud uuringuteks, mis hõlmavad koe struktuuride distantside täpset mõõtmist.

Värsked külmutatud surnukehasid kasutatakse praegu mitmel eesmärgil, sh kliinilised/meditsiinilised/kirurgilised koolitused, anatoomilised uuringud ja surnukehadega tehtud uuringud, k.a meditsiiniseadmete hindamine. Ehkki koe omadused on haptiliste omaduste, värvi ja opereeritavuse osas üldiselt väga realistlikud ning paremad palsameeritud surnukehade kudetest, tuleb siiski iga juhtumi puhul individuaalselt hinnata seda, mil määral saab uuringutulemusi toimivuse või ohutuse andmete osas reaalsele patsientidele üle kanda.

Selleks et hinnata intraventrikulaarsete kateetrite implanteerimise täpsust siis, kui protseduuri ajal kasutatakse ühekordselt kasutatavat EM-stiletti ja hinnata ühekordselt kasutatava EM-stileti sobilikkust osutusseadmena rakendamiseks, kasutati uuringus terveid värsked palsameerimata surnukehasid, et vältida liikvori lekkimist, aju kokkutõmbumist ning sellest tingitud aju kõvakesta irdumist ja subduraalsesse ruumi õhu sattumist. Mõlema surnukeha naha ja koe elastsus oli hästi säilinud ning võrreldav elava patsiendiga. Lisaks kui vaadati surnukehade operatsioonieelseid MRT-skanne, olid aju spetsiifilised anatoomilised piirkonnad hästi tuvastatavad ning mis veelgi tähtsam – seljaajuvedelik oli nähtav kõigis vatsakestes ja ekstraventrikulaarsetes seljaajuvedelike ruumides. Autorite Song and Jo (2021) süstemaatilise ülevaatus tulemusel saadud andmete põhjal võib järeldada, et anatoomilised proportsioonid ja distantsid, koe omadused ning opereeritavus on võrreldavad reaalse patsientidega. See on kooskõlas värskete surnukehadega tehtud MRT-uuringute andmetega, mis saadi värskete surnukehadega läbiviidud ühekordselt kasutatava EM-stileti uuringu käigus. Sel põhjusel saab neid eelkliiniliselt kogutud andmeid sisestatud kateetri täpse asukoha ning stileti täpse asukoha kohta ajuvatsakestes ja ajuripatsis, mis koguti surnukehadega tehtud katsete ajal sella turcica kaudu, lugeda toimivusparameetrite kliinilisteks tõenditeks.

## Turustamisjärgne uuring

Ühekordselt kasutatava EM-stileti abil tehtud protseduuride miinimumarvu saab hõlpsalt tuletada saadud vastuste põhjal: seda kasutati vähemalt 243 kirurgilises protseduuris. Kuid ülalimiiti on võimalik tuletada ainult müügiarvude alusel. Uuringus osalemise kuupäevaks oli uuringus osalevatele asutustele müüdnud kokku 1066 ühekordselt kasutatavat EM-stiletti. Seega kehtivad uuringus toodud väited suure tõenäosusega umbes 400 ühekordselt kasutatava EM-stileti kohta, mida kasutati kirurgilistes protseduurides. Kliendirühma saab lugeda esindavaks, sest see hõlmab kliente, kellel on erinev kogemustase ja kes kasutavad seadet erineva sagedusega. Uuring käsitleb kliinilise kasutusega seotud küsimusi. Seega on kliinilise ohutuse ja toimivusega seotud väited kinnitatud. Järgmises tabelis on toodud kumulatiivsed tulemused.

Ühekordselt kasutatava EM-stiletiga tehtud protseduurid	
< 10	24
10 ... 30	9
> 30	4
Protseduuri tüüp	
Šundi / EVD / Ommaya ruumi paigaldamine	161
Jälgimine tuumorite reseksiooni ajal	12
Jälgimine transsfenoidaalset lähenemist nõudva protseduuri ajal	8
Muu	(10)*

# OHUTUSE JA KLIINILISE TOIMIVUSE KOKKUVÖTE



Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

<b>Esinenud juhtumid, kõrvalnähud või tüsistused (Märkus. Ainult 2018. aasta ülevaatustsükkel)</b>	
Puudub	11
Juhtumist on juba teatatud	0
Juhtumist pole veel teatatud	0
Veritsus või vigastus või oluline anatoomiline struktuur	0
Muu	0
<b>Ilmnes seadme rike</b>	
Puudub, seade toimis alati ettenähtud viisil	28
Jälgimistäpsus polnud piisav	3
Magnetilised häired	0
Ühekordselt kasutatava EM-stileti juhtetraat, juhe või muu komponent purunes	0
Katkine steriilne barjäär, mis avastati enne steriilse pakendi avamist	0
Juhtetraat ei ühildunud kasutatud kateetriga	3
Muu	7**

Joonis 1. Turustamisjärgse uuringu tulemuste kokkuvõte (ülevaatustsükkel 2018–2021)

\* 10 klienti mainisid „muid“ protseduure, millest 8 jäid ettenähtud kasutuse raamesse. Kaks klienti kasutasid seadet endoskoopi kanali sees, et jälgida endoskoopi, mis ei põhjustanud probleeme ei jälgimise ega täpsusega. Selline kasutamine on mittesihtpärane kasutamine ja sellise kasutamise käigus esineda võivad ohud (ühekordselt kasutatava EM-stileti jälgimine pole täpne) on juba kaasatud olemasolevasse riskianalüüsi. Selline mittesihtpärane kasutamine ei tekita uusi riske. Kasutusjuhend sisaldab juba teavet ühekordselt kasutatava EM-stileti muusse metallinstrumenti sisestamise kohta.

\*\* Uuringus mainiti järgmiseid seadme rikkeid/ühildumatust.

- Ebapiisav täpsus ühel juhul, kui raviti piluja vatsakese sündroomi (slit ventricle syndrome) (šunt). Klient mainis, et täpsus oli tavaliselt piisav vatsakese dreeni paigaldamiseks. Kliendilt ei saadud üksikasjalikku teavet ja Brainlabi CID andmebaasist ei leitud selle juhtumi kohta kaebust.
- Ühe kirurgi ütluste kohaselt oli kateetri nurk „ebaõige“ (umbes 5%). Ka selle juhtumu puhul ei saadud kliendilt üksikasjalikku teavet ja Brainlabi CID andmebaasist ei leitud kaebust. Konto omanikku teavitati ja edasiseks uurimiseks esitati kaebus.
- Stereotaktilise raami või metallist retraktoritega seotud magnethäired (prognoositav ja teadaolev reaktsioon, mida on kirjeldatud kasutusjuhendi hoiatuses).
- Ühekordselt kasutatav EM-stilett ei töötanud pärast seda, kui see asetati magnetmatile (see on teadaolev probleem EM-instrumentidega, kui need puutuvad kokku magnetmaterjalidega).
- Ühekordselt kasutatav EM-stilett ei töötanud (teadaolev probleem, mida põhjustab navigeerimistarkvara mitte ühekordselt kasutatav EM-stilett).
- Ei ühildu kolmiknärvi neuralgia TEW-kanüüluga (kanüüli läbimõõt on ühekordselt kasutatava EM-stileti jaoks liiga suur, ühilduvad kanüüli läbimõõdud on toodud kasutusjuhendis).

Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

- Ei ühildu Codmani kateetriga, mida klient kasutab (stilett on liiga lühike).
- Ei ole seotud ühekordselt kasutatava EM-stiletiga, aga uuringus osalev kirurg mainis järgnevat: välja generaatori jälgimismaht on liiga väike, patsiendi hea aktsepteeritava registreerimise saavutamiseks oli probleeme.

