

MEDDEV 2.7/1 revisione 4

Giugno 2016

GUIDELINES ON MEDICAL DEVICES

**CLINICAL EVALUATION:
A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES
UNDER DIRECTIVES 93/42/EEC and 90/385/EEC**

Nota

Le presenti Linee Guida sono parte di un insieme di Linee Guida relative alle domande di applicazione delle Direttive CE sui dispositivi medici. Esse non sono giuridicamente vincolanti. Le Linee Guida sono state attentamente elaborate attraverso un processo di consultazione intensiva delle varie parti interessate (autorità competenti, servizi della Commissione, industrie, altre parti interessate) durante i quali sono stati inclusi nel documento i progetti intermedi in cui sono stati diffusi i commenti. Pertanto, questo documento riflette le posizioni adottate da rappresentanti delle parti interessate nel settore dei dispositivi medici. Queste Linee Guida incorporano le modifiche introdotte dalla Direttiva 2007/47 / CE che modifica la Direttiva 90/385 / CEE del Consiglio e la Direttiva 93/42 / CEE del Consiglio.

DIRETTIVE SUI DISPOSITIVI MEDICI INVESTIGAZIONE CLINICA

VALUTAZIONE CLINICA: UNA GUIDA PER PRODUTTORI E ORGANISMI NOTIFICATI SECONDO LE DIRETTIVE 93/42 / CEE e 90/385 / CEE

Sommario

1	Introduzione	4
2	Scopo	4
3	Riferimenti	4
4	Definizioni	5
5	Abbreviazioni	8
6	Principi generali della valutazione clinica	8
6.1	Che cosa è la valutazione clinica?	8
6.2	Quando viene eseguita una valutazione clinica e perché è importante?	9
6.2.1	Valutazione clinica intrapresa per lo sviluppo di un dispositivo medico	9
6.2.2	La valutazione clinica per la prima marcatura CE	10
6.2.3	Aggiornamento della valutazione clinica	10
a.	Frequenza degli aggiornamenti	10
b.	Considerazioni generali sull'aggiornamento della valutazione clinica	10
6.3	Come viene eseguita una valutazione clinica?	11
6.4	Chi deve eseguire la valutazione clinica?	12
7	Definizione del campo di applicazione della valutazione clinica (fase 0).	13
8	Identificazione dei dati pertinenti (Fase 1)	15
8.1	Dati generati e tenuti dal fabbricante	15
8.2	Dati recuperati dalla letteratura	15
9	Valutazione dei dati pertinenti (Fase 2)	16
9.1	Considerazioni generali	16
9.2	Il piano di valutazione	17
9.3	Condotta della valutazione	17
9.3.1	Come valutare la qualità metodologica e la validità scientifica	17
a.	Progetto dello studio delle indagini cliniche pre- e post- commercializzazione	18
b.	Ulteriori aspetti per la valutazione della qualità delle indagini cliniche generate e detenute dal Fabbricante	18
c.	Informazioni derivate da dati di vigilanza, dati del Registro di sistema del dispositivo, serie di casi, dossier di pazienti e altri dati di utilizzo	19
d.	Elaborazione dati e statistiche	20
e.	Assicurazione della qualità	20
f.	Rapporto qualità	20
9.3.2	Come determinare la pertinenza di un set di dati per la valutazione clinica	20
a.	Dati fondamentali	20
b.	Altri dati	21
c.	Aspetti da considerare per determinare la pertinenza	21
9.3.3	Come pesare il contributo di ciascun set di dati	22
10	Analisi dei dati clinici (fase 3)	22
10.1	Considerazioni generali	22
10.2	Considerazioni specifiche	23
a.	Usare metodi affidabili	23
b.	Fare un'analisi completa	23
c.	Determinare se sono necessarie ulteriori indagini cliniche o altre misure	24
d.	Determinare le necessità del PCMF	24
10.3	Dove la dimostrazione di conformità basata su dati clinici non è considerata appropriata.	24
11	Il report di valutazione clinica	25
12	Il ruolo dell'organismo notificato nella valutazione dei rapporti di valutazione clinica.	26
A1.	Dimostrazione di equivalenza	27
A2.	Quando dovrebbe essere eseguita un'indagine clinica supplementare.	28
a.	Come dovrebbero decidere Fabbricanti e Valutatori se c'è sufficiente evidenza clinica?	28
b.	Considerazioni	28
A3.	Descrizione del dispositivo – contenuti tipici	29

A4. Fonti bibliografiche	30
A5. Ricerca bibliografica e protocollo di revisione della letteratura, elementi chiave.	31
A5.1. Il contesto della ricerca bibliografica e la revisione della letteratura	32
A5.2. Obiettivo	32
A5.3. Metodi	33
A6. Valutazione dei dati clinici - esempi di studi che non hanno validità scientifica per dimostrare un'adeguata prestazione clinica e/o la sicurezza clinica.	34
a. Mancanza di informazioni su aspetti elementari	34
b. Numero troppo piccolo per rilevanza statistica	34
c. Metodi statistici impropri	34
d. Mancanza di controlli adeguati	34
e. Raccolta impropria di dati sulla mortalità e su gravi di eventi avversi	35
f. Interpretazione errata dagli autori	35
g. Attività illegali	35
A7. Analisi dei dati clinici – conformità con specifici Requisiti Essenziali	36
A7.1. Valutazione della conformità con requisiti sulla sicurezza (MDD ER1/AIMDD ER1)	36
A7.2. Valutazione della conformità con il requisito sul profilo rischio/beneficio accettabile (MDD ER1/AIMDD ER1).	36
a. Valutazione della descrizione dello scopo previsto del dispositivo	37
b. Valutazione dei benefici del dispositivo per il paziente	37
c. Quantificazione dei benefici per i pazienti	37
d. Valutazione dei rischi clinici dei dispositivi	38
e. Valutazione dell'accettabilità del profilo rischio/beneficio	39
A7.3. Verifica della conformità con i requisiti sulle prestazioni (MDD ER3/AIMDD ER2)	40
A7.4. Verifica della conformità con i requisiti sull'accettabilità degli effetti collaterali indesiderati ((MDD ER6/AIMDD ER5)	40
A8. Dispositivi per esigenze mediche insoddisfatte - aspetti da considerare.	42
a. Prodotti innovativi	42
b. Prodotti successivi	42
A9. Rapporto di Valutazione Clinica - proposta di tabella dei contenuti, esempi di contenuti.	44
A10. Lista di controllo proposta per il rilascio del rapporto di valutazione clinica	49
A11. Informazioni sulle dichiarazioni di interesse	50
A12. Attività degli enti notificati	51
A12.1. Valutazione dell'organismo notificato della valutazione clinica all'interno di un percorso di valutazione della conformità	51
A12.2. Esame di un dossier di progettazione (allegato II.4, allegato 2.4) o di un fascicolo di esame di tipo (allegato III, allegato 3)	51
A12.2.1. Decisione da parte dell'organismo notificato	52
A12.2.2. Il report dell'organismo notificato	53
A12.2.3. Dati clinici da un dispositivo equivalente e da altri prodotti	54
a. Dispositivi equivalenti	54
b. Altri prodotti	54
A12.3. Valutazione come parte delle procedure relative al sistema qualità	54
A12.3.1. Riesame delle procedure del Fabbricante	55
A12.3.2. Riesame della documentazione tecnica dei campioni rappresentativi	55
A12.4. Procedure e competenze specifiche dell'ente notificato	55

1 Introduzione

Ai sensi della:

- Sezione 6a dell'allegato I della direttiva 93/42/CEE (modificata dalla direttiva 2007/47/CE) e della
- Sezione 5A dell'allegato 1 della direttiva 90/385/CEE (modificata dalla direttiva 2007/47/CE),

la dimostrazione della conformità ai Requisiti Essenziali per un dispositivo medico deve comprendere una valutazione clinica, condotta in conformità dell'allegato X della direttiva 93/42/CEE o con l'allegato 7 della direttiva 90/385/CEE.

Il presente documento promuove un approccio comune alla valutazione clinica per i dispositivi medici disciplinati dalle direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE, non riguarda i dispositivi diagnostici in vitro.

La profondità e la portata delle valutazioni cliniche dovrebbero essere flessibili e adeguate alla natura, alla destinazione prevista, e ai rischi del dispositivo in questione, questa guida non intende imporre requisiti specifici del dispositivo.

Il presente documento usa i termini "devono", "si deve", "deve" quando questi termini sono usati nelle direttive. "Dovrebbe" è usato in altri casi.

2 Scopo

Questa guida non è giuridicamente vincolante; solo il testo delle Direttive è autentico nel diritto. Si riconosce che in determinate circostanze, ad esempio a seguito di sviluppi scientifici, un approccio alternativo può essere possibile o opportuno per rispettare i requisiti di legge.

Ciononostante, per via della partecipazione delle parti interessate e di esperti delle Autorità Nazionali Competenti, ci si attende che questa guida sarà seguita all'interno degli Stati Membri, favorendo in tal modo l'applicazione uniforme delle disposizioni pertinenti delle direttive UE e delle pratiche comuni.

Su alcune questioni non affrontate nelle Direttive, la legislazione nazionale può essere diversa da questa guida.

Questa guida è regolarmente aggiornata in accordo con gli sviluppi normativi, deve essere sempre utilizzata l'ultima versione della guida. Questa versione è una revisione completa dei testi precedenti.

La legislazione sui dispositivi medici in Europa è attualmente in fase di revisione in modo significativo. Un nuovo Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio, riguardante i dispositivi medici, che può portare a modifiche su importanti concetti o definizioni riguardanti la valutazione clinica, sarà pubblicato. Parti di questo documento, o l'intero documento, sono suscettibili di essere riviste. Alcuni contenuti (come ad esempio i contenuti sugli organismi notificati) sono suscettibili di essere rimossi e integrati in altre serie di documenti.

3 Riferimenti

Legislazione Europea:

- Direttiva 90/385/CEE del Consiglio del 20 giugno 1990, relativa ai dispositivi medici impiantabili attivi;
- Direttiva del Consiglio 93/42/CEE del Consiglio del 14 giugno 1993, riguardante i dispositivi medici;
- Regolamento della Commissione 722/2012 dell'8 agosto 2012, riguardante i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti di origine animale;
- Regolamento esecutivo 920/2013 della Commissione, del 24 settembre 2013, relativo alla designazione e alla supervisione degli organismi notificati ai sensi della direttiva 90/385/CEE del Consiglio relativa ai dispositivi medici impiantabili attivi e della direttiva 93/42/CEE del Consiglio relativa ai dispositivi medici.

Norme Armonizzate e Internazionali:

- EN ISO 14155:2011 Valutazione clinica dei dispositivi medici per soggetti umani - Buona pratica clinica.

- EN ISO 14971:2012 Dispositivi medici - Applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici

Linee guida Europee:

- MEDDEV 2.12/1 Guidelines on a medical devices vigilance system
- MEDDEV 2.12/2 Guidelines on post market clinical follow-up studies: a guide for manufacturer and notified body
- MEDDEV 2.4/1 Classification of medical devices
- MEDDEV 2.7/2 Guidelines for competent authorities for making a validation/assessment of a clinical investigation application under directives 90/385/EEC and 93/42/EC
- Manual on borderline and classification in the Community regulatory framework for medical devices
- NBOG BPG 2006-1 Change of notified body
- NBOG BPG 2009-1 Guidance on design-dossier examination and report content
- NBOG BPG 2009-4 Guidance on notified body's tasks of technical documentation assessment on a representative basis
- NBOG BPG 2010-2 Guidance on audit report content
- NBOG BPG 2014-1 Renewal of EC design-examination and type-examination certificates: Conformity assessment procedures and general rules
- NBOG BPG 2014-2 Guidance on the information required for notified body medical device personnel involved in conformity assessment activities
- NBOG BPG 2014-3 Guidance for manufacturers and notified bodies on reporting of design changes and changes of the quality system

Altre linee guida

- GHTF SG5 N1R7:2007: Clinical evidence - Key definitions and concepts
- GHTF SG5 N2R8:2007: Clinical evaluation
- GHTF SG5 N41R9:2005: Essential principles of safety and performance

Questa lista contiene i documenti disponibili al momento della pubblicazione di questo documento MEDDEV. In generale dovrebbero essere utilizzate le versioni più recenti delle norme e dei testi giuridici.

4 Definizioni

Evento avverso: qualsiasi evento clinico, malattia o lesione non voluta o, qualsiasi segno clinico avverso (compreso un reperto di laboratorio anomalo) nei soggetti, gli utenti o altre persone connesse o meno al dispositivo medico in esame.

Nota 1: Questo include eventi relativi al dispositivo sperimentale o il comparatore.

Nota 2: Questo include gli eventi relativi alle procedure coinvolte.

Nota 3: Per gli utilizzatori o altre persone questo è limitato a eventi legati al dispositivo medico in fase di sperimentazione.

(EN ISO 14155:2011)

Bias: il bias è una deviazione sistematica dell'esito di una misura dal suo vero valore, determinando sia una sovrastima o sottostima dell'effetto del trattamento. Per esempio può avere origine dal modo in cui vengono assegnati i pazienti al trattamento, il modo in cui risultati del trattamento vengono misurati e interpretati, e il modo in cui vengono registrati e riportati i dati .

(Tratto da GHTF SG5 / N2R8: 2007)

Dati clinici: le informazioni sulla sicurezza e/o sulle prestazioni ricavate dall'impiego clinico di un dispositivo. I dati clinici provengono da:

- indagini cliniche del dispositivo in questione; o
- indagine clinica o altri studi pubblicati nella letteratura scientifica, di un dispositivo analogo di cui l'equivalenza al dispositivo in questione può essere dimostrata; o

- relazioni pubblicate e/o non pubblicate su altre pratiche cliniche relative al dispositivo in questione o a un dispositivo analogo di cui l'equivalenza al dispositivo in questione possa essere dimostrata.

(Derivato dall'Articolo 1.2.k MDD e Art. 1.2.k AIMDD)

Valutazione clinica: una procedura in corso, metodologicamente corretta, per raccogliere, valutare e analizzare i dati clinici relativi a un dispositivo medico e valutare se v'è sufficiente evidenza clinica per confermare la conformità ai Requisiti Essenziali pertinenti per la sicurezza e le prestazioni quando si utilizza il dispositivo secondo le istruzioni del Fabbricante per uso.

Nota: In casi eccezionali dove non è richiesta un'istruzione per l'uso, la raccolta, l'analisi e la valutazione sono condotte tenendo conto delle modalità di utilizzo generalmente riconosciute.

Evidenza clinica: i dati clinici e la relazione di valutazione clinica di pertinenza di un dispositivo medico. [GHTF SG5 / N2R8: 2007]

Indagine clinica: indagine sistematica in uno o più soggetti umani, impegnata a valutare la sicurezza o le prestazioni di un dispositivo medico.

Nota: 'sperimentazione clinica' o 'studio clinico' sono sinonimo di 'indagine clinica'.

(EN ISO 14155:2011)

Piano di indagine clinica: documento che indica le motivazioni, gli obiettivi, la progettazione e l'analisi proposta, la metodologia, il monitoraggio, la condotta e la tenuta dei registri dell'indagine clinica.

(EN ISO 14155:2011)

Prestazione clinica: comportamento di un dispositivo medico o risposta del soggetto (i) a quel dispositivo medico in relazione alla sua destinazione d'uso, quando applicato correttamente al soggetto (i) appropriato.

(EN ISO 14155: 2011)

Registro di dispositivo: un sistema organizzato che utilizza metodi di studio osservazionale per raccogliere dati clinici definiti nelle normali condizioni di utilizzo, relativi ad uno o più dispositivi, per valutare i risultati specifici per una popolazione caratterizzata da una particolare malattia, condizione o esposizione e che serve a scopi prefissati scientifici, clinici o politici..

Nota: Il termine "registro di dispositivo" non deve essere confuso con il concetto di registrazione e iscrizione del dispositivo.

(MEDDEV 2.12 / 2 rev2)

Sicurezza clinica: la libertà da rischi clinici inaccettabili, quando si utilizza il dispositivo secondo le istruzioni d per l'uso del Fabbricante.

(MEDDEV 2.7 / 2 revisione 2)

Nota: In casi eccezionali in cui non è richiesta un'istruzione per l'uso, la raccolta, l'analisi e la valutazione sono condotte tenendo conto modalità generalmente riconosciute di utilizzo.

Uso clinico: l'uso di un dispositivo medico in o su soggetti umani viventi.

Nota: include l'uso di un dispositivo medico che non ha il contatto diretto con il paziente.

Dispositivo equivalente: un dispositivo per il quale l'equivalenza al dispositivo in questione può essere dimostrata.

(derivato dall'Art. 1.2.k MDD)

Studio di fattibilità: un'inchiesta clinica comunemente utilizzata per acquisire informazioni preliminari su un dispositivo medico (in una fase iniziale di progettazione del prodotto) per pianificare adeguatamente ulteriori fasi dello sviluppo del dispositivo, incluse le necessità di modifiche alla progettazione o parametri per uno studio pilota.

(MEDDEV 2.7/2 revisione 2)

Norme armonizzate: norme i cui riferimenti sono stati pubblicati nella Gazzetta ufficiale delle Comunità europee.

(Derivato dall'articolo 5 della direttiva 90/385/CEE e dell'articolo 5 della direttiva 93/42/CEE)

Pericolo: fonte potenziale di danno.

(EN ISO 14971: 2012)

Pericolo dovuto alle sostanze e tecnologie: ai fini del presente documento MEDDEV, un pericolo che si vede con prodotti che hanno caratteristiche specifiche.

Nota: Ciò comprende prodotti che contengono gli stessi materiali e sostanze, combinazioni di materiali, usano le stesse tecnologie, producono abrasioni simili, sono utilizzati con lo stesso tipo di approccio chirurgico, condividono gli stessi processi di fabbricazione o impurezze, o condividono altre caratteristiche.

Incidente: qualunque malfunzionamento o deterioramento delle caratteristiche e/o prestazioni di un dispositivo, nonché qualsiasi carenza dell'etichettatura o delle istruzioni per l'uso che, direttamente o indirettamente, possano causare o abbiano causato la morte di un paziente, o dell'utilizzatore o di altre persone o un grave peggioramento dello stato di salute.

(MEDDEV 2.12/rev. 8)

Materiale informativo fornito dal costruttore: ai fini del presente documento, questo si riferisce all'etichettatura e istruzioni per l'uso e materiale promozionale del Fabbricante per il dispositivo in fase di valutazione.

(Derivato da Art 1.2.g. MDD, MDD Allegato I sezione 13, AIMDD Art. 1.2.f, AIMDD Allegato I sezioni 14 e 15)

Scopo previsto: L'uso al quale il dispositivo è destinato in base ai dati forniti dal Fabbricante sull'etichetta, nelle istruzioni e / o nei materiali promozionali.

(MDD Art. 1.2.g, AIMDD Art. 1.2.f)

Ricercatore: singolo membro del team del sito di indagine designato e diretto dal ricercatore capo presso un sito di indagine, per eseguire procedure critiche correlate alla ricerca clinica o per prendere importanti decisioni in materia di indagini cliniche.

(EN ISO 14155: 2011)

Piano PCMF: I metodi e le procedure documentati, proattivi e organizzati predisposti dal Fabbricante per raccogliere dati clinici basati sull'uso di un dispositivo marcato CE corrispondente ad un determinato dossier di progettazione o sull'uso di un gruppo di dispositivi medici appartenenti alla stessa sottocategoria o di un gruppo di apparecchi generici come definito nella direttiva 93/42/CEE. L'obiettivo è di confermare le prestazioni cliniche e la sicurezza durante tutta la durata di vita prevista del dispositivo medico, l'accettabilità dei rischi identificati e di individuare i rischi emergenti sulla base di prove concrete.

(MEDDEV 2.12 / 2 rev.2)

Studio di PMCF: uno studio eseguito successivamente alla marcatura CE di un dispositivo e destinato a rispondere a domande specifiche relative alla sicurezza clinica o alle prestazioni (cioè ai rischi residui) di un dispositivo se utilizzato in conformità con la relativa etichetta approvata.

(MEDDEV 2.12 / 2 riv.2)

Rischio: combinazione della probabilità del verificarsi del danno e della gravità di tale danno.

(EN ISO 14971: 2012)

Gestione del rischio: applicazione sistematica delle politiche, procedure e pratiche di gestione ai compiti di analizzare, valutare, controllare e monitorare il rischio.

(EN ISO 14971: 2012)

Grave evento avverso: evento avverso che

- a) ha portato alla morte,
- b) ha portato ad un grave deterioramento della salute del soggetto, che sia risultato
 - una malattia o ferita pericolosa per la vita, o
 - una perdita permanente di una struttura del corpo o di una funzione corporea, o
 - ospedalizzazione prolungata , o
 - interventi medici o chirurgici per prevenire la malattia o lesioni pericolose per la vita o per la perdita permanente di una struttura corporea o di una funzione corporea,

c) ha causato disturbi fetali, morte fetale o anomalie congenite o difetti di nascita.

Nota: L'ospedalizzazione prevista per una condizione preesistente o una procedura richiesta dal CIP [Clinical Investigation Plan], senza un grave deterioramento della salute, non è considerato un grave evento avverso.

(EN ISO 14155: 2011)

Prove cliniche sufficienti: quantità e qualità di prove cliniche per garantire la validità scientifica delle conclusioni.

5 Abbreviazioni

AIMDD:	Active implantable medical device directive (Council Directive 90/385/EEC amended by Directive 2007/47/EC)
CEAR:	Clinical Evaluation Assessment Report
CER:	Clinical Evaluation Report
ER:	Essential Requirement
IFU:	Instructions For Use
MDD:	Medical Device Directive (Council Directive 93/42/EEC amended by Directive 2007/47/EC)
PMS:	Post Market Surveillance
PMCF:	Post Market Clinical Follow-Up

6 Principi generali della valutazione clinica

6.1 Che cosa è la valutazione clinica?

La valutazione clinica è una procedura metodologicamente valida per raccogliere, valutare ed analizzare i dati clinici relativi a un dispositivo medico e per analizzare se esistono prove cliniche sufficienti per confermare la conformità ai Requisiti Essenziali per la sicurezza e le prestazioni quando si utilizza il dispositivo secondo le istruzioni per l'uso del Fabbricante.

In casi eccezionali dove non è richiesta un'istruzione per l'uso, la raccolta, la valutazione e l'analisi sono condotte prendendo in considerazione le modalità di utilizzo generalmente riconosciute.

I requisiti per la valutazione clinica si applicano a tutte le classi di dispositivi medici. La valutazione deve essere adeguata al dispositivo in fase di valutazione, le sue proprietà specifiche, e il suo scopo previsto.

Benefici e rischi devono essere specificati, ad esempio, per loro natura, probabilità, portata, durata e frequenza. Sono questioni fondamentali la corretta determinazione del profilo di rischio/beneficio nei gruppi destinatari e indicazioni mediche, e la dimostrazione di accettabilità di quel profilo basato sulle attuali conoscenze/stato dell'arte in campo medico in questione.

La valutazione clinica è una responsabilità del Fabbricante e la relazione di valutazione clinica è un elemento della documentazione tecnica di un dispositivo medico.

Per la conformità con le direttive sui dispositivi medici:

- la valutazione clinica tratta i seguenti Requisiti Essenziali :
 - Allegato 1 sezioni 1, 2, 5 della AIMDD (per i dispositivi medici impiantabili attivi), o
 - Allegato I sezioni 1, 3, 6 della MDD (per i dispositivi medici),vedi Allegato A7 (analisi dei dati clinici - conformità a specifici Requisiti Essenziali);
- la valutazione deve seguire procedure definite e metodologicamente valide come descritto in:
 - Allegato 7 della AIMDD (per i dispositivi medici impiantabili attivi), o
 - Allegato X della MDD (per i dispositivi medici);
- dove una dimostrazione della conformità ai Requisiti Essenziali in base ai dati clinici non si ritenga opportuna, una giustificazione adeguata deve essere data. La giustificazione è inclusa nella relazione di valutazione clinica con contenuti secondo il:

- Allegato 7 della AIMDD (per i dispositivi medici impiantabili attivi), o
- Allegato X della MDD (per i dispositivi medici);

La conformità ai Requisiti Essenziali può essere assunta solo quando i seguenti elementi sono allineati tra loro:

- i materiali informativi forniti dal Fabbricante (l'etichettatura, le istruzioni per l'uso, i materiali promozionali disponibili, tra cui documenti di accompagnamento previsti dal costruttore)
- la valutazione clinica (la descrizione del dispositivo usato per la valutazione clinica, altro contenuto della relazione di valutazione clinica)
- i dati clinici disponibili (come i risultati di indagini cliniche, pubblicazioni, studi PMS, ecc.).