Vastanud kliendid ei teatanud ühestki tüsistusest, juhtumist või kõrvalnähest, mis oli seotud ühekordselt kasutatava EM-stiletiga.

## 4.3 OHUTUSE JA TOIMIVUSE KOKKUVÖTE NING JÄRELDUS KASULIKKUSE/RISKI KOHTA

### 4.3.1 NÕUDED TOIMIVUSELE

Arvutipõhiste meditsiiniliste protseduuride kontekstis on objekti jälgimine peamine progressi võimaldav tehnoloogia. See võimaldab meditsiiniinstrumentide ja patsiendi anatoomia pidevat lokaliseerimist, mis on eeltingimuseks nahaalustes anatoomilistes struktuurides instrumendi juhtimiseks. Ainus laialdaselt saadaolev tehnika, mis võimaldab ilma otsenähtavusest tingitud piiranguteta väikeste objektide reaalsajalist jälgimist, on elektromagnetiline jälgimine (Franz et al., 2014).

EM-jälgimise üldiseid eeliseid on rakendatud Brainlabi navigatsioonisüsteemis Cranial EM, mida kasutatakse koos *ühekordselt kasutatava EM-stiletiga*. Kuna *ühekordselt kasutatav EM-stilett* võimaldab laiendada praegust näidustuste valikut, siis saab tänu sellele kasutada Brainlabi süsteemi Cranial EM nende täiendavate näidustuste korral väiksema ajainvesteeringuga.

Täpsemalt aitab *ühekordselt kasutatav EM-stilett* kirurgidel intrakraniaalseid kateetreid paigaldada ja tuvastada anatoomilisi struktuure, kui stiletti kasutatakse osutusseadmena. Tänu stileti kujutise abil juhtimisele saab kirurg töötada vähem invasiivselt ja kontrollida täpsemalt instrumendi otsa tegelikku asukohta.

Optiliselt navigeeritud *ühekordselt kasutatava stiletiga* võrreldes on *ühekordselt kasutatava EM-stileti* eeliseks see, et selle sensor asub stileti tipus, samas kui optiliselt navigeeritava stileti jälgimismarkerid asuvad proksimaalselt pideme osas või spetsiaalses maatriksis. Seega on navigeeritav *ühekordselt kasutatav EM-stilett* vähem vastuvõtlik selliste jälgimise ebatäpsuste suhtes, mis on seotud paindliku juhtetraadi paindumisega ja paindumise korral kuvatakse ikka otsa õige asukoht.

Stileti kujutisega juhtimise abil saab vältida kateetri kehva paigaldamise, mis võib potentsiaalselt vähendada kateetri obstruktsioonide ja kateetri/šundi korrigeerimise määra (Hayhurst et al., 2010; Jung & Kim, 2013), mis nõuaks täiendavaid operatsioone. Ommaya ruumi paigaldamise puhul vähendab parema täpsusega paigaldamine (võrreldes kateetri vabakäega paigaldamisega) riski, et kemoterapia lekitab koesse, mis võib olla toksiline.

Kuna elektromagnetilisel jälgimisel ei kasutata pea jäika fikseerimist, saavad täiendavad kohordid neuronavigatsiooni eeliseid kasutada (Azeem & Origitano, 2007). Raamita ja nõelteta süsteem muudab elektromagnetilise neuronavigatsiooni lihtsalt kasutatavaks ning pediaatriliste patsientide jaoks hästi sobivaks. Neurokirurgia pediaatriline populatsioon põhjustab teatud probleeme, mida ei esine täiskasvanud patsientide puhul. Lapsed taluvad halvemini pea jäika fikseerimist, mis on vajalik mitme juhtimissüsteemi puhul. Mayfieldi peaklambri kasutamine pole sobiv alla 2-aastaste laste puhul ja isegi üle 2-aastaste laste puhul on pea jäiga fikseerimisega seotud valu ja ulatuslikum anesteetikumide kasutamine on samuti probleemid, mida tuleb kaaluda. Sellised tegurid põhjustavad operatsiooniaja pikenedamist ja muudavad operatsiooni keerulisemaks (Clark et al., 2008). Seega kinnitab selliste pediaatriliste näidustuste korral elektromagnetiline navigeerimine tavaliste mittenavigeeritud protseduuridega võrreldes täiendavalt kliinilist kasu.

Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

Kliinilise toimivuse väiteid kinnitavad täiendavalt eelkliinilised ühilduvuskatsed kateetritega, surnukehaadega teostatud valideerimiskatsed ja in vitro kontrollkatsed, kasutatavuse katsed ning samuti turustamisjärgse järelevalve (PMS) ja turustamisjärgse kliinilise järelkontroll (PMCF) uuringud ning PMCF-i uuringu andmed.

Surnukehadega läbi viidud eelkliiniliste valideerimisuuringute käigus kinnitati ühekordselt kasutatava EM-stileti ettenähtud kasutust kahe esindava protseduuriga. EM-neuronavigatsiooni kasutati edukalt kaheksa ventrikulaarse kateetri paigaldamiseks (75% paigaldustest said hinnangu 1 ja 25% hinnangu 2) ning tehti kaheksa transsfenoidaalset protseduuri, kus ajuripatsisse sisenemiskoha ettevalmistamisel kasutati ühekordselt kasutatavat EM-stiletti kujutisega juhitud juhtseadisena. Autorite Song and Jo (2021) süstemaatilise ülevaatus tulemusel saadud andmete põhjal võib järeldada, et anatoomilised proportsioonid ja distantsid, koe omadused ning opereeritavus on võrreldavad reaalse patsientidega. Sel põhjusel saab neid eelkliiniliselt kogutud andmeid sisestatud kateetri täpse asukoha ning stileti täpse asukoha kohta ajuvatsakestes ja ajuripatsis, mis koguti surnukehadega tehtud katsete ajal sella turcica kaudu, lugeda toimivusparameetrite kliinilisteks tõenditeks.

Tõendamaks, et ühekordselt kasutatav EM-stilett vastab ettenähtud täpsusnõuetele, viidi läbi põhjalik in vitro kontrollkatse, kus kasutati mõõtefantoomi. Tõendati, et soovitud jälgimismahus oli täpsusnõue täidetud.

Süsteemi tasandil viidi ühekordselt kasutatava EM-stiletiga läbi in vitro jälgimistäpsuse ja moonutuste tuvastamise katse, kus võrdlusena kasutati seadet Medtronic AxiEM Stylet. Need katsed kinnitasid ühekordselt kasutatava EM-stileti jälgimistäpsust ja moonutuste tuvastamise toimivust ning need on käesoleva hindamise ajal endiselt kehtivad.

Teadaolevaid tõendatud mõõte ja koordinaatide mõõtmise seadet kasutades tehti fantoomiga täpsuse kontrollimise katsed, et kontrollida süsteemi Cranial EM tarkvara pakutavaid registreerimismeetodeid ja trajektoori juhtumise täpsust. Tulemused näitasid, et keskmine sihtmärgi viga oli alla 2,0 mm ja nurga viga polnud suurem kui 2°. eega toimivad süsteem ja ühekordselt kasutatav EM-stilett ettenähtud täpsusega.

PMCF-i uuringu aruanne sisaldab kliinilisi andmeid esindavate kliendirühmade kohta, mis on saadud umbes 400 ventrikulaarse kateetri paigaldamise ja neuronavigatsiooniga neuroloogiliste protseduuride ajal osutusseadmena kasutamise kohta alates sellest, kui toode turule lasti. Uuring kinnitab kliinilise ohutuse ja toimivuse kliinilisi väiteid.

EM-osutusseadmena kasutamisel on tõendite tase piisav, sest osutamiskatsiooni kasutatakse samuti kateetri sisestuspunkti asukoha kindlaks tegemisel ja risk on väga madal (vt PMS-i andmeid).