In particolare, i valutatori dovrebbero affrontare se i seguenti punti sono adeguatamente supportate da evidenze cliniche sufficienti:

- lo scopo previsto descritto nei materiali informativi forniti dal Fabbricante (anche per tutte le indicazioni mediche);
- le prestazioni cliniche e i benefici descritti nei materiali informativi forniti dal Fabbricante (tra cui, ad esempio, eventuali reclami sulle prestazioni del prodotto e la sicurezza);
- le misure per la prevenzione dei rischi e di mitigazione del rischio descritte nei materiali informativi forniti dal Fabbricante (tra cui, ad esempio, la dichiarazione dei rischi residui, le controindicazioni, le precauzioni, le avvertenze, le istruzioni per la gestione di situazioni indesiderate prevedibili);
- l'usabilità del dispositivo per i destinatari e l'idoneità dei materiali informativi forniti dal costruttore per i destinatari (tra cui, se del caso, per persone inesperte o disabili)
- le istruzioni per gruppi di popolazione di riferimento (tra cui, ad esempio, le donne incinte, popolazione pediatrica).

6.2 Quando viene eseguita una valutazione clinica e perché è importante?

La valutazione clinica è condotta durante tutto il ciclo di vita di un dispositivo medico, come processo continuo.

Generalmente, viene eseguita durante lo sviluppo di un dispositivo medico, per identificare i dati che devono essere generati per l'accesso al mercato. La valutazione clinica è necessaria per la marcatura CE iniziale e deve essere aggiornata attivamente in seguito.

La valutazione clinica è necessaria e importante perché assicura che la valutazione della sicurezza e delle prestazioni del dispositivo è basata su evidenze cliniche sufficienti per tutta la durata di vita del dispositivo medico sul mercato. Questo processo in corso consente ai produttori di fornire gli organismi notificati e le autorità competenti con evidenza clinica sufficiente per la dimostrazione della conformità del dispositivo con i Requisiti Essenziali per tutta la sua durata (ad esempio per la marcatura CE, per soddisfare i requisiti di sorveglianza post-mercato e di segnalazione, o durante le procedure di sorveglianza).

6.2.1 Valutazione clinica intrapresa per lo sviluppo di un dispositivo medico

La ricerca e lo sviluppo premarket sono guidati dalla valutazione clinica e dalla gestione del rischio. In genere, i produttori eseguono valutazioni cliniche per:

- definire le esigenze relative alla sicurezza clinica e alle prestazioni cliniche del dispositivo;
- in caso di eventuale equivalenza a un dispositivo esistente, valutare se vi sono dati clinici disponibili e determinare l'equivalenza; per informazioni aggiuntive, si veda l'Allegato A1 (Dimostrazione di equivalenza);
- eseguire un'analisi delle differenze e definire quali dati devono ancora essere generati con il dispositivo in fase di valutazione, se le indagini cliniche sono necessarie e, se così, per definire il disegno dello studio; Per ulteriori informazioni, vedere la Sezione 10 (Analisi dei dati clinici) e Allegato A2 (quando dovrebbero essere effettuate le indagini cliniche supplementari?).

Poiché la valutazione clinica iniziale individua le domande cui deve rispondere un'indagine clinica, il processo di valutazione clinica dovrebbe generalmente cominciare prima di qualsiasi indagine clinica.

Nota 1: Compresa la pianificazione delle indagini cliniche e la produzione di documenti descritti nella norma EN ISO 14155.

6.2.2 La valutazione clinica per la prima marcatura CE

È necessario effettuare la valutazione clinica per il processo di accertamento della conformità che porta alla marcatura CE e all'immissione sul mercato di un dispositivo medico. **Lo scopo è di:**

- documentare che esistono sufficienti prove cliniche per dimostrare la conformità con i Requisiti Essenziali relativi alle prestazioni clinica e alla sicurezza clinica;
- identificare aspetti che devono essere affrontati sistematicamente durante la sorveglianza post-vendita (PMS), ad esempio negli studi clinici follow-up post-commercializzazione (Studi PMCF) richiesti dalle direttive sui dispositivi medici. In genere, questi aspetti includono la stima dei rischi residui e incertezze o domande senza risposta (come complicazioni rare, incertezze per quanto riguarda le prestazioni a lungo termine, la sicurezza in condizioni di utilizzo diffuso).

6.2.3 Aggiornamento della valutazione clinica

a. Frequenza degli aggiornamenti

Il Fabbricante dovrebbe definire e motivare con quale frequenza è necessario siano attivamente aggiornate le valutazioni cliniche.

Quando fa ciò, il Fabbricante dovrebbe considerare tipicamente:

- **se il dispositivo comporta rischi significativi**
(ad esempio sulla base di progettazione, materiali, componenti, invasività, procedure cliniche, sedi anatomiche ad alto rischio, popolazioni bersaglio ad alto rischio (ad esempio pediatrico, anziani), rigore delle sfide malattia/trattamento).
- **se il dispositivo è ben consolidato, prendendo in considerazione:**
 - innovazione;
 - cambiamenti rilevanti nelle scienze cliniche, scienze materiali o altre scienze legate al dispositivo in fase di valutazione;
 - l'attuale livello di fiducia nella valutazione delle prestazioni cliniche e la sicurezza clinica del dispositivo; il Fabbricante dovrebbe prendere in considerazione
 - i dati disponibili dagli studi clinici, studi PMCF, registri o altri studi sistematici (compreso il numero di dispositivi utilizzati, se tale uso era rappresentativo dell'utilizzo nel mercato, i risultati fino ad oggi);
 - il numero totale di dispositivi utilizzati finora nel mercato, e i tassi di segnalazioni previste sotto il sistema di vigilanza.
- se ci sono rischi e incertezze o domande senza risposta, nel medio o lungo termine, che potrebbero influenzare la frequenza degli aggiornamenti.
- modifiche di progettazione o modifiche alle procedure di fabbricazione (se presenti)

La valutazione clinica è aggiornata attivamente:

- **quando il costruttore riceve nuove informazioni dal PMS che hanno il potenziale per cambiare l'attuale valutazione;**
- **nel caso nessuna di queste informazioni sia ricevuta, allora:**
 - **almeno annualmente se il dispositivo comporta rischi significativi o non è ancora ben definito; o**
 - **ogni 2 - 5 anni se il dispositivo non si prevede porti a rischi significativi ed è ben consolidato, fornendo una giustificazione.**

Quando è richiesto il coinvolgimento degli organismi notificati, gli aggiornamenti sono solitamente coordinati con l'organismo notificato. Tipicamente, essi sono allineati con il calendario delle verifiche di sorveglianza e il rinnovo dei certificati.

b. Considerazioni generali sull'aggiornamento della valutazione clinica

I produttori sono tenuti ad attuare e mantenere un sistema di PMS che monitori regolarmente le prestazioni cliniche e la sicurezza clinica del dispositivo come parte del loro sistema di gestione della qualità. La portata e la natura di tali PMS dovrebbero essere appropriati al dispositivo e al suo scopo.

Nota 2: AIMDD Annexes 2, 4, and 5 MDD Annexes II, IV, V, VI, and VII

Il PMS genera regolarmente nuovi dati (es. rapporti sulla sicurezza, i risultati pubblicati in letteratura, registri, studi PMCF, e altri dati circa l'utilizzo dei dispositivi). È necessario valutare tali dati per le informazioni che hanno il potenziale per cambiare la valutazione del profilo di rischio/beneficio, e la prestazione e sicurezza clinica del dispositivo. Tali dati devono essere alimentati nel processo di valutazione clinica in modo tempestivo.

In conformità con le direttive, la valutazione clinica e il rapporto di valutazione clinica devono essere attivamente aggiornati con dati derivanti dalla sorveglianza post-vendita.

Nota 3: MDD Annex X letter 1.1.c

Durante l'aggiornamento della valutazione clinica, i valutatori dovrebbero accertare:

- se il profilo rischi / benefici, gli effetti collaterali indesiderati (Se precedentemente conosciuti o emersi recentemente) e le misure di attenuazione del rischio sono ancora
 - compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza e accettabili secondo le conoscenze attuali / lo stato dell'arte;
 - prese in considerazione correttamente nei materiali informativi forniti dal Fabbricante del dispositivo;
 - prese in considerazione correttamente dal piano di PMS corrente del Fabbricante;
- se le dichiarazioni attuali sono ancora giustificate;
- se le nuove dichiarazioni che il costruttore intende utilizzare sono giustificate.

Mentre la valutazione clinica richiede dati da attività PMS, genera anche nuove informazioni che devono essere inseriti nel processo di PMS e di gestione del rischio. La valutazione clinica può quindi comportare modifiche ai documenti di gestione del rischio del Fabbricante, alle istruzioni per l'uso (IFU) e alle attività PMS.

Se il Fabbricante conclude non v'è sufficiente evidenza clinica per essere in grado di dichiarare la conformità con i Requisiti Essenziali, dovrà:

- smettere di collocare i dispositivi sul mercato fino al ripristino della conformità, e
- adottare le necessarie misure correttive e preventive.

6.3 Come viene eseguita una valutazione clinica?

La valutazione clinica si basa su un'analisi approfondita dei dati clinici pre- e post-market disponibili, rilevanti per la destinazione prevista del dispositivo in questione, compresi i dati delle prestazioni cliniche e dati della sicurezza clinica.

Ci sono fasi distinte nell'esecuzione di una valutazione clinica:

- Fase 0 - Definire l'ambito, pianificare la valutazione clinica (indicato anche come ambito di applicazione e il piano di valutazione clinica).
- Fase 1 - identificare i dati pertinenti/rilevanti
- Fase 2 - Valutare ogni singola serie di dati, in termini di validità scientifica, di pertinenza e di ponderazione.
- Fase 3 - Analizzare i dati, attraverso i quali conclusioni sono raggiunte circa:
 - compatibilità con i Requisiti Essenziali (compresi ER1, ER3, ER6) sulle prestazioni e la sicurezza del dispositivo, compreso il suo profilo beneficio/rischio,
 - il contenuto di materiali informativi forniti dal Fabbricante (inclusa l'etichetta, le IFU del dispositivo, i materiali promozionali disponibili, inclusi i documenti di accompagnamento eventualmente previsti dal costruttore),
 - i rischi residui e incertezze o domande senza risposta (anche per quanto riguarda le complicanze rare, le prestazioni a lungo termine, la sicurezza in condizioni di utilizzo diffuso), se queste sono accettabili per la marcatura CE, e se essi sono tenuti ad essere affrontati durante la PMS.
- Fase 4 - Completare il rapporto di valutazione clinica

Il rapporto di valutazione clinica sintetizza e riunisce la valutazione di tutti i dati clinici rilevanti documentati o citati in altre parti della documentazione tecnica. La relazione di valutazione clinica e dei dati clinici rilevanti costituiscono l'evidenza clinica per la valutazione della conformità.

Ognuna di queste fasi è coperta in sezioni separate, più avanti nel documento (vedere la figura di seguito). Durante il corso di una valutazione clinica le fasi sono spesso iterative. Infatti, la fase di valutazione e analisi

si può scoprire nuove informazioni e sollevare nuove domande, con la necessità di ampliare il campo di applicazione della valutazione, perfezionare il piano di valutazione clinica, e per recuperare, valutare e analizzare i dati aggiuntivi.

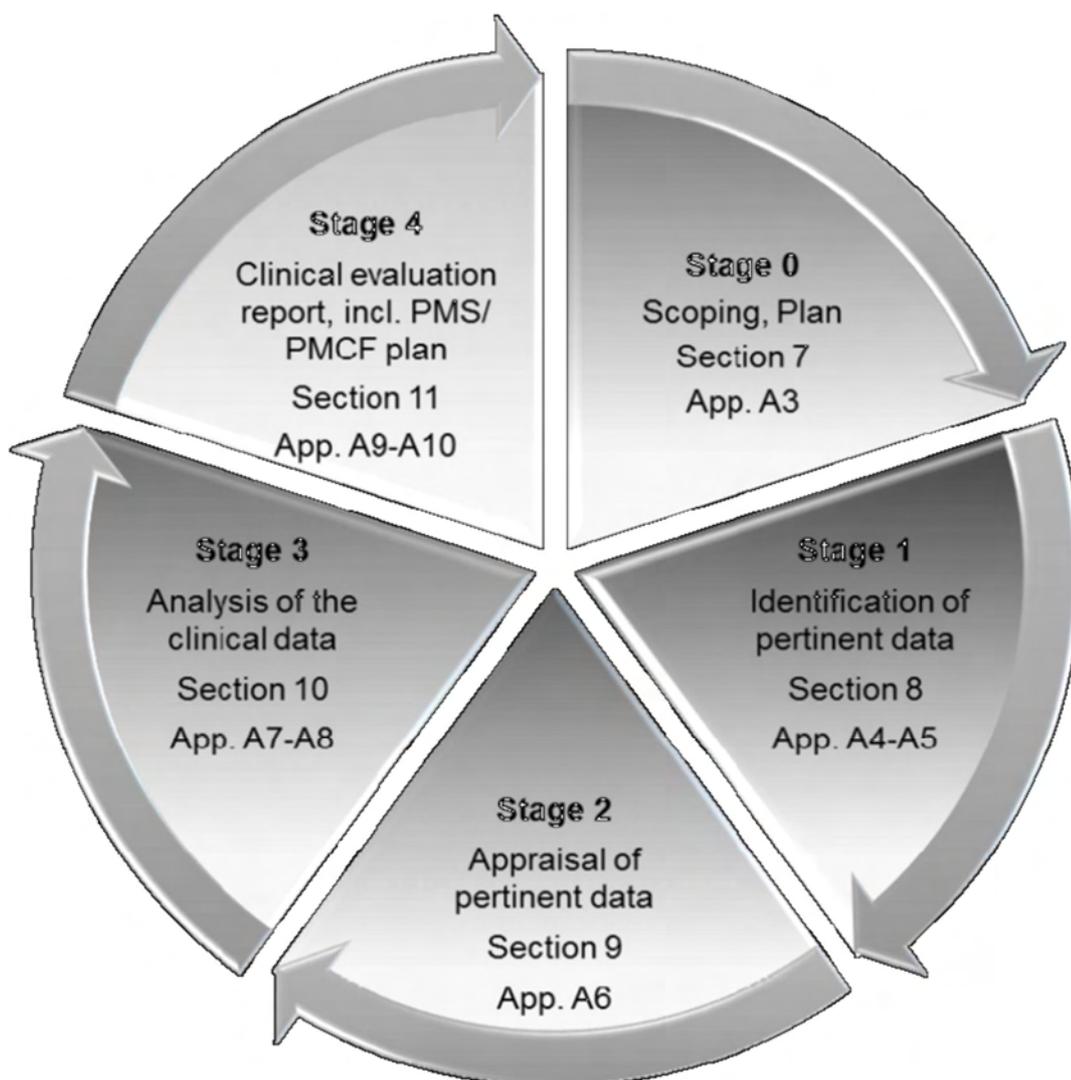


Figura 1: Fasi di una valutazione clinica e riferimenti a sezioni e appendici di questo documento.

6.4 Chi deve eseguire la valutazione clinica?

La valutazione clinica deve essere condotta da un individuo adeguatamente qualificato o da un team.

Il Fabbricante dovrebbe prendere in considerazione i seguenti aspetti:

- deve definire i requisiti per i valutatori che siano in linea con la natura del dispositivo in fase di valutazione e le sue prestazioni cliniche e rischi.
- deve essere in grado di giustificare la scelta dei valutatori attraverso il riferimento alle loro qualifiche ed esperienze documentate, e di presentare una dichiarazione d'interesse per ciascun valutatore.
- come regola generale, i valutatori dovrebbero possedere cognizioni su quanto segue:
 - metodologia di ricerca (compresa la progettazione di indagine clinica e biostatistica);
 - gestione delle informazioni (ad esempio background scientifico o titolo biblioteconomia; esperienza con i database rilevanti come Embase e Medline);
 - requisiti normativi; e
 - scrittura medica (per esempio l'esperienza post-laurea in una scienza rilevante o in medicina; formazione ed esperienza nella scrittura medica, revisione sistematica e dati di valutazione clinica).
- per quanto riguarda il particolare dispositivo in fase di valutazione, i valutatori dovrebbero inoltre avere cognizioni su:

- la tecnologia dei dispositivi e la sua applicazione;
- la diagnosi e la gestione delle condizioni destinate ad essere diagnosticate o gestite dal dispositivo, la conoscenza delle alternative mediche, gli standard di trattamento e la tecnologia (ad esempio esperienza clinica specializzata nella specialità medica rilevante).
- I valutatori devono avere almeno la seguente formazione ed esperienza nel settore in questione:
 - un diploma di istruzione superiore nel rispettivo campo e 5 anni di esperienza professionale documentati; o
 - 10 anni di esperienza professionale documentati se la laurea non è un prerequisito per un determinato compito.

ci possono essere circostanze nelle quali il livello di esperienza del valutatore può essere inferiore o differente; ciò dovrebbe essere documentato e debitamente motivato.

7 Definizione del campo di applicazione della valutazione clinica (fase 0).

Prima che sia intrapresa una valutazione clinica, il Fabbricante deve definire l'ambito di applicazione sulla base dei Requisiti Essenziali devono essere considerati da un punto di vista clinico e della natura e storia del dispositivo. Questo è indicato anche come ambito.

L'ambito serve come base per ulteriori passi, compresa l'identificazione dei dati pertinenti. Il Fabbricante imposta una descrizione del dispositivo in fase di valutazione, e un piano di valutazione clinica.

Una valutazione clinica è richiesto sia critica, pertanto è necessario identificare, valutare e analizzare sia i dati favorevoli che sfavorevoli.

Nota 4: Sezioni 1.1.1, 1.1.2, 1.1.3 MDD e AIMDD.

In base alla fase del ciclo di vita del prodotto, le considerazioni per impostare un piano di valutazione clinica dovrebbero includere diversi aspetti. Tipici esempi sono elencati di seguito.

Aspetti (Non è una lista esaustiva)	Prima della marcatura CE	Per i dispositivi marcati CE
La descrizione del dispositivo. Per maggiori informazioni vedi Allegato A3 (descrizione del dispositivo - contenuti tipici)	X	X
Le caratteristiche del progetto del dispositivo, le eventuali indicazioni o le popolazioni previste, che richiedano particolare attenzione. La valutazione clinica dovrebbe coprire qualsiasi caratteristica di progetto che ponga particolari problemi di prestazioni o di sicurezza (ad esempio, presenza di medicinali, componenti umane o animali), la destinazione e l'applicazione del dispositivo (ad esempio, gruppo di trattamento target e la malattia, avvertenze proposte, controindicazioni, precauzioni, e metodo di applicazione) e le affermazioni specifiche fatte dal Fabbricante sulle prestazioni cliniche e sulla sicurezza clinica del dispositivo.	X	X
Le informazioni necessarie per la valutazione di equivalenza, se l'equivalenza può eventualmente essere rivendicata.	X	
I documenti di gestione del rischio del dispositivo, ad esempio l'elenco di identificazione dei pericoli, i rischi clinici identificati dall'analisi del rischio. Lo scopo della valutazione clinica avrà bisogno di dati dai documenti di gestione del rischio del Fabbricante e di riferimenti incrociati con gli stessi. Ci si aspetta che i documenti di gestione del rischio identifichino i rischi associati con il dispositivo e come ci si è occupati di tali rischi. Ci si aspetta inoltre che la valutazione clinica consideri le implicazioni di tutti i rischi clinici residui dopo che le strategie di mitigazione del rischio di progettazione sono state impiegate dal Fabbricante.	X	X

Aspetti (Non è una lista esaustiva)	Prima della marcatura CE	Per i dispositivi marcati CE
La conoscenza e lo stato dell'arte correnti nel corrispondente campo medico, come anche le norme applicabili ed i documenti guida, le informazioni connesse alla condizione medica gestita con il dispositivo ed il suo corso naturale, i dispositivi di riferimento, altri dispositivi e alternative mediche disponibili alla popolazione target.	X	X
Le fonti e i tipi di dati da utilizzare nella valutazione clinica. I dati rilevanti per la valutazione clinica possono essere generati e detenuti dal Fabbricante o disponibili dalla letteratura scientifica. Per maggiori informazioni, vedere la Sezione 8.1 (dati generati e detenuti dal Fabbricante), e l'Allegato A4 (Fonti bibliografiche)	X	X
Se il Fabbricante ha introdotto o intende introdurre modifiche rilevanti, tra cui: - modifiche di progettazione, - modifiche a materiali e procedimenti di fabbricazione, - modifiche ai materiali informativi forniti dal Fabbricante (etichetta, IFU, materiali promozionali disponibili inclusi i documenti di accompagnamento eventualmente previste dal costruttore) o altre affermazioni, e se l'affermazione di equivalenza ad un dispositivo esistente è ancora appropriato. Nota 5: Molte modifiche non sono clinicamente rilevanti (come ad esempio i cambiamenti amministrativi per l'etichettatura) e non devono essere considerati per la creazione di un piano di valutazione clinica.		X
Se ci sono eventuali problemi clinici specifici che sono emersi di recente e hanno bisogno di essere considerati.		X
Aspetti del PMS che è necessario aggiornare ⁶ regolarmente nel report di valutazione clinica: - nuovi dati clinici ⁷ disponibili per il dispositivo in fase di valutazione; - nuovi dati clinici disponibili per il dispositivo equivalente (se viene dichiarata l'equivalenza); - nuove conoscenze sui pericoli noti e possibili, i rischi ⁸ , le prestazioni, i benefici ⁹ e le dichiarazioni ¹⁰ , compresi: <ul style="list-style-type: none"> • i dati sui rischi clinici visti in altri prodotti (pericoli dovuti a sostanze e tecnologie); • i cambiamenti riguardanti le attuali conoscenze / lo stato dell'arte, come ad esempio le modifiche alle norme e documenti di orientamento, le nuove informazioni relative alla condizione medica gestita con il dispositivo e il suo corso naturale, le alternative mediche disponibili alla popolazione target; • altri aspetti identificati durante la PMS. Nota 6: Requisiti secondo la lettera 1.1.c dell'allegato X MDD, e la sezione 1.4 AIMDD: "La valutazione clinica e la relativa documentazione sono attivamente aggiornati con dati derivanti dalla sorveglianza post-commercializzazione ...". Nota 7: Riferimenti: Allegato 1, Requisiti Essenziali 1, 2, 5, 5a, e Allegato 7 della AIMDD; e Allegato I, Requisiti Essenziali 1, 3, 6, 6a, e l'Allegato X MDD. Nota 8: Per maggiori dettagli, fare riferimento alla norma EN ISO 14971 e altre norme armonizzate. Nota 9: Per maggiori dettagli, fare riferimento alla norma EN ISO 14971 e altre norme armonizzate.		X

Aspetti (Non è una lista esaustiva)	Prima della marcatura CE	Per i dispositivi marcati CE
Nota 10: Dichiarazioni fatte dal Fabbricante sulla prestazione clinica e la sicurezza clinica del dispositivo sotto valutazione.		
Esigenze per la pianificazione delle attività PMS.		X

È importante riconoscere che c'è una notevole diversità nei tipi e nella storia delle tecnologie utilizzate nei dispositivi medici e nei rischi che pongono. Molti dispositivi sono sviluppati o modificati da incrementi, quindi non sono completamente originali. Potrebbe essere possibile attingere all'esperienza clinica e alla letteratura dei resoconti della sicurezza e prestazioni di un dispositivo equivalente per stabilire l'evidenza clinica, riducendo così la necessità di dati clinici generati attraverso l'indagine clinica del dispositivo in fase di valutazione. Analogamente, può essere possibile utilizzare la conformità con le norme armonizzate per soddisfare i requisiti di evidenza clinica per dispositivi basati su tecnologie con caratteristiche di sicurezza e prestazioni consolidate.

8 Identificazione dei dati pertinenti (Fase 1)

8.1 Dati generati e tenuti dal fabbricante

I dati generati e detenuti dal Fabbricante tipicamente comprendono le seguenti opzioni (non è un elenco completo):

- Tutte le indagini cliniche pre-commercializzazione
- Tutti i dati clinici generati dalle attività di gestione del rischio e programmi di PMS, che il Fabbricante ha implementato in Europa e in altri paesi, tra cui i seguenti elementi (non un elenco completo):
 - studi PMCF, come ad esempio le indagini cliniche del mercato postale e qualsiasi dispositivo registrato sponsorizzato dal Fabbricante
 - PMS rapporti, comprese le relazioni di vigilanza e rapporti di tendenza
 - di ricerca e di valutazione della letteratura rapporti per PMS
 - rapporti sugli incidenti inviati al Fabbricante (tra cui proprio la valutazione del Fabbricante e la relazione)
 - reclami relativi prestazioni e sicurezza inviati al Fabbricante, tra cui una propria valutazione del Fabbricante e la relazione
 - analisi dei dispositivi espantati (se disponibili)
 - i dettagli di tutte le azioni correttive di sicurezza
 - utilizzare come dispositivo di misura
 - utilizzare in condizioni di uso compassionevole / programmi di esenzione umanitari
 - altre segnalazioni degli utenti
- Studi pre-clinici rilevanti (ad esempio i rapporti di prova da banco, compresi i dati di verifica e convalida)

Per quanto riguarda i dati:

- Tutti i dati generati e detenuti dal Fabbricante devono essere identificati.
- I dati completi devono essere pienamente rivelati e messi a disposizione dei valutatori; Questo include i dati provenienti da Europa e in altri paesi; esso include studi clinici e dati di utilizzo.
- Tutti i gruppi di dati dovrebbero essere documentati (riassunti adeguatamente¹¹, valutati, analizzati e con riferimenti) in relazione alla valutazione clinica.