Ettenähtud mõõtetega kateetrite toimivust on kontrollitud, eriti selleks, et vältida šundi/kateetri otsa olulist nihkumist *ühekordselt kasutatava EM-stileti* eemaldamisel (seda on samuti arvestatud riskianalüüsis), et tagada kateetri paigaldamise põhinõude täitmine. Ühilduvate kateetrite mõõtmised on toodud asjakohaselt *ühekordselt kasutatava EM-stileti* kasutusjuhendis.

Lisaks on *ühekordselt kasutatava EM-stileti* kliinilist toimivust kasutatavuse osas tõendanud ka kogu navigatsioonisüsteemi Cranial EM (k.a stileti) kumulatiivne kasutatavuse hindamine, mis tehti lisaks formaalsetele hindamistoimingutele.

Asjaolu, et elektromagnetiliselt jälgitavaid instrumente võivad mõjutada metallesemad (nt metallist haavaretraktorid või muud metallelemendid jälgitava ala lähedal. Vt MAUDE-i ühte aruannet, kus kirjeldatakse seda probleemi seoses haava retraktori lähedal oleva seadmega Medtronic AxiEM Stylet) on arstidele hästi teada ning seda on mainitud ühekordselt kasutatava EM-stileti kasutusjuhendis. Lisaks mainis seda uuringule vastates üks Brainlabi klient, kes proovis näha,

# OHUTUSE JA KLIINILISE TOIMIVUSE KOKKUVÖTE



Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

mis juhtub siis, kui ühekordselt kasutatav EM-stilett satub patsiendi ajus oleva kuuli lähedale. Läbivaadatud kirjanduses nimetatakse seda efekti elektromagnetilise jälgimise puudusena, kuid elektromagnetilise jälgimise kasutamise seotud eelised on sellest kaalukamad.

Üks klient kirjutas turustamisjärgse uuringu vastuses, et „Ühekordselt kasutatavat stiletti on raske paigaldada ventrikulaarsesse kateetrisse (täiskasvanu GAV šunt) ja seda on eriti raske suruda läbi puurimisava suunaja. Kui stilett on sees, siis see toimib, aga pärast sihtkohta jõudmist on ühekordselt kasutatavat EM-stiletti jälle üsna keeruline tagasi tõmmata nii, et kateeter jääks paigale.” Teisest küljest kirjutas ta, et tehnoloogilisest vaatenurgast töötab ühekordselt kasutatav EM-stilett täiesti hästi. Seda teavitatud probleemi pole mainitud üheski CID andmebaasi juhtumis või kaebuses. Vastavalt ühekordselt kasutatava EM-stileti kasutusjuhendile (iga stiletiga kaasasolev teabeleht) ühilduvad ühekordselt kasutatava EM-stiletiga kateetrid, mille siseläbimõõt on 1,3–1,9 mm. Klient kasutas Miethke kateetrit, mille siseläbimõõt oli väiksem (1,2 mm) ja mis selgitab probleeme, millega ta kokku puutus.

Üldkokkuvõttes ei tuvastatud praeguse kliinilise hindamise käigus ühtegi uut või seni teadmata tuisust või riski, mis oleks seotud ühekordselt kasutatava EM-stileti kasutamisega. Ohtusid ja nende kliinilisi tagajärgi on iseloomustatud vastavalt arvatavale kahjule, mida need patsiendile põhjustaksid, ja esinemistõenäosusele. Riskimaandamise meetmed on rakendatud. Pärast riskimaandamise meetmete rakendamist on tehnilisest, bioloogilisest ja kliinilisest seisukohast jääkrisk hinnatava toote kliinilisel kasutamisel vastuvõetav. Üksikasjalikum teave on saadaval riskijuhtimise failis. Lisaks sellele on ettevaatusabinõud ja hoiatused toodud kasutusjuhendis.

Kõik 2018.–2021. aasta PMS-i tsüklite andmetest tuletatud tõendid näitavad, et ühekordselt kasutatava EM-stileti kliiniline kasutamine on ohutu ja tõhus ning esindab tehnika nüüdistaset.

2018. aastal alustati prospektiivse PMCF-i uuringuga, et uurida ühekordselt kasutatava EM-stileti kliinilist ohutust ja toimivust intrakraniaalse kateetri paigaldamisel meditsiiniliste näidustuse, ükskõik millest tingitud vesipea või intrakraniaalse rõhu suurenemise korral. Ühekordselt kasutatava EM-stileti käimasoleva PMCF-i uuringu esimesed raviprotseduurid olid edukad. Tulemused kinnitasid ühekordselt kasutatava EM-stileti ohutust ja tõhust ettenähtud kasutuse korral. Kuid võrdlus CEP-s kirjeldatud eesmärkidega tuvastas andmelünkasid ja seega on käimasolev PMCF-i uuring väga oluline selleks, et genereerida puudevaid kliinilisi andmeid. Toimivuskatsete tulemuste ja CEP eesmärkide võrdlemisel tuvastati järgmised andmelüngad. Jaotises Tabel 3 on loetletud patsiendipopulatsioonide ja kirurgiliste protseduuride erinevad kombinatsioonid ning toodud teave selle kohta, kas MDR-i nõuete osas on tegemist andmelüngaga.

Tabel 3 – patsiendipopulatsiooni ja kirurgiliste protseduuride erinevad kombinatsioonid kliinilise toimivuse katsete tegemisel ja andmelüngad MDR-i nõuete osas

Täiskasvanute ja laste kliinilised andmed	Kliiniline tõend	Kas on piisav?	PMS-i/PMCF-i toimingud
Intrakraniaalse kateetri paigaldamise andmed täiskasvanute puhul	4, 7, 8, 11	Ok	Siiski tuleb korraldada retrospektiivne uuring, et saada rohkem tõendeid järgmiseks PMS-i hindamiseks, sest patsientide liitumine prospektiivse PMCF-i uuringuga on oodastust aeglasem.
Anatoomiliste struktuuride jälgimise andmed täiskasvanute puhul (nt tuumorite reseksioon, koljupõhimiku kirurgia, transsfenoidaalne lähenemine)	7, 8	Andmelünk	PMS-i uuring seadme toimivuse kohta, kui seda kasutatakse osutusseadmena, k.a täpsus.

Täiskasvanute ja laste kliinilised andmed	Kliiniline tõend	Kas on piisav?	PMS-i/PMCF-i toimingud
Intrakraniaalse kateetri paigaldamise andmed laste puhul	7, 8	Andmelünk	Läbi tuleb viia retrospektiivne uuring, et koguda rohkem asjakohaseid kliinilisi andmeid.
Anatoomiliste struktuuride jälgimise andmed laste puhul (nt tuumorite reseksioon, koljupõhimiku kirurgia, transsfenoidaalne lähenemine)	–	Andmelünk	PMS-i uuring seadme toimivuse kohta, kui seda kasutatakse osutusseadmena, k.a täpsus ja kvantitatiivne teave läbiviidud pediatriliste protseduuride kohta.

Kliinilisest vaatenurgast on liiga vähe spetsiifilisi reaalse praktika käigus saadud kliinilisi andmeid pediatrilistel patsientidel kasutamise kohta ja seadme kasutamise kohta kirurgilistes protseduurides, kus läheneti koljupõhimiku tuumoritele, k.a transsfenoidaalne lähenemine (nii täiskasvanud kui ka pediatriliste patsientide puhul).

Seega peaks käimasolev/kavandatud PMCF-i uuring (prospektiivne ja retrospektiivne) ning spetsiaalne uuring keskenduma puuduvate andmete kogumisele, et kõrvaldada need andmelüngad.

## 4.3.2 OHUTUSNÕUDED

Brainlab on loonud riskijuhtimissüsteemi, mis kajastab üldiseid ohutus- ja toimivusnõudeid (GSPR) 2, 3, 4 ja 5 (meditsiiniseadmete määruse I lisa 1. peatükk), mis tähendab, et seadme välja töötamise ja kogu elutsükli jooksul tehakse riskijuhtimise toiminguid ning neid uuendatakse regulaarselt. See hõlmab ohtude, ohtlike olukordade ja vastavate riskide süstemaatilist tuvastamist, sh nende raskusastme ja tõenäosuse hindamist ning regulaarset uuendamist ja jääkriskide, üldise jääkriski ning võimalikult madala piirkonna riskide tuvastamist.

Brainlab on teinud hinnatava toote kohta põhjaliku riskianalüüsi. Seega on võimalikke riske käsitletud ja hinnatud. Ohtusid ja nende kliinilisi tagajärgi on riskianalüüsis iseloomustatud vastavalt väidetavale kahjule, mida need patsiendile põhjustavad, ning esinemistõenäosusele. Riskimaandamise meetmed on rakendatud. Üksikasjalikum teave on saadava riskijuhtimise failis, mis on osa tehnilisest dokumentatsioonist. Pärast riskimaandamise meetmete rakendamist on tehnilisest, bioloogilisest ja kliinilisest seisukohast jääkrisk hinnatava toote kliinilisel kasutamisel vastuvõetav. Lisaks on kasutusjuhendites üksikasjalikult kirjeldatud hoiatusi, ettevaatusabinõusid, kõrvaltoimeid, kõrvalnähte ja vastunäidustusi.

Hinnatava seadme kasutatavuse kontrollimiseks katsetas Brainlab AG formatiivselt *ühekordselt kasutatavat EM-stiletti* ja pakendit ning hindas kumulatiivselt kogu navigatsioonisüsteemi Cranial EM (k.a stileti) kasutatavust. Seadme ja selle kasutusjuhendi sobilikkust valideeriti vastavalt standardile EN 62366. *Ühekordselt kasutatav EM-stilett* oli kaasatud ka navigatsioonisüsteemi Cranial EM formatiivsesse ja kumulatiivsesse kasutatavuse hindamisse. Hindamise viisid läbi kogenud neurokirurgid. Kõik katsed näitasid, et kasutusstsenaariumit saab edukalt läbi viia. Ükski objektiivne ega subjektiivne hinnang, k.a intervjuud, ei viidanud ühelegi kasutatavusega seotud probleemile.

Ühekordselt kasutatava EM-stileti puhul analüüsiti kasutajaga seotud riske. Kasutajaga seotud riskid on seotud kateetri sisestamise protseduuriga. Stiletist olenemata (navigeeritud või standardne stilett, mis tarnitakse koos kateetritega) on võimalik, et stileti ots pole joondatud kateetri otsaga. Protseuur, kus kateeter paigaldatakse stiletile ainult *in situ* ja seejärel hoitakse sisestamise ning eemaldamise ajal nii kateetrit kui ka stiletti, on kõigi ventrikulaarsete kateetrite puhul tehnika nüüdistase. *Ühekordselt kasutatava EM-stileti* käsitlemine ja protseuur ei ole uudne. Seega ei tekita riske *ühekordselt*



Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

*kasutatav EM-stilett.* Arvestades Brainlabi optilise stileti ja konkurentide toodete kasutuskogemusi on kasutajad nendest üldistest riskidest teadlikud.

Selleks et leevendada kasutajaga seotud riski, et *ühekordselt kasutatavat EM-stiletti* kasutatakse vastunäidustatud viisil korduvalt, viitavad pakendi märgistus ja samuti kahekordse kleepkinnitusega kott (steriilselt tarnitud ühekordselt kasutatavate toodete standardpakend) ja samuti toote tüüp sellele, et instrumenti ei tohi korduvalt kasutada. Lisaks lubab *ühekordselt kasutatavasse EM-stiletti* integreeritud elektrooniline loendur kasutada instrumenti ainult ühe ravikorra ajal. Navigeerimine ei toimi, kui kasutaja proovib instrumenti korduvalt kasutada või kasutada seda teise ravikorra ajal. Teine kasutajaga seotud risk on see, et *ühekordselt kasutatav EM-stilett* muutub ebasteriilseks pakendi avamise ajal. *Ühekordselt kasutatava EM-stileti* pakendit hinnati disaini ülevaastustel ja kohtumistel operatsiooniõdedega. Mõlemat pakendit (kahekordse kleepkinnitusega kott ja üksikpakend/jaotuskarp) on levinud steriilselt tarnitavate meditsiinitorude pakendid. Kasutajad teavad, et steriilse tootega karbi avamiseks ei tohi kasutada teravaid tööriistu ning teavad samuti, kuidas avada kahekordse kleepkinnitusega kotte. Kokkuvõtlikult on kõik *ühekordselt kasutatava EM-stileti* kasutajaga seotud riskid ühekordselt kasutatavate steriilsete toodete ja muude sageli koos ventrikulaarsete kateetritega kasutatavate stilettide puhul tehnika nüüdistasemel. *Ühekordselt kasutatava EM-stiletiga* pole seotud ühtegi kasutamise seotud riski, mida poleks arvestatud ja riskid on asjakohaselt maandatud.

Ühekordselt kasutatava EM-stileti ohutusparameetrid ja ettenähtud kasutus ei nõua spetsiaalset koolitust. Stileti kasutamine kateetri/šundi paigaldamisel on tuntud protseduur, sest see on neurokirurgia õppe osa. Iga kateeter paigaldatakse stileti abil. Seega pole vajalik erikoolitus kateetri/šundi paigaldamiseks, sest meetod ventrikulaarse kateetri paigaldamiseks mITTenavigeeritud või navigeeritud ühekordselt kasutatava stiletiga on ühesugune. Hinnatava seadme ettenähtud protseduuriks kasutamisel on konkreetseks erinevuseks see, et kateetri ajusse sisestamisel kasutatakse navigatsioonisüsteemi. Seda arvestades on hinnatava seadme eduka kasutamise põhiteguriks see, et kasutaja mõistaks, kuidas kasutada navigatsioonisüsteemi koos integreeritud instrumentidega. Seda koolitust pakutakse kranialse EM-i navigatsioonisüsteemi koolituse raames, sh selgitatakse navigeerimise, registreerimise ja instrumendi integreerimise põhimõtteid. Täiendav teave on saadaval samuti vastavas kasutusjuhendis. Seega ei peeta ühekordselt kasutatava EM-stileti puhul vajalikuks pakkuda seadme ohutuks kasutamiseks seadmespetsiifilist koolitust.

Kliendid ei teatanud ühestki seadmega seotud tüsistusest, juhtumist või kõrvalnähest. Pole tuvastatud ühtegi probleemi ja/või kriitilist ohutuse juhtumit, millest oleks teatatud välisele ametiasutusele. Lisaks ei näita tehnika nüüdistaseme, Brainlabi CID ja kõrvalnähtude andmebaaside saadaolevad andmed ühtegi uut või teadmata tüsistust või riski, mis seaks kahtluse alla hinnatava seadme ohutuse ja toimivuse.