Nota 11: nella misura in cui esso può essere criticamente recensito da altri

8.2 Dati recuperati dalla letteratura

La ricerca nella letteratura viene utilizzata per identificare i dati non detenuti dal fabbricante che sono necessari per la valutazione clinica.

La ricerca bibliografica individua le potenziali fonti di dati clinici per stabilire:

- Dati clinici relativi al dispositivo in corso di valutazione, che sono i dati relativi sia al dispositivo in esame che al dispositivo equivalente (se è dichiarata equivalenza).
- Le attuali conoscenze / lo stato dell'arte. Comprende norme e documenti di orientamento, dati che si riferiscono a dispositivi di riferimento, altri dispositivi, componenti critici e alternative mediche o per le specifiche condizioni mediche e le popolazioni di pazienti destinati ad essere gestito con il dispositivo. I dati sono in genere necessari al fine di:
 - descrivere il fondo clinico e identificare le attuali conoscenze / stato dell'arte in campo medico corrispondente,
 - identificare i potenziali pericoli clinici (compresi i pericoli dovuti a sostanze e tecnologie, procedure di produzione e profili di impurità),
 - giustificare la validità dei criteri utilizzati per la dimostrazione di equivalenza (se l'equivalenza è sostenuta),
 - giustificare la validità di conclusioni sostitutive (se si utilizzano gli endpoint surrogati).

Nella ricerca bibliografica devono essere considerati i seguenti aspetti:

- **La strategia di ricerca deve essere approfondita e obiettiva, vale a dire si dovrebbero identificare tutti i dati rilevanti, favorevoli e sfavorevoli.**
Per alcuni dispositivi, i dati clinici generati attraverso la ricerca bibliografica rappresenteranno la maggior parte della evidenza clinica (se non tutta). Così, per lo svolgimento di una revisione della letteratura dovrebbe essere condotta una ricerca completa. Se non si ritiene necessaria una ricerca completa, le ragioni dovrebbero essere documentati
- **Sono di solito necessarie ricerche eseguite con diversi criteri di ricerca o di messa a fuoco per ottenere i dati necessari.** Per ulteriori informazioni, si veda l'Allegato A4 (fonti bibliografiche).
- **Una ricerca bibliografica e altro reperimento di dati sono eseguiti sulla base di un protocollo di ricerca.** Per ulteriori informazioni, si veda l'Allegato A5 (ricerca della Letteratura e protocollo di revisione della letteratura, elementi chiave) e l'Allegato A6 (Valutazione dei dati clinici - esempi di studi che mancano di validità scientifica per la dimostrazione di adeguate prestazioni cliniche e / o sicurezza clinica).
- **Una volta eseguita, dovrebbe essere verificata l'adeguatezza della ricerca e compilato un rapporto di ricerca della letteratura per presentare i particolari dell'esecuzione, le eventuali deviazioni dal protocollo di ricerca bibliografica, ed i risultati della ricerca.**
- **È importante che la ricerca bibliografica sia documentata a tal punto che i metodi possano essere valutati criticamente, i risultati possano essere verificati e la ricerca riprodotta se è necessario.**

Gli abstract mancano di dettagli sufficienti a consentire di valutare accuratamente e in modo indipendente le questioni, ma possono essere sufficienti a consentire una prima valutazione della rilevanza di un documento. Le copie degli articoli full-text e i documenti dovrebbero essere ottenuti per la fase di valutazione.

I protocolli di ricerca della letteratura, i rapporti di ricerca della letteratura, e le copie full-text dei documenti pertinenti, diventano parte delle prove cliniche oltre alla documentazione tecnica del dispositivo medico.

9 Valutazione dei dati pertinenti (Fase 2)

9.1 Considerazioni generali

Per determinare il valore dei dati identificati nella fase 1, i valutatori dovrebbero stimare ciascun documento in base al suo contributo alla valutazione della prestazione clinica e della sicurezza clinica del dispositivo.

L'incertezza deriva da due fonti: la qualità metodologica dei dati, e la pertinenza dei dati per la valutazione del dispositivo sui diversi aspetti della sua destinazione¹² (Ad esempio diverse indicazioni mediche, popolazioni target, utenti previsti). Entrambe le fonti di incertezza dovrebbero essere analizzate per determinare un coefficiente per ogni set di dati.

I valutatori dovrebbero pertanto:

- identificare le informazioni contenute in ciascun documento,

- valutare la qualità metodologica del lavoro svolto dagli autori e da quella, la validità scientifica delle informazioni,
- determinare la pertinenza delle informazioni con la valutazione clinica, e
- Pesare sistematicamente il contributo di ciascun set di dati per la valutazione clinica.

Nota 12: Ad esempio diverse indicazioni mediche, popolazioni target, destinatari.

9.2 Il piano di valutazione

Per garantire la valutazione sistematica e imparziale dei dati, i valutatori devono impostare un piano di valutazione che descriva la procedura e i criteri da utilizzare per la valutazione.

- Il piano di valutazione tipicamente include:
 - i criteri per la determinazione della qualità metodologica e della validità scientifica di ogni gruppo di dati.
 - I criteri per determinare la rilevanza per la valutazione clinica (rilevanza per il dispositivo e per i diversi aspetti della sua destinazione).
 - i criteri per la ponderazione del contributo di ciascun gruppo di dati per la valutazione clinica complessiva
- La valutazione dovrebbe essere approfondita e obiettiva, cioè dovrebbe identificare e attribuire adeguata ponderazione sia ai contenuti favorevoli e sfavorevoli di ciascun documento.
- I criteri adottati per la valutazione dovrebbero riflettere la natura, la storia e la destinazione d'uso clinico del dispositivo. Essi dovrebbero essere documentati e giustificati sulla base delle attuali conoscenze / lo stato dell'arte, applicando standard scientifici accettati.
- Ci sono molti modi accettabili, sia qualitativi e quantitativi, per i quali la valutazione può essere eseguita¹³. Per molti dispositivi ben consolidata e dispositivi a basso rischio, i dati qualitativi possono essere sufficienti per soddisfare i requisiti della MDD e AIMDD. I criteri di valutazione dovrebbero essere adeguati di conseguenza.

Nota 13: Per un esempio, consultare l'Allegato D della GHTF documento SG5 N2R8: 2007 su Clinical Evaluation (Allegato D: possibile metodo di Valutazione)

- Il piano di valutazione dovrebbe essere documentato nella relazione di valutazione clinica.

9.3 Condotta della valutazione

I valutatori devono:

- seguire rigorosamente il piano di valutazione predefinito e applicare i suoi criteri costantemente durante la valutazione.
- basare la loro valutazione sul testo integrale delle pubblicazioni e degli altri documenti (non di abstract o di sintesi), in modo da esaminare tutti i contenuti, la metodologia utilizzata, la segnalazione dei risultati, la validità delle conclusioni tratte dall'inchiesta o dal rapporto e Valutare eventuali limitazioni e potenziali fonti di errore nei dati.
- documentare la valutazione nel report di valutazione clinica, in modo che possa essere rivista criticamente da altri.

9.3.1 Come valutare la qualità metodologica e la validità scientifica

I valutatori dovrebbero esaminare i metodi utilizzati per generare/raccogliere i dati e valutare la misura in cui l'effetto osservato (prestazioni o risultati di sicurezza) può essere considerato dovuto all'intervento col dispositivo o dovuto a:

- Influenze confuse (ad esempio il corso naturale della condizione medica di base/ normale regressione, trattamenti concomitanti)
- Pregiudizi
- Errori casuali
- Divulgazione di informazioni inadeguata
- Errori di interpretazione

Alcuni documenti ritenuti inadatti per la dimostrazione di prestazioni adeguate a causa di scarsi elementi del progetto di studio o di un'analisi insufficiente possono comunque contenere dati idonei per l'analisi della sicurezza o viceversa.

Esempi di aspetti che possono essere presi in considerazione per valutare la qualità metodologica e la validità scientifica delle prove sono riportati di seguito.

a. Progetto dello studio delle indagini cliniche pre- e post- commercializzazione

Le considerazioni possono avere bisogno di includere:

- Adeguatezza della dimensione del campione e del calcolo della potenza
- Adeguatezza e pertinenza degli endpoint (compresa la validità degli endpoint surrogati, se utilizzati).
- Adeguatezza dei controlli applicati (compresa la scelta del tipo di studio e dei comparatori, se del caso).
- Potenziale randomizzazione dei pazienti (nel caso di bracci multipli di trattamento)
- L'adeguatezza dei criteri di inclusione e di esclusione e della stratificazione dei pazienti (ad esempio per età, indicazione medica, gravità della condizione, sesso, altri fattori prognostici)
- Distribuzione dei fattori prognostici (in caso di gruppi multipli, i gruppi erano comparabili per questi fattori?)
- Accecamento dei pazienti (può includere l'uso di dispositivi placebo o di chirurgia mascherata), utenti professionali, valutatori dei risultati (endpoint accecati)
- adeguatezza del periodo di follow-up, tra cui se il follow-up è stato abbastanza lungo da ottenere risultati, e se il follow-up è stato abbastanza frequente per rilevare gli effetti collaterali temporanei e le complicanze (come ad esempio la guarigione prolungata della ferita)
- L'affidabilità dei metodi utilizzati per quantificare i sintomi e gli esiti (compresa la convalida dei metodi)
- La registrazione adeguata e la segnalazione di eventi avversi gravi e carenze del dispositivo
- La corretta manipolazione di farmaci e gli interventi concomitanti
- Adeguate procedure per recuperare informazioni complete (ad esempio le procedure da applicare quando i contatti con i pazienti sono persi, la divulgazione di motivi per i pazienti che hanno lasciato lo studio, l'analisi di sensibilità per determinare se i dati mancanti influenzano le conclusioni)

I valutatori dovrebbero verificare se le indagini cliniche siano state definite in modo da confermare o confutare le indicazioni del costruttore sul dispositivo; E se queste indagini includono un numero adeguato di osservazioni per garantire la validità scientifica della conclusione.

b. Ulteriori aspetti per la valutazione della qualità delle indagini cliniche generate e detenute dal Fabbricante

Se un'indagine clinica è stata condotta da o per conto di un Fabbricante, ci si attende che la documentazione relativa alla progettazione, all'approvazione etica e normativa, alla conduzione, ai risultati e alle conclusioni delle indagini necessarie per la valutazione clinica sarà disponibile per essere esaminata, a seconda dei casi. Questo può comprendere:

- Il piano di indagine clinica
- Le rettifiche al piano di indagine clinica e le motivazioni di questi cambiamenti
- I modelli di modulo di segnalazione dei casi, i record di monitoraggio e di controllo;
- La relativa documentazione del comitato etico;
- le approvazioni dell'autorità di regolamentazione come richiesto dalle norme vigenti;
- Il rapporto di indagine clinica firmato e datato (per le indagini terminate);
- L'ultima relazione intermedia disponibile e l'ultima analisi di gravi eventi avversi (Per le indagini che sono in corso);
- Quando un'indagine clinica è condotta fuori dall'UE, un'analisi se i risultati siano trasferibili alla popolazione europea;
- Un'analisi del divario, quando un'inchiesta clinica è condotta su standard diversi dalla EN ISO 14155; L'analisi del divario dovrebbe contenere informazioni sufficienti per essere lette e comprese da un soggetto indipendente.

Il piano d'indagine clinica indica com'era previsto fosse condotto lo studio. Esso contiene importanti informazioni sul progetto dello studio come la selezione e l'assegnazione dei partecipanti al trattamento, la ma-

scheratura (oscuramento dei partecipanti e degli investigatori) e la misurazione delle risposte al trattamento, che possono essere importanti fonti di pregiudizio da valutare e eventualmente non prendere in considerazione quando si cerca di determinare le effettive prestazioni del dispositivo. Per determinare le prestazioni effettive del dispositivo. Inoltre, il piano di indagine clinica definisce il follow-up del partecipante previsto, l'approccio alle analisi statistiche e ai metodi per la registrazione dei risultati, che possono influenzare la qualità, la completezza e la validità dei risultati ottenuti per i risultati delle prestazioni e della sicurezza.

Inoltre, avendo a disposizione il piano di indagine clinica, i suoi emendamenti e la relazione di indagine clinica, i valutatori saranno in grado di valutare in che misura l'indagine è stata condotta come previsto e, in caso di deviazioni dal piano originale, l'impatto di tali deviazioni. Ha avuto sulla veridicità dei dati generati e le conclusioni che possono essere tratte dall'inchiesta sulla prestazione e la sicurezza del dispositivo.

Il rapporto di indagine clinica dovrebbe essere firmato dallo sponsor e dal coordinatore o dal ricercatore principale per fornire la garanzia che la relazione sia una riflessione accurata del comportamento e dei risultati dell'inchiesta clinica.

Un'altra considerazione importante della valutazione sarà valutare se il comportamento dell'inchiesta sia conforme ai regolamenti applicabili e conformemente agli attuali standard etici applicabili che hanno origine nella Dichiarazione di Helsinki. Le indagini cliniche non conformi alle norme etiche applicabili, alle norme mediche mediche (ad esempio EN ISO 14155 o standard comparabili) o alle normative non devono essere utilizzate per dimostrare prestazioni e / o sicurezza del dispositivo. Le ragioni devono essere indicate nella relazione.

Il rapporto di indagine clinica dovrebbe essere firmato dallo sponsor e dal coordinatore o dal ricercatore principale per fornire la garanzia che la relazione sia una riflessione accurata del comportamento e dei risultati dell'inchiesta clinica.

Un'altra considerazione importante della valutazione sarà valutare se il comportamento dell'inchiesta sia conforme ai regolamenti applicabili e conformemente agli attuali standard etici applicabili che hanno origine nella Dichiarazione di Helsinki. Le indagini cliniche non conformi alle norme etiche applicabili, alle norme sui dispositivi medici (ad esempio la EN ISO 14155 o standard comparabili) o alle normative non devono essere utilizzate per dimostrare prestazioni e / o sicurezza del dispositivo. Le ragioni devono essere indicate nella relazione.

c. Informazioni derivate da dati di vigilanza, dati del Registro di sistema del dispositivo, serie di casi, dossier di pazienti e altri dati di utilizzo

I valutatori devono prendere in considerazione differenze significative tra le fonti di informazione rispetto a:

- Procedure utilizzate per recuperare informazioni sui risultati
- Aspetti di qualità dei registri e dei dossier dei pazienti

In caso di informazioni basate sulla segnalazione di vigilanza, i valutatori dovrebbero considerare che gli effetti collaterali indesiderati previsti e le complicazioni dei dispositivi non sono riportabili nel sistema di segnalazione di vigilanza. È comune la mancata dichiarazione o la mancata comunicazione degli effetti collaterali o delle complicanze attesi da parte degli utenti. Pertanto, il sistema di vigilanza non fornisce in genere informazioni adeguate sulla frequenza reale degli effetti collaterali indesiderati attesi e delle complicazioni. Per questi scopi sono necessari dati scientifici sistematici. I dati di vigilanza, compresa l'analisi delle tendenze, dovrebbero essere utilizzati per identificare i rischi inattesi.

In caso d'informazioni basate su registri di apparecchiature, serie di casi, analisi retrospettive di dossier paziente e altri dati di utilizzo, il recupero di informazioni sui risultati può essere incompleta e inaffidabile (sono stati considerati tutti i pazienti? i pazienti sono rappresentativi dell'uso del dispositivo? il registro / professionista ha fatto perdere contatto con i pazienti se si sono trasferiti a professionisti diversi? c'era un follow-up passivo o attivo dei pazienti da parte dei professionisti coinvolti? Per quanto tempo?). Possono esistere differenze significative tra i registri dei dispositivi. Ad esempio, possono offrire una copertura importante o limitata di un paese. I valutatori dovrebbero prendere in considerazione la possibilità che i pazienti lasciano la copertura di un registro o il follow-up di un professionista quando si verificano gravi conseguenze negative. Nella pratica di routine, ci sono anche differenze significative nella durata del follow-up dei pazienti da parte di chirurghi e altri professionisti, nonché nella qualità dei dossier dei pazienti e del recupero dei dati.

Per i dati sull'esperienza clinica è importante che i rapporti o le raccolte di dati (ad es. I rapporti PMS del Fabbriante) contengano informazioni sufficienti per i valutatori per poter effettuare una valutazione razionale ed oggettiva delle informazioni e concludere il suo significato rispetto alla prestazione e sicurezza del dispositivo in questione.

I rapporti di esperienza clinica non adeguatamente supportati da dati, quali relazioni aneddotiche o opinioni, possono contribuire alla valutazione, ad esempio per l'identificazione di rischi imprevisti, ma non dovrebbe essere usato come prova di adeguate prestazioni cliniche e la sicurezza clinica del dispositivo.

d. Elaborazione dati e statistiche

Gli aspetti da considerare comprendono:

- La disponibilità dei metodi per l'elaborazione dei dati (Trasformazione dei dati idonei per l'analisi), convertendo i dati in un formato coerente, ricostruendo i dati statistici mancanti da altre statistiche, trattando i dati mancanti;
- Le esclusioni dall'analisi e le loro implicazioni (compresa la divulgazione e l'adeguatezza della popolazione delle analisi ITT o PP intenti a trattare e per protocollo, la divulgazione dei risultati sia delle delle analisi delle popolazioni ITT e PP);
- L'adeguatezza dei metodi statistici.

e. Assicurazione della qualità

- Conformità con la buona pratica clinica (GCP), come la EN ISO 14155 o norme equivalenti;
- conformità al piano di indagine clinica, monitoraggio e la revisione indipendenti;
- conformità ai requisiti legali.

Mentre una pubblicazione in una rinomata rivista scientifica paritetica è generalmente accettata come indicatore della qualità scientifica, la stessa pubblicazione non è considerata una ragione accettabile per escludere o ridurre le attività di valutazione.

f. Rapporto qualità

I valutatori dovrebbero considerare:

- l'adeguatezza della divulgazione dei metodi utilizzati
- l'adeguatezza della divulgazione dei dati, tra cui
- la completezza della segnalazione di eventi e risultati avversi
- la descrizione sufficiente sulla distribuzione di fattori prognostici nella popolazione dello studio e nei differenti bracci di studio
- la divulgazione di tutti i risultati che lo studio era stato originariamente progettato per generare
- validità delle conclusioni tratte dagli autori (esempio: conclusioni non in linea con la sezione dei risultati del documento)

Occorre inoltre prendere in considerazione eventuali conflitti di interesse degli autori delle pubblicazioni.

È riconosciuto che, laddove i produttori forniscono dati clinici di indagine clinici riportati nella letteratura scientifica, la documentazione facilmente accessibile al Fabbricante per l'inclusione nella valutazione clinica non è probabilmente più che la pubblicazione stessa. In caso di informazioni mancanti, potrebbe essere necessario ridimensionare la valutazione della qualità metodologica di una pubblicazione.

Per ulteriori informazioni, vedere l'Allegato A6 (Valutazione dei dati clinici - esempi di studi che non hanno validità scientifica per dimostrare un'adeguata prestazione clinica e / o la sicurezza clinica).

9.3.2 Come determinare la pertinenza di un set di dati per la valutazione clinica

Nel valutare la rilevanza dei dati raccolti è importante valutare se i dati sono destinati a dimostrare direttamente un'adeguata prestazione clinica e la sicurezza clinica del dispositivo (spesso indicati come dati fondamentali) o se i dati forniscono un ruolo di supporto indiretto.

a. Dati fondamentali

- I dati fondamentali devono avere la qualità dei dati necessari per dimostrare un'adeguata prestazione clinica e la sicurezza clinica del dispositivo in esame (vedere Allegato A6, Valutazione dei dati clinici - esempi di studi che non hanno validità scientifica per dimostrare un'adeguata prestazione clinica e / o una sicurezza clinica);

- Essere generato con il dispositivo in esame o con un dispositivo equivalente usato nella sua destinazione (per un dispositivo equivalente, è necessario dimostrare l'equivalenza; vedere l'Allegato A1, Dimostrazione dell'equivalenza).

b. Altri dati

I dati non cruciali sono generalmente valutati e ponderati per il loro contributo per scopi quali:

- individuare e definire la conoscenza / stato attuale dell'arte nel corrispondente campo medico, in modo da definire criteri di accettabilità per la valutazione del profilo benefici / rischio e di effetti collaterali specifici del dispositivo in esame;
- individuare i pericoli (inclusi i pericoli derivanti da sostanze e tecnologie), i rapporti di caso individuali possono essere utilizzati per identificare i pericoli nuovi e precedentemente sconosciuti associati al dispositivo;
- giustificare la validità dei criteri utilizzati per la dimostrazione dell'equivalenza (se si richiede l'equivalenza);
- giustificare la validità degli endpoint surrogati (se vengono utilizzati endpoint surrogati).
- fornire input per la pianificazione degli studi fondamentali.

Le informazioni corrispondenti sono generalmente riassunte in una sezione di revisione della letteratura della relazione di valutazione clinica.

c. Aspetti da considerare per determinare la pertinenza

La seguente tabella mostra esempi di aspetti che potrebbero essere utilizzati per determinare se e in quale misura i dati sono rilevanti per la valutazione clinica.

Descrizione	Esempi
In che misura i dati generati sono rappresentativi del dispositivo in fase di valutazione?	<ul style="list-style-type: none"> - Dispositivo in esame - Dispositivo equivalente - Dispositivo di riferimento - Altri dispositivi e alternative mediche - Dati relativi alle condizioni mediche gestite con il dispositivo
Quali aspetti sono coperti?	<ul style="list-style-type: none"> - Dati prestazionali fondamentali - Dati di sicurezza fondamentali - Reclami - Identificazione dei rischi - Stima e gestione dei rischi - Creazione di conoscenze attuali / lo stato dell'arte - Determinazione e giustificazione dei criteri per la valutazione del rapporto rischio / beneficio - Determinazione e giustificazione dei criteri per la valutazione dell'accettabilità degli effetti collaterali indesiderati - Determinazione dell'equivalenza - Giustificazione della validità degli endpoint surrogati
I dati sono pertinenti allo scopo previsto del dispositivo o alle affermazioni sul dispositivo?	<ul style="list-style-type: none"> - Rappresentativo dell'intero scopo previsto con tutte le popolazioni dei pazienti e tutte le dichiarazioni previste per il dispositivo in esame - Riguarda determinati modelli / dimensioni / impostazioni, o riguarda aspetti specifici dello scopo o delle dichiarazioni - Non riguarda lo scopo previsto o le dichiarazioni.
Se i dati sono rilevanti per aspetti specifici dello scopo previsto o delle rivendicazioni, sono rilevanti per uno specifico:	

Descrizione	Esempi
- modello, misura o impostazioni del dispositivo?	- Dimensione minima / media / più grande - La dose più bassa / media / alta - eccetera.
- gruppo di utenti?	- Specialisti - Medici generici - Infermiere/i - Adulti sani - Persone con disabilità - Bambini - Ecc.
- indicazioni mediche (quando applicabile)?	- Profilassi dell'emigrania - Trattamento dell'emigrania acuta - Riabilitazione dopo ictus - eccetera.
- fascia di età?	- Neonati prematuri - Neonati - Bambini - Adolescenti - Adulti - Anziani
- genere?	- Femmine - Maschi
- tipo e gravità della condizione medica?	- fase precoce / tardiva - forma lieve / intermedia / seria - fase acuta / cronica - eccetera.
- intervallo di tempo?	- Durata dell'applicazione o uso - Numero di ripetizioni dell'esposizione - Durata del follow-up

9.3.3 Come pesare il contributo di ciascun set di dati

Sulla base della loro validità scientifica e rilevanza, i dati dovrebbero essere ponderati in base ai loro relativi contributi.

A causa della diversità dei dispositivi medici, un metodo unico e ben consolidato per ponderare i dati clinici non esiste:

- I valutatori dovrebbero identificare criteri adeguati a essere applicati per una valutazione specifica
- Questi criteri predefiniti dovrebbero essere seguiti rigorosamente dai valutatori.