Hinnatava seadme kliinilised andmed näitavad selgelt, et ventrikulaarse kateetri paigaldamisel ja neuronavigatsiooniga neuroloogiliste protseduuride ajal osutusseadmena kasutamisel on hinnatava seadme ohutus vastuvõetaval tasemel. Elektromagnetiliselt navigeeritud šundi kateetri paigaldamine parandab kateetri paigutuse kvaliteeti ja välistab vale paigaldamise, vähendades seega šunteerimiste ebaõnnestumise määra (Hayhurst et al., 2010), seda mitte ainult pilujate vatsakeste puhul, vaid ka tavalise vatsakese suurusega šunteerimise operatsioonide puhul nii, nagu on kirjeldanud (Jung et al., 2013). Nii (Clark et al., 2008) kui ka (Azeem & Origitano, 2007) tuvastasid mõlemad oma uuringutes ühe nakkusjuhtumi. Vastavad nakkusmäärad 4,4% ja 3,2% on võrreldavad tehnika nüüdistaseme määradega.

Tehnika nüüdistasemele tuginevad teadmised tavapärase tüsistuste määra kohta on lähtepunktiks, mille alusel hinnatakse tüsistuste määra ühekordselt kasutatava EM-stileti abil tehtavate kirurgiliste protseduuride puhul. SOTA andmete põhjal on elektromagnetilise navigatsiooniga operatsioonide puhul keskmine tüsistuste määr 11%, seejures ilmnisid need tüsistused šundi paigaldamise käigus ega ole tingimata seotud just ühekordselt kasutatava EM-stiletiga. Seega jäävad PMCF-i uuringu ja käimasoleva PMCF-i uuringu tulemused oodatud vahemikku, kus pole ühtegi tüsistust, mille algpõhjuseks oleks olnud ühekordselt kasutatav EM-stilett.

Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

PMCF-i uuringu käigus saadi tagasisidet seadme umbes 400 kliinilise kasutuse kohta ja käimasolevas PMCF-i uuringus oleme saanud teavet praeguseks hetkeks edukaks tunnistatud 9 kliinilise kasutuse kohta, mis tõendab, et möödunud aastatel on hinnatava seadme kliiniline kasutamine olnud edukas. Nende andmete kohaselt on ühekordselt kasutatava EM-stileti kasutamine ohutu meditsiiniline kasutus, mis pakub ventrikulaarse kateetri paigaldamisel ja neuronavigatsioonil suurt täpsust.

Pärast ühekordselt kasutatava EM-stileti tootmise ja tootmisjärgse teabe hindamist ei suudetud tuvastada ühtegi viidet toote või toote kasutamise süstemaatilise vea kohta. Pole ühtegi riski, mida poleks arvestatud, või olemasolevat riski, millele tuleks anda kõrgem hinnang, mille tõttu tuleks riskianalüüsi uuendada või mille tulemusel oleks riskid vastuvõetamatud. Ei leitud teavet, mille põhjal võiks järeldada, et rakendada tuleks selliseid parandus- või ennetusmeetmeid, mida pole juba Brainlabi CAPA protsessis käsitletud. Seadme kliinilise kasutuse ohutus on endiselt tagatud. Turustamisjärgse uuringu käigus teatatud seadmerikkeid on juba olemasolevas riskianalüüsis arvestatud.

Hinnataval tootel pole spetsiaalseid disainielemente, mis kujutaks spetsiifilist ohutusega seotud probleemi. Juhtetraat on seadme ainus osa, mida kasutatakse invasiivselt ja mis on patsiendiga otseses kontaktis ning see on valmistatud roostevabast terasest (1.4301), mis on teadaolev bioühilduv materjal. Lisaks sellele on juhtetraadil kohekahjustuste vähendamiseks atraumaatiline ots (puuduvad teravad servad). Teostatud bioloogiline hindamine hõlmab standardite ISO 10993-1 ja ISO 14971 hetkel kehtivate versioonide nõudeid seadmetele, mille kokkupuuteaeg patsiendiga on piiratud ( $\leq 24$  h). Seega on ohutuse kohta tehtud kliinilised väited kinnitatud.

Praeguse kliinilise hindamise käigus ei tuvastatud ühtegi uut või seni teadmata tüsistust või riski, mis oleks seotud *ühekordselt kasutatava EM-stileti* kasutamisega.

### 4.3.3 KÕRVALTOIMETE VASTUVÕETAVUSE NÕUE

Kliinilise kasutuse käigus on süsteemi Cranial EM kasutamisega seotud üldised kõrvaltoimed mõõduka raskusastmega. Nende hulka kuuluvad teatud juhtudel pikendatud sekkumisaeg, mis tuleneb lisaajast, mis kulub seadistamisele ja patsiendi registreerimisele. Need võimalikud kõrvaltoimed pole seotud konkreetselt *ühekordselt kasutatava EM-stiletiga*. Pole ühtegi teadaolevat vastunäidustust või kõrvaltoimet, mis ilmneks ühekordselt kasutatava EM-stileti kasutamisel.

Meetodid selleks, kuidas minimeerida väga tundliku ja eelkalibreeritud *ühekordselt kasutatava EM-stileti* magnetväljas moondumise riski, mida põhjustavad teiste seadmete metallosad või magnetväljad, on toodud seadmete kasutusjuhendites. Lisaks sisaldab kasutusjuhend üksikasjalikke korraldusi arstidele kõigi nimetatud hoiatuste jälgimiseks ja võimalike riskide minimeerimiseks.

Tehtud juhtumite otsingu käigus ei leitud ühtegi juhtumit, mis puudutaks otseselt ühekordselt kasutatava EM-stiletiga seotud kõrvaltoimeid. Võib öelda, et kõrvaltoimete jääkriskid on endiselt vastuvõetavad.

Lisaks ei teatatud ühestki tüsistusest, juhtumist või kõrvalnähest PMCF-i uuringu käigus, kus saadi tagasisidet seadme umbes 400 kliinilise kasutuse kohta, ja käimasolevas PMCF-i uuringus, kus on praeguseks antud teavet 9 kliinilise kasutuse kohta.

Seega võib öelda, et järelejäänud kõrvaltoimed on vastuvõetavad.

## 4.3.4 VASTUVÕETAVA KASU-RISKI SUHTE NÕUE

Elektromagnetiliselt jälgitava juhtetraadi kasutamist ventrikulaarse kateetri paigaldamisel intrakraniaalse hüpertensiooni ravimiseks ja neuroloogiliste patoloogiate asukohta tuvastamisel, kui seda kasutatakse osutusseadmena koos EM neuronavigatsiooni süsteemiga, on dokumenteeritud mitmes kliinilises uuringus. Elektromagnetiliselt jälgitavaid juhtetraate kasutatakse sageli täiskasvanud ja pediatrilistel patsientidel ning seda loetakse tehnika nüüdistasemeks.

Kateetri paigaldamisel pakuvad neuronavigatsiooni süsteemid üldiselt suuremat täpsust kui vabakäega paigaldamine. Võrreldes optilise jälgimissüsteemiga, mis on kõige levinum alternatiivne neuronavigatsiooni süsteem, siis pakub elektromagnetilise jälgimisega neuronavigatsioon teatud täiendavaid eeliseid. Nende hulka kuuluvad järgmised eelised: puuduvad otsenähtavuse probleemid, kasutatakse mitteinvasiivset DRF-i, pole vajadust pea jäigaks fikseerimiseks, täpsus paraneb ja EM-süsteemiga kasutatakse spetsiifilisi sonde, mis on loodud sobituma ventrikulaarsete kateetritega ning tänu sellele ei muutu sisuliselt kateetri kaal ja tunnetus, mis erineb oluliselt mahukatest kohandatud süsteemidest, mida kasutatakse optilise navigeerimise korral (Clark et al., 2008). Otsa jälgimisega navigatsioon parandab täpsust ja stilet võib olla paindlik, sest sensor asub ots distaalses tipus. Otsa pole vaja kalibreerida, sest instrument on eelkalibreeritud.

Alates sellest, kui ühekordselt kasutatav EM-stilet 2017. aastal esimest korda turule lasti, pole *ühekordselt kasutatud EM-stileti* puhul teatatud ühestki raskest kõrvalnähest ja *ühekordselt kasutatava EM-stileti* kasutamisega seotud jääkriskid on vähese kliinilise tähtsusega.

Lisaks näitavad surnukehadega tehtatud katsete abil saadud tõendid, PMCF-i uuring ja PMCF-i kliiniline uuring, et *ühekordselt kasutatavat EM-stiletti* kasutatakse edukalt eelkalibreeritud ja kujutisega juhtimise tööriistana intrakraniaalsete kateetrite täpseks paigaldamiseks ning osutusseadmena. Patsiendipopulatsiooni osas pole ühtegi tõendit, et ettenähtud vanuserühmadel oleks erinevad ohutusprofiilid. Pole tuvastatud ühtegi riski, mis oleks seotud spetsiifiliselt mõne vanuserühmaga, nt pediatriliste patsientidega.

Ühekordselt kasutatava EM-stileti kasutamisest saadava kasu-riski suhet loetakse positiivseks, kui vastutav arst saab pakkuda patsiendile vähemalt mõõduka kasu. Seda saab eriti eeldada patsientide puhul, kellel on vesipea, kõrge intrakraniaalne rõhk, kellele tehakse tsüsti aspireerimine või kellel on muu neuroloogiline patoloogia, mille puhul oleks abi täpsest lokaliseerimisest, kasutades *ühekordselt kasutatavat EM-stiletti*.

## 4.4 PLANEERITUD VÕI KÄIMASOLEV TURUSTAMISJÄRGNE KLIINILINE JÄRELKONTROLL

Turustamisjärgse järelevalve toimingud ja turustamisjärgne kliiniline järelkontroll on planeeritud nii, nagu on dokumenteeritud turustamisjärgse järelevalve (PMS) kavas ja turustamisjärgse kliinilise järelkontroll (PMCF) kavas.

### PMS

Iga-aastase süstemaatilise ülevaatuse PMS-i toimingute eesmärgiks on kinnitada seadme kliinilist toimivust ja ohutust, kui see puutub kokku suurema patsiendipopulatsiooni ning suurema hulga kliiniliste kasutajatega, hinnata pärast riskimaandamist järelejäänud riskide olulisust ja vastuvõetavust ning tuvastada esilekerkivaid riske, nt vähetõenäoliseid riske, faktiliste tõendite alusel. Selles kliinilises hindamises toodud ja kirjeldatud väiteid kliinilise toimivuse ning ohutuse kohta kinnitatakse PMS-i andmete kogumisega.

Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

## PMCF

PMCF-i uuringu eesmärk on hinnata *ühekordselt kasutatava EM-stileti* kasutamist juhtstiletina ventrikulaarse kateetri paigaldamisel, et kinnitada seadme kliinilist toimivust ja ohutust, hinnates seda eelkõige sarnase seadme andmete põhjal, nii nagu see on määratletud MDD sertifikaatsiooniga ühekordselt kasutatava EM-stileti jaoks. Sel põhjusel analüüsitakse operatsiooniaegseid ja operatsioonijärgseid kujutiseandmete komplekte, et hinnata ventrikulaarse kateetri paigaldamise täpsust ning uurida tüsistuste määrasid. Ventrikulaarsete kateetrite paigaldamise täpsuse hindamiseks kasutakse autorite (Hayhurst et al., 2010) hindamissüsteemi.

Algselt pidi PMCF-i uuring algama 2018. aasta detsembris, üks aasta pärast seda, kui *ühekordselt kasutatav EM-stilett* esmakordset turule lasti. Kuid lepinguliste probleemide tõttu pidi Brainlab valitud uuringukeskust muutma. Uuringut viiakse läbi Hollandis Rotterdamis asuvas meditsiinikeskuses Erasmus MC. Kuna eetikakomitee läbivaatustsüklid on pikad ja ülemaailmse COVID-19 pandeemia ajal kehtisid piirangud, siis viibis eetikakomitee heakskiidu saamine. Kliiniline uuring algas 2022. aasta alguses. Uuring on registreeritud Hollandis komitee Central Committee on Research Involving Human Subjects (ccmo) juures ja selle registreerimisnumber on NL76660.078.21.

Ühekordselt kasutatava EM-stileti käimasoleva PMCF-i uuringu esimesed raviprotseduurid olid edukad. Tulemused kinnitasid ühekordselt kasutatava EM-stileti ohutust ja tõhust ettenähtud kasutuse korral. Kuid nagu on märgitud peatükis 4.3.1, on saadaval liiga vähe spetsiifilisi reaalse praktika käigus kogutud kliinilisi andmeid pediatrilistel patsientidel kasutamise kohta ja seadme kasutamise kohta kirurgilistes protseduurides, kus läheneti koljupõhimiku tuumoritele, k.a transsfenoidaalne lähenemine (nii täiskasvanud kui ka pediatriliste patsientide puhul). Seega:

- Täiendatakse turustamisjärgset uuringut küsimustega seadme toimivuse kohta, kui seda kasutati osutusseadmena (sh täpsuse kohta), ning küsimustega tehtud pediatriliste protseduuride kvantitatiivse teabe kohta.
- Käimasolev prospektiivne PMCF-i uuring peaks keskenduma nendele andmetele ja pakkuma rohkem kliinilisi tõendeid. PMCF-i läbiviiva haigla kohaselt lisatakse järgmise aasta jooksul uuringusse tõenäoliselt 5–10 pediatrilist juhtumit.
- Ülaltoodud teabe põhjal on kateetri sisestamise näidustuste kohta vaja rohkem reaalsele praktikale põhinevaid kliinilisi tõendeid. Seetõttu viiakse läbi täiendav retrospektiivne PMCF-i uuring „Kateetri paigaldamine”, mis hindab retrospektiivselt intrakraniaalse kateetri paigaldamist, kui kasutatakse ühekordselt kasutatavat EM-stiletti ning võrdleb seda vabakäe meetodiga täiskasvanud ja pediatrilises populatsioonis. Analüüsi retrospektiivse olemuse tõttu on esmaseks tulemusnäitajaks, mis kajastab ühekordselt kasutatava EM-stiletiga kateetri paigaldamise täpsust, proksimaalne korrigeerimisprotseduuride määr 7 päeva jooksul pärast operatsiooni. See parameeter, kui seda hinnatakse hoolikalt korrigeerimise põhjuslikku seose kinnitamiseks (s.t korrigeerimise põhjuseks peab olema sisestamine, mitte sekundaarne kateetri nihkumine või ummistumine vms), on seadme jaoks oluline toimeparameeter. Uuringuplaan on ülevaatuse faasis ja seda vaatab üle Hollandis Rotterdamis asuva meditsiinikeskuse Erasmus University Medical Center eetikakomitee ning uuring algab niipea, kui eetikakomitee on sellele heakskiidu andnud.

## 5 VÕIMALIKUD DIAGNOSTIKA- VÕI RAVIALTERNATIIVID

Muud ventrikulaarse kateetri paigaldamiseks saada olevad alternatiivsed meditsiinilised valikud on vabakäetehnika, ultraheliga juhitud paigaldamine, fluoroskoopiaga juhitud paigaldamine, endoskoopilise toega paigaldamine, nutitelefoniga juhitud paigaldamine, robotjuhitud paigaldamine ja optiliselt navigeeritud paigaldamine.