Tipicamente, i dati clinici dovrebbero ricevere la più alta ponderazione, quando generati attraverso una ben progettata indagine clinica monitorata randomizzata e controllata (chiamato anche indagine randomizzata e controllata), condotta con il dispositivo in valutazione nella sua destinazione prevista, con i pazienti e gli utenti che sono rappresentativi della popolazione target.

Nota: è riconosciuto che le indagini cliniche randomizzate possono non essere sempre fattibili e/o appropriate e l'utilizzo di progetti di studio alternativi può fornire informazioni cliniche rilevanti di adeguata ponderazione.

Quando respingono le prove, i valutatori dovrebbero documentare i motivi (sia per gli studi che per i rapporti che sono stati generati e detenuti dal Fabbrikante e per altri documenti identificati durante la fase 1).

10 Analisi dei dati clinici (fase 3)

10.1 Considerazioni generali

L'obiettivo della fase di analisi è determinare se i gruppi di dati disponibili, valutati per un dispositivo medico, insieme dimostrano la conformità a ciascuno dei Requisiti Essenziali relativi alla prestazione clinica e alla sicurezza clinica del dispositivo, quando il dispositivo viene utilizzato secondo il suo scopo previsto.

Per dimostrare la conformità il valutatore dovrebbe:

- Usare metodi affidabili
- Fare una analisi esauriente
- Determinare se sono necessarie ulteriori indagini cliniche o altre misure
- Determinare le necessita di PMCF

10.2 Considerazioni specifiche

a. Usare metodi affidabili

Una revisione bibliografica che descriva le conoscenze correnti/stato dell'arte dovrebbe essere preparata con letteratura pertinente identificata durante la Fase 1 e valutata durante la Fase 2.

I criteri di ponderazione sviluppati e assegnati durante la fase di valutazione possono essere usati per identificare quei set di dati che possono essere considerati cruciali.

I metodi disponibili per analizzare i dati clinici generalmente sono sia qualitativi che quantitativi. Sulla base della natura del dispositivo medico e delle circostanze, è probabile che per alcuni dispositivi sarà necessario utilizzare metodi qualitativi (cioè descrittivi) . La dipendenza da metodi qualitativi deve essere giustificata. I dati clinici disponibili, come i numeri di incidenti nella fase post market, in generale dovrebbero essere valutati quantitativamente in relazione alle conoscenze attuali / allo stato dell'arte.

I risultati dei set di dati fondamentali dovrebbero essere esplorati, cercando la coerenza dei risultati attraverso particolari prestazioni caratteristiche del dispositivo e rischi identificati. Se i diversi dataset presentano risultati simili, aumenta la fiducia nella validità. Se vengono osservati risultati diversi nei set di dati, sarà utile determinare il motivo di tali differenze. In ogni caso tutti i set di dati dovrebbero essere considerati e inclusi. I revisori dovrebbero tener conto della ponderazione attribuita ai set di dati durante la fase 2 quando si affrontano le informazioni in conflitto. Se del caso, dovrebbe essere fornita una motivazione per la mancanza di valore, nella valutazione di un set di dati.

In generale, i dati che non sono metodologicamente validi (come i rapporti di pazienti singoli) non devono essere utilizzati per dimostrare un'adeguata prestazione clinica e la sicurezza clinica di un dispositivo.

Per ulteriori informazioni, vedere l'Allegato A6 (Valutazione dei dati clinici - esempi di studi che non hanno validità scientifica per la dimostrazione di un'adeguata prestazione clinica e / o di sicurezza clinica).

In situazioni eccezionali, quando una valutazione è basata su dati limitati, ciò è descritto e giustificato nel rapporto di valutazione clinica. Vedere ulteriori informazioni e considerazioni specifiche nell'Allegato A8 (Dispositivi per i bisogni medici non soddisfatti - aspetti da considerare).

b. Fare un'analisi completa

I valutatori dovrebbero:

- determinare la conformità a ciascuno dei Requisiti Essenziali relativi alla prestazione clinica e alla sicurezza clinica del dispositivo. Per informazioni dettagliate sui Requisiti Essenziali specifici, vedere l'Allegato A7 (Analisi dei dati clinici - conformità a specifici Requisiti Essenziali);
- la valutazione comprende:
- L'adeguatezza dei test pre-clinici (per es. bench test, test sugli animali) per verificare la sicurezza
- Rischi per i pazienti, gli utenti o altre persone associate alla destinazione del dispositivo.
- Benefici per i pazienti
- Conferme che il dispositivo raggiunge le prestazioni previste da Fabbricante, comprese le dichiarazioni del Fabbricante
- Conferme dell'usabilità, che il progetto riduce adeguatamente il rischio di errori d'uso per quanto è possibile, e che il progetto è adeguato all'utente previsto (profano, professionista, disabile, o altri utenti, se applicabile)
- Adeguatazza dei materiali informativi forniti dal fabbricante, comprendendo se le misure di riduzione dei rischi sono affrontate correttamente nelle IFU (istruzioni di manipolazione, descrizione dei rischi,

avvertimenti, precauzioni, controindicazioni, istruzioni per la gestione delle situazioni indesiderabili prevedibili).

- prendere in considerazione tutti i prodotti coperti dalla valutazione clinica e tutti gli aspetti dei loro scopi previsti. Ogni lacuna evidenziata necessita di essere identificata anche in relazione alle informazioni rilevanti per:
- capire le iterazioni tra il dispositivo ed il corpo;
- la completezza dei dati disponibili tenendo in considerazione:
- l'intera gamma dei prodotti/modelli/dimensioni/impostazioni coperte dalla valutazione;
- l'intera gamma delle condizioni d'uso e dello scopo previsto;
- il numero presunto dei pazienti esposti al dispositivo;
- il tipo e l'adeguatezza dei pazienti monitorati;
- il numero e la severità degli eventi avversi;
- l'adeguatezza della stima dei rischi associati ad ogni pericolo identificato;
- la gravità e la storia naturale della condizione diagnosticata o trattata;
- gli attuali standard di cura, inclusi la disponibilità e il profilo benefici / rischi di altri dispositivi e di alternative mediche;
- valutare se esiste coerenza e allineamento tra la valutazione clinica, i materiali informativi forniti dal Fabbricante e la documentazione di gestione dei rischi per il dispositivo in esame; dovrebbero essere individuate eventuali discrepanze per garantire che tutti i pericoli e le altre informazioni clinicamente rilevanti siano state identificate e analizzate in modo appropriato;
- valutare se c'è coerenza tra i documenti citati sopra e la conoscenza/stato dell'arte attuale.

c. Determinare se sono necessarie ulteriori indagini cliniche o altre misure

I valutatori dovrebbero identificare le ulteriori indagini cliniche o altre misure che siano necessarie per generare i dati mancanti ed eliminare i problemi di conformità.

I dati necessari per affrontare le lacune identificate dovrebbero essere determinati così che possano essere tratte con sicurezza le conclusioni in relazione alla conformità con i Requisiti Essenziali, comprendendo:

- valutazione della sicurezza, prestazioni, profilo rischi/benefici
- compatibilità con un elevato livello di protezione della salute e di sicurezza (che può essere determinato considerando le conoscenze correnti/stato dell'arte, con i riferimenti alle norme ed alternative disponibili, minimizzazione dei rischi
- accettabilità di ogni effetto collaterale indesiderato
- il rischio di errori d'uso e l'adeguatezza delle IFU per l'utilizzatore previsto.
- Coerenza tra le informazioni disponibili.

Vedere l'Allegato 2 per informazioni dettagliate su quando dovrebbe essere fatta una indagine clinica supplementare.

d. Determinare le necessità del PCMF

Per determinare le necessità, i valutatori dovrebbero descrivere i rischi residui e ogni incertezza o domanda senza risposta. I valutatori dovrebbero inoltre includere aspetti come complicanze rare incertezze riguardo a prestazioni a medio e lungo termine o sicurezza durante un uso diffuso.

10.3 Dove la dimostrazione di conformità basata su dati clinici non è considerata appropriata.

Se la dimostrazione di conformità ai Requisiti Essenziali basati su dati clinici non è ritenuta appropriata, è opportuno fornire una giustificazione adeguata per tale esclusione:

- La giustificazione deve basarsi sul risultato del processo di gestione dei rischi. Ciò dovrebbe includere una valutazione dei dati clinici di base identificati dalla letteratura e una valutazione della loro pertinenza al dispositivo in fase di valutazione.
- Devono essere considerati in modo specifico l'interazione dispositivo / corpo, le prestazioni cliniche previste e le dichiarazioni del Fabbricante.

- L'adeguatezza della dimostrazione della conformità ai Requisiti Essenziali basata sulla valutazione delle prestazioni, la prove a banco e la valutazione pre-clinica in assenza di dati clinici devono essere debitamente motivati.
- Una valutazione clinica è ancora richiesta e le suddette informazioni e motivazioni basate sull'evidenza dovrebbero essere presentate nel report di valutazione clinica.

11 Il report di valutazione clinica

Un report di valutazione clinica deve essere compilato per documentare la valutazione clinica ed i suoi risultati.

Il report di valutazione clinica dovrebbe contenere sufficienti informazioni per essere letto e compreso da una parte indipendente (per es. ente notificato o autorità di regolamentazione). Di conseguenza dovrebbe fornire sufficienti dettagli per comprendere i criteri di ricerca adottati dai valutatori, i dati che sono disponibili, e tutte le supposizioni fatte e tutte le conclusioni raggiunte.

Il contenuto della relazione di valutazione clinica deve avere riferimenti incrociati con i documenti pertinenti che lo supportano. Dovrebbe essere chiaro quali affermazioni siano giustificate da quali dati, e quali riflettano le conclusioni o le opinioni dei valutatori. La relazione dovrebbe includere riferimenti a dati basati sulla letteratura e ai titoli e ai codici di indagine (se pertinenti e disponibili) di eventuali relazioni cliniche di indagine, con riferimenti incrociati all'ubicazione nella documentazione tecnica del Fabbricante.

La quantità di informazioni può differire in base alla storia del dispositivo o della tecnologia. Quando è stato sviluppato un nuovo dispositivo o tecnologia, la relazione potrebbe dover includere una panoramica del processo di sviluppo e dei punti del ciclo di sviluppo in cui sono stati generati tutti i dati clinici.

È importante che la relazione delinea le varie fasi della valutazione clinica:

- Fase 0, scopo della valutazione clinica:
 - Spiega l'ambito e il contesto della valutazione, inclusi quali prodotti/modelli/dimensioni/impostazioni sono coperti dalla relazione di valutazione clinica, sulla tecnologia su cui si basa il dispositivo medico, sulle condizioni d'uso e sulla destinazione del dispositivo;
 - Documenta qualsiasi affermazione relativa alla prestazione clinica del dispositivo o alla sicurezza clinica.
- Fase 1, identificazione dei dati pertinenti:
 - Spiega la strategia di ricerca della letteratura;
 - Presenta la natura e l'estensione dei dati clinici e dei relativi dati preclinici che sono stati identificati.
- Fase 2, valutazione dei dati pertinenti:
 - Spiega i criteri utilizzati dai valutatori per la valutazione dei set di dati;
 - Riepiloga i set di dati pertinenti (metodi, risultati, conclusioni degli autori);
 - Valuta la loro qualità metodologica, la validità scientifica, la rilevanza per la valutazione, la ponderazione attribuita alle prove e tutte le limitazioni;
 - Presenta le motivazioni per rifiutare certi dati o documenti.
- Fase 3, analisi dei dati clinici:
 - spiega se e come le informazioni di riferimento, quali la conferma della conformità alle prescrizioni dei dati clinici da norme armonizzate applicabili e dai dati clinici, costituiscono prove cliniche sufficienti per dimostrare la prestazione clinica e la sicurezza clinica del dispositivo in esame;
 - spiega se esistono dati adeguati per tutti gli aspetti dello scopo previsto e per tutti i prodotti / modelli / dimensioni / impostazioni oggetto della valutazione clinica.
 - descrive i vantaggi e i rischi del dispositivo (natura, probabilità, portata, durata e frequenza);
 - spiega l'accettabilità del profilo beneficio / rischio secondo le attuali conoscenze e lo stato dell'arte nei campi medici interessati, con riferimento agli standard e ai documenti di orientamento applicabili, alle alternative sanitarie disponibili e all'analisi e conclusioni dei valutatori per l'adempimento Tutti i requisiti essenziali relativi alle proprietà cliniche del dispositivo (MDD ER1, ER3, ER6, AIMDD ER1, ER2, ER5);
 - analizza se vi è coerenza tra i dati clinici, i materiali informativi forniti dal Fabbricante, la documentazione di gestione del rischio per il dispositivo in esame;
 - se esiste la coerenza tra questi documenti e le attuali conoscenze e lo stato dell'arte;
 - individua eventuali lacune e discrepanze;

- individua i rischi residui e le incertezze o le domande senza risposta (quali complicazioni rare, incertezze sulle prestazioni a medio e lungo termine, sicurezza sotto ampio spettro) che dovrebbero essere ulteriormente valutate durante il PMS, inclusi gli studi PMCF.