Kirurgilised protseduurid on seotud kliiniliste näidustustega, kus ventrikulaarset kateetrit kasutatakse EVD, ventrikuloperitoneaalse (VP) / -atriaalse (VA) šundi või ventrikulaarse ligipääsu seadme (VAD, reservuaar) jaoks. Kõige sagedasem kliiniline näidustus on vesipea ravi ja intrakraniaalse

Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

rõhu (ICP) haldamine. Lisaks on ventrikulaarsed kateetrid näidustatud tsüsti aspireerimiseks. Üldiselt on ventrikulaarse kateetri paigaldamise kliinilised sümptomid ja näidustused sarnased kõigi patsiendipopulatsioonide puhul, alustades vastsündinutest ja lõpetades täiskasvanutega. Pole ühtegi erinõuet või riski, mis oleks seotud konkreetse vanuserühmaga.

Võib järeldada, et konkreetse meditsiinilise valiku sobilikkus oleneb eelkõige kateetri paigaldamise sihtkohast ja sellega seotud täpsuse nõudest. Muud olulised tegurid on järgmised: kas pea tuleb fikseerida, kas on vaja otsest tagasisidet õige trajektoori / kateetri otsa kohta, kui suur peab olema puurimisava, kas operatsiooni kestus pikeneb täiendava seadistamise või registreerimisaja tõttu, süsteemi tundlikkus (nt magnetvälja moonutused).

Väikeste vatsakestega vastsündinud ja noored pediaatrilised patsiendid või pilujate vatsakestega patsiendid või ükskõik millise anatoomilise kõrvalekaldega patsiendid muudavad ventrikulaarse kateetri vabakäega sisestamise keeruliseks. Just selliste väljakutset pakkuvate keeruliste kliiniliste tingimuste puhul on lisavahendite või tippasemel tehniliste lahenduste (nt navigatsioonisüsteemide) kasutamine muutumas üha laialt levinumaks. Raamita neuronavigatsiooni on kasutanud mitu autorit, kes on leidnud, et tegemist on ohutu ja kasuliku võimalusega, mille abil on võimalik saavutada ventrikulaarse kateetri optimaalne paigaldamine (Kim et al. 2006; Gil et al. 2002) ning mis vähendab seega operatsioonijärgseid tüsistusi ning vajadust operatsiooni kordamiseks.

Kujutisega juhtimine võimaldab ventrikulaarse süsteemi kolmemõõtelist rekonstrueerimist ja reaalaajalist visualiseerimist, tuginedes operatsioonieelsetele KT- või MRT-kujutistele ning kuvades kateetri sisestamisel kolme tasandi vaateid. Operatsioonieelse plaanimise ajal saab määratleda täpsed sihtpunktid, nii et kasutaja saab valida ideaalse trajektoori, sisestuspunkti ja kateetri pikkuse ning reguleerida neid iga patsiendi puhul. Ventrikulaarse kateetri otsa võib paigaldada täpselt vaba liikvori ruumi eemale plexus choroideus'est või liiga lähedale endopendüümirakkude pinnale. Trajektoori plaanimine tagab samuti, et valitud trajektoor väldib sisestamisel kõiki vaskulaarseid struktuure, mis võiksid põhjustada tüsistusi. Lisaks tähendab navigatsioonisüsteemi kasutamine seda, et sisestuspunkti koht on paindlik ega sõltu tavapärastest anatoomilistest sisestuspunktidest. See võib olla kasulik sellisel juhul, kui tuleb vältida varasemat skalbi sisselõikekohta või lõikeava uuesti kasutamist ning kui koljuluu puudub kraniektomia tõttu. (Low et al. 2010)

Elektromagnetiliselt jälgitavate stiletide kasutamine koos neuronavigatsiooni süsteemidega pakub mitmeid eeliseid, mh suurt täpsust ja võimalust vältida pea jäika fikseerimist. Optilise jälgimisega (mis on kõige levinum alternatiivne valik) võrreldes on elektromagnetilise jälgimisega stilette samuti kasulik kasutada neuronavigatsiooni süsteemi osutusseadmena. Elektromagnetilised neuronavigatsiooni süsteemid väldivad optilise jälgimise neuronavigatsiooni süsteemidega seotud puuduseid, nagu otsenähtavuse probleemid, ja pakuvad kõrgel tasemel ohutust. Kokkuvõtlikult kujutab elektromagnetilise neuronavigatsiooni süsteemiga kombineeritud elektromagnetiliselt jälgitav stilet navigeeritud šundi kateetri paigaldamisel ja intrakraniaalsete struktuuride plaanimisega või lokaliseerimisega osutusseadmena kasutamisel kirurgiliste protseduuride tehnika nüüdistaset.

Intrakraniaalse kateetri kujutisega juhitud sisestamist loetakse rutiinseks protseduuriks. (Keric et al. 2013)

Vajalik täpsus oleneb konkreetsest kasutusjuhtumist ja kateetri/šundi sihtkohast, mistõttu ei saa anda konkreetseid millimeetrivääruseid. Üldiselt võib asjakohaste andmete põhjal järeldada, et turul saadaolevate stiletide täpsus, mis jääb vahemikku 1–3 mm, on piisav ettenähtud kasutuse korral, et saavutada kateetri korrektnesse vatsakesse paigaldamine. Kokkuvõttes on pikaajalisele kliinilisele kasutamisele tuginedes tõestatud elektromagnetiliselt jälgitavate stiletide kliiniline tõhusus ja kasulikkus võrreldes võimalike seotud tüsistuste või riskidega.

## 6 KASUTAJATE SOOVITATAV PROFIIL JA KOOLITUS

Ühekordselt kasutatavat EM-stiletti kasutavad neurokirurgid. Kraniaalse EM-i navigatsioonisüsteemi kasutajatele ei ole vaja anda erikoolitust. Kasutajatele, kes ei tunne kraniaalse EM-i navigatsioonisüsteemi, on soovitatav korraldada koolitus Brainlabi navigatsioonisüsteemi Cranial EM kasutamiseks.

## 7 VIIDE KÕIKIDELE KOHALDATUD STANDARDITELE, HARMONEERITUD STANDARDITELE JA ÜHTSETELE KIRJELDUSTELE

Standard	Pealkiri	Rakendatakse täielikult või osaliselt
EN ISO 13485:2016 + AC:2018*	Medical devices – Quality management systems - Requirements for regulatory purposes	Täielikult
ISO 14971:2019	Medical devices – Application of risk management to medical devices	Täielikult
ISO 15223-1:2021*	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied – Part 1: General requirements	Täielikult
ISO 20417:2021	Medical devices – Information to be supplied by the manufacturer	Täielikult
IEC 62366-1:2015	Medical devices – Application of usability engineering to medical devices	Täielikult
MEDDEV 2.7-1 Rev.4:2016	Clinical evaluation: A guide for manufacturers and notified bodies	Täielikult
EN 60601-1:2006 + Cor.:2010 + A1:2013	Medical electrical equipment – Part 1: General requirements for basic safety and essential performance	Täielikult
ASTM F2503-13	Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment	Täielikult
EN 60601-1-2:2015	Medical electrical equipment – Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral Standard: Electromagnetic disturbances - Requirements and tests	Täielikult
DIN EN 60529:2014	Degrees of Protection Provided by Enclosures (IP Code)	Täielikult
ISO 10993-1:2018	Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process	Täielikult
ISO 10993-4:2017	Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood	Täielikult
ISO 10993-5:2009	Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity	Täielikult
ISO 10993-7:2008/ AMD 1:2019	Biological evaluation of medical devices – Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals	Täielikult

Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

Standard	Pealkiri	Rakendatakse täielikult või osaliselt
EN ISO 10993-17:2009	Biological evaluation of medical devices – Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances	Täielikult
EN ISO 10993-18:2020	Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterization of materials	Täielikult
ISO 19227:2018	Implants for surgery – Cleanliness of orthopedic implants – General requirements	Täielikult
ASTM F3127:2016	Standard Guide for Validating Cleaning Processes Used During the Manufacture of Medical Devices	Täielikult
EN ISO 7153-1:2016	Surgical instruments – Materials – Part 1: Metals	Täielikult
EN ISO 11135:2020	Sterilization of healthcare products – Ethylene oxide – Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices	Täielikult
ISO 11737-1:2018/ Amd 1:2021*	Sterilization of medical devices – Microbiological methods – Part 1: Determination of a population of microorganisms on products	Täielikult
ISO 11737-2:2019*	Sterilization of medical devices – Microbiological methods – Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process	Täielikult
EN ISO 11607-1:2020	Packaging design and validation for terminally sterilized medical devices – Part 1: Determination of a population of microorganisms on products	Täielikult
EN ISO 11607-2:2020	Packaging design and validation for terminally sterilized medical devices – Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes	Täielikult
MDCG 2019-9	Summary of safety and clinical performance A guide for manufacturers and notified bodies	Täielikult
AAMI TIR28:2016	Product adoption and process equivalence for ethylene oxide sterilization	Täielikult
ASTM F1980-16	Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices	Täielikult
ASTM D4169-16	Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and Systems	Täielikult
ISO 9626:2016	Stainless steel needle tubing for manufacture of medical devices – Requirements and test methods	Täielikult
ASTM F1929-15	Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration	Täielikult

\* Ühtlustatud vastavalt Euroopa Liidu Teatajas avaldatud ühtlustatud standardite viidete kokkuvõttele – määrus (EL) 2017/745.

Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

## 8 REDAKTSIOONIDE AJALUGU

SSCP redaktsiooni number	Väljaandmise kuupäev	Muutuse kirjeldus	Redaktsiooni on valideerinud NB
003	Prognooside kohaselt märts 2023	Esimene väljaanne MDR 2017/745 kohaselt	<input checked="" type="checkbox"/> jah Valideerimiskeel: inglise <input type="checkbox"/> ei

## 9 VIITED

Azeem, Syed S.; Origitano, T. C. (2007): Ventricular catheter placement with a frameless neuronavigational system: a 1-year experience. In *Neurosurgery* 60 (4 Suppl 2), 243-7; discussion 247-8

DOI: <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000255387.03088.53>PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17415159>

Clark, Simon; Sangra, Meharpal; Hayhurst, Caroline; Kandasamy, Jothi; Jenkinson, Michael; Lee, Maggie; Mallucci, Conor (2008): The use of noninvasive electromagnetic neuronavigation for slit ventricle syndrome and complex hydrocephalus in a pediatric population. In *Journal of neurosurgery. Pediatrics* 2 (6), pp. 430–434

DOI: <https://doi.org/10.3171/PED.2008.2.12.430>PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035692>

Eboli, Paula; Shafa, Bob; Mayberg, Marc (2011): Intraoperative computed tomography registration and electromagnetic neuronavigation for transsphenoidal pituitary surgery: accuracy and time effectiveness. In *Journal of Neurosurgery* 114 (2), pp. 329–335

DOI: <https://doi.org/10.3171/2010.5.JNS091821>PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20560723>

Franz, Alfred M.; Haidegger, Tamás; Birkfellner, Wolfgang; Cleary, Kevin; Peters, Terry M.; Maier-Hein, Lena (2014): Electromagnetic tracking in medicine--a review of technology, validation, and applications. In *IEEE transactions on medical imaging* 33 (8), pp. 1702–1725

DOI: <https://doi.org/10.1109/TMI.2014.2321777>PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24816547>

Gil, Ziv; Siomin, Vitaly; Beni-Adani, Liana; Sira, Ben; Constantini, Shlomi (2002): Ventricular catheter placement in children with hydrocephalus and small ventricles: the use of a frameless neuronavigation system. In *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 18 (1-2), pp. 26–29

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00381-001-0550-3>PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11935240>

Hayashi, Shogo; Naito, Munekazu; Kawata, Shinichi; Qu, Ning; Hatayama, Naoyuki; Hirai, Shuichi; Itoh, Masahiro (2016): History and future of human cadaver preservation for surgical training: from formalin to saturated salt solution method. In *Anatomical science international* 91 (1), pp. 1–7.

DOI: [10.1007/s12565-015-0299-5](https://doi.org/10.1007/s12565-015-0299-5)



Malli ID: FORM 04-274 :: REVISION 04

KONFIDENTSIAALNE

Toote andmete haldamine Kirje number: 0000282488

Kirje versioon: 003.7 Kirje olek: KINNITATUD

Hayhurst, Caroline; Beems, Tjemme; Jenkinson, Michael D.; Byrne, Patricia; Clark, Simon; Kandasamy, Jothy et al. (2010): Effect of electromagnetic-navigated shunt placement on failure rates: a prospective multicenter study. In *Journal of Neurosurgery* 113 (6), pp. 1273–1278  
DOI: <https://doi.org/10.3171/2010.3.JNS091237>  
PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20397892>

Hermann, Elvis J.; Petrakakis, Ioannis; Polemikos, Manolis; Raab, Peter; Cinibulak, Zafer; Nakamura, Makoto; Krauss, Joachim K. (2015): Electromagnetic navigation-guided surgery in the semi-sitting position for posterior fossa tumours: a safety and feasibility study. In *Acta neurochirurgica* 157 (7), pp. 1229–1237  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2452-2>  
PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25990847>

Jung, Nayoung; Kim, Dongwon (2013): Effect of electromagnetic navigated ventriculoperitoneal shunt placement on failure rates. In *Journal of Korean Neurosurgical Society* 53 (3), pp. 150–154  
DOI: <https://doi.org/10.3340/jkns.2013.53.3.150>  
PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23634264>

Kandasamy, Jothy; Hayhurst, Caroline; Clark, Simon; Jenkinson, Michael D.; Byrne, Patricia; Karabatsou, Konstantina; Mallucci, Conor L. (2011): Electromagnetic stereotactic ventriculoperitoneal csf shunting for idiopathic intracranial hypertension: a successful step forward? In *World neurosurgery* 75 (1), 155-60; discussion 32-3  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.10.025>  
PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492681>

Keric, Naureen; Neulen, Axel; Kantelhardt, Sven Rainer; Giese, Alf (2013): Image-guided implantation of pre-calibrated catheters in the ICU: a feasibility study. In *Acta Neurochir* 155 (9), pp. 1781–1786  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1789-7>  
PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23778993>

Kim, Yong Bae; Lee, Jae Whan; Lee, Kyu Sung; Lee, Kyu Chang (2006): Image-guided placement of ventricular shunt catheter. In *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 13 (1), pp. 50–54  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.12.010>  
PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16410197>

Low, David; Drake, James M.; Seow, Wan Tew; Ng, Wai Hoe (2010): Management of ventriculoperitoneal shunts in the paediatric population. In *Asian journal of neurosurgery* 5 (1), pp. 7–14  
PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22028738>

Mert, Ayguel; Gan, Liu Shi; Knosp, Engelbert; Sutherland, Garnette R.; Wolfsberger, Stefan (2013): Advanced cranial navigation. In *Neurosurgery* 72 Suppl 1, pp. 43–53  
DOI: <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182750c03>  
PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23254812>

Sampath, Raghuram; Wadhwa, Rishi; Tawfik, Tamir; Nanda, Anil; Guthikonda, Bharat (2012): Stereotactic placement of ventricular catheters: does it affect proximal malfunction rates? In *Stereotactic and functional neurosurgery* 90 (2), pp. 97–103  
DOI: <https://doi.org/10.1159/000333831>  
PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22398576>

Song, Yong Keun; Jo, Dong Hyun (2021): Current and potential use of fresh frozen cadaver in surgical training and anatomical education. In *Anatomical sciences education*.  
DOI: 10.1002/ase.2138.