I valutatori dovrebbero controllare la relazione di valutazione clinica, fornire la verifica che includano una precisa dichiarazione delle loro analisi e opinioni e firmare il rapporto. Dovrebbero fornire il proprio CV e la dichiarazione di interessi al costruttore.

La relazione di valutazione clinica dovrebbe essere datata e controllata dalla versione.

Un formato suggerito per la relazione di valutazione clinica si trova all'Allegato A9 (Rapporto di valutazione clinica - proposta di contenuti, esempi di contenuti).

Suggerimenti sugli aspetti da verificare per la pubblicazione di un rapporto di valutazione clinica sono riepilogati nell'Allegato A10 (Lista di controllo proposta per il rilascio del rapporto di valutazione clinica).

12 Il ruolo dell'organismo notificato nella valutazione dei rapporti di valutazione clinica.

L'organismo notificato svolge un ruolo chiave nella valutazione e nella verifica delle relazioni di valutazione clinica e della documentazione di supporto fornita dai Fabbricanti di apparecchiature mediche per supportare la dimostrazione della conformità di un dispositivo ai Requisiti Essenziali della direttiva in questione.

Nell'Allegato 12 sono fornite raccomandazioni dettagliate per gli enti notificati (attività per gli enti notificati). Queste comprendono:

- guida per gli organismi notificati sulla valutazione delle relazioni di valutazione clinica forniti da Fabbricanti di dispositivi medici come parte della documentazione tecnica (inclusi i dossier di progettazione) e
- guida per l'organismo notificato nell'elaborazione delle loro procedure interne per la valutazione degli aspetti clinici relativi ai dispositivi medici.

Inoltre, dovrebbero essere consultati anche i documenti del gruppo di operazioni di organismi notificati (NBOG). I documenti NBOG includono guide per la migliore pratica, checklist e moduli.

In conformità alla sezione 6a dell'allegato I MDD e alla sezione 5a dell'allegato 1 AIMDD, la dimostrazione della conformità ai requisiti essenziali deve comprendere una valutazione clinica condotta in conformità dell'allegato X della direttiva 93/42/CEE o dell'allegato 7 AIMDD. Ciò è applicabile a tutte le classi del dispositivo medico.

Qualora la dimostrazione della conformità ai requisiti essenziali basata su dati clinici non sia ritenuta appropriata, deve essere adeguatamente giustificata dal Fabbricante e basata sui risultati del processo di gestione dei rischi. Devono essere considerati in modo specifico l'interazione tra dispositivo e corpo, lo scopo previsto e le affermazioni del Fabbricante. L'adeguatezza della dimostrazione della conformità basata sulla valutazione delle prestazioni, il test a banco e la valutazione pre-clinica, in assenza di dati clinici, devono essere debitamente motivati. L'organismo notificato deve esaminare le motivazioni del Fabbricante, l'adeguatezza dei dati presentati e la dimostrazione della conformità. Tuttavia una valutazione clinica è comunque richiesta e le informazioni di cui sopra e una giustificazione evidenziata dovrebbero essere presentati come valutazione clinica per il dispositivo in questione.

A1. Dimostrazione di equivalenza

In base all'allegato X della direttiva MDD e all'allegato 7 AIMDD, la valutazione dei dati clinici (cioè la valutazione clinica), se del caso tenendo conto di eventuali norme armonizzate pertinenti, deve seguire una procedura definita e metodologica, fondata su:

1. sia una valutazione critica della pertinente letteratura scientifica attualmente disponibile in relazione alla sicurezza, alle prestazioni, alle caratteristiche di progettazione e allo scopo previsto del dispositivo, in cui:
 - Vi è la dimostrazione dell'equivalenza del dispositivo al dispositivo a cui si riferiscono i dati, e
 - I dati dimostrano adeguatamente la conformità ai requisiti essenziali pertinenti.
2. o una valutazione critica dei risultati di tutte le indagini cliniche effettuate.
3. o una valutazione critica dei dati clinici combinati forniti da 1 e 2.

Le caratteristiche cliniche, tecniche e biologiche sono prese in considerazione per la dimostrazione dell'equivalenza:

- Cliniche:
 - utilizzati per la medesima condizione clinica (compresi, quando applicabile, la gravità e lo stadio della malattia simili, la medesima indicazione medica) e
 - utilizzati per lo stesso scopo previsto, e
 - utilizzato nello stesso sito nel corpo, e
 - usato in una popolazione simile (questo può riguardare l'età, il sesso, l'anatomia, la fisiologia, eventualmente altri aspetti), e
 - non previsti per fornire prestazioni significativamente diverse (nelle pertinenti prestazioni critiche come l'effetto clinico previsto, lo scopo specifico previsto, la durata dell'uso, ecc.).
- Tecniche:
 - avere un design simile, e
 - essere utilizzati nelle stesse condizioni di utilizzo e
 - avere specifiche e proprietà simili (ad esempio proprietà fisico-chimiche quali tipo e intensità di energia, resistenza alla trazione, viscosità, caratteristiche della superficie, lunghezza d'onda, struttura superficiale, porosità, dimensione delle particelle, nanotecnologia, massa specifica, inclusioni atomiche come nitrocarburi, ossidabilità) e
 - utilizzare metodi di distribuzione simili (se pertinenti), e
 - avere principi di funzionamento simili e requisiti di prestazioni critiche.
- Biologiche:
 - utilizzare gli stessi materiali o sostanze a contatto con gli stessi tessuti umani o fluidi corporei.
 - Possono essere previste eccezioni per i dispositivi a contatto con la pelle intatta e per componenti minori dei dispositivi; In questi casi i risultati dell'analisi dei rischi possono consentire l'utilizzo di materiali simili tenendo conto del ruolo e della natura del materiale simile. Diversi aspetti dell'equivalenza e della conformità ai diversi requisiti essenziali possono essere influenzati dai materiali. I valutatori dovrebbero prendere in considerazione la sicurezza biologica (ad esempio nel rispetto della norma ISO 10993) e altri aspetti necessari per una dimostrazione completa dell'equivalenza. Dovrebbe essere fornita una giustificazione per spiegare la situazione.

Per la presunzione di equivalenza,

- L'equivalenza può essere basata solo su un singolo dispositivo;

Nota 14: I valutatori possono voler fare riferimento a diversi dispositivi equivalenti. In una simile situazione, l'equivalenza di ogni singolo dispositivo al dispositivo in esame dovrebbe essere pienamente studiata, dimostrata e descritta nel rapporto di valutazione clinica.

- tutte tre le caratteristiche (cliniche, tecniche e biologiche) devono essere soddisfatte
- simile significa che nessuna differenza clinicamente significativa nelle prestazioni e nella sicurezza del dispositivo possa essere innescata dalle differenze tra il dispositivo in esame e il dispositivo presunto equivalente;

- le differenze tra il dispositivo in esame e il dispositivo presunto equivalente devono essere identificate, completamente divulgate e valutate; dovrebbero essere date spiegazioni, perché non sono previste differenze tali da influire in modo significativo sulle prestazioni cliniche e sulla sicurezza clinica del dispositivo in fase di valutazione;
- il Fabbricante dovrebbe indagare se il dispositivo medico presumibilmente equivalente è stato prodotto mediante un trattamento speciale (ad esempio una modifica della superficie, un processo che modifica le caratteristiche del materiale); Se questo è il caso, il trattamento potrebbe causare differenze rispetto alle caratteristiche tecniche e biologiche; Ciò dovrebbe essere preso in considerazione per la dimostrazione dell'equivalenza e documentata nel CER;
- se le misurazioni sono possibili, le specifiche e le proprietà clinicamente rilevanti dovrebbero essere misurate sia nel dispositivo in esame che nel dispositivo presunto come equivalente e presentati in tabelle comparative;
- dovrebbero essere inclusi disegni o immagini comparativi per comparare le forme e le dimensioni degli elementi che sono in contatto con il corpo;
- è previsto che il Fabbricante:
- includa le informazioni non cliniche di supporto (ad esempio rapporti di studio pre-clinici) nella documentazione tecnica del dispositivo, e
- nella relazione di valutazione clinica, riassumere le informazioni e citare la sua posizione nella documentazione tecnica;
- per la valutazione delle caratteristiche tecniche, i dispositivi che ottengono lo stesso risultato terapeutico con diversi mezzi non possono essere considerati equivalenti;
- Per la valutazione delle caratteristiche biologiche:
- quando è necessaria una caratterizzazione chimica dettagliata dei materiali a contatto con il corpo, l'ISO 10993-18 Allegato C può essere utilizzata per dimostrare l'equivalenza tossicologica, ma è solo una parte della valutazione dei criteri biologici;
- le procedure di approvvigionamento e di fabbricazione possono avere effetti negativi sui profili di impurità; I metodi analitici scelti per caratterizzare i dispositivi medici dovrebbero tenere adeguatamente conto delle conoscenze relative ai profili di impurità attesi (i test possono essere ripetuti quando i metodi di produzione o i loro sourcing sono cambiati);
- può essere necessario mostrare dagli studi istopatologici che la stessa risposta dell'ospite è ottenuta in vivo nell'applicazione prevista e la durata prevista del contatto;
- per le prove sugli animali, le differenze tra le specie possono limitare il valore predittivo della prova; La scelta del test e il suo valore predittivo dovrebbero essere giustificati;
- l'abrasione, se pertinente, e la risposta dell'ospite alle particelle possono anche essere considerate.
- I soli dati clinici ritenuti rilevanti sono i dati ottenuti quando il dispositivo equivalente è un dispositivo medico marcato CE, utilizzato secondo la sua destinazione come documentato nelle IFU.

Nota: Possono essere considerate eccezioni. Quando il dispositivo equivalente non è un dispositivo contrassegnato dalla CE, è necessario includere nel CER le informazioni relative allo stato normativo del dispositivo equivalente e una giustificazione per l'utilizzo dei suoi dati. La giustificazione dovrebbe spiegare se i dati clinici sono trasferibili alla popolazione europea e un'analisi di eventuali lacune di buone pratiche cliniche (come ISO 14155) e di norme armonizzate pertinenti.

A2. Quando dovrebbe essere eseguita un'indagine clinica supplementare.

a. Come dovrebbero decidere Fabbricanti e Valutatori se c'è sufficiente evidenza clinica?

Quando i dati sono richiesti per trarre le conclusioni sulla conformità di un dispositivo ai Requisiti Essenziali, i dati necessari devono essere in linea con la conoscenza corrente/stato dell'arte, essere scientificamente affidabili, coprire tutti gli aspetti dello scopo previsto e tutti i prodotti/ modelli/misure/impostazioni previste dal Fabbricante.

Se ci sono delle lacune che non possono essere affrontate con altri mezzi dovrebbe essere pianificata ed eseguita un'indagine clinica.

b. Considerazioni

Gli impianti e i dispositivi ad alto rischio, quelli basati su tecnologie dove c'è poca o nessuna esperienza e quelli che estendono lo scopo previsto di una tecnologia esistente (per es. un nuovo utilizzo clinico) richiedono più facilmente dati da indagine clinica.

Per la conformità con l'Allegato X sezione 1.1.a MDD e l'Allegato 7 AIMDD, le indagini cliniche con i dispositivi in esame sono richieste per i dispositivi impiantabili e per quelli di Classe III a meno che possa essere debitamente giustificato affidandosi ai soli dati clinici esistenti.

La necessità di indagini cliniche dipende dalla capacità dei dati esistenti di affrontare adeguatamente il profilo rischi/benefici, le affermazioni e gli effetti collaterali per rispettare i Requisiti Essenziali applicabili. Le indagini cliniche possono comunque essere richieste anche per altri dispositivi compresi i dispositivi in classe I e in classe IIa e per i dispositivi in classe IIb che non sono impiantabili.

Nel decidere se è necessario eseguire indagini cliniche supplementari, il Fabbricante dovrebbe eseguire una dettagliata gap analysis. La gap analysis dovrebbe determinare se i dati esistenti sono sufficienti per verificare che il dispositivo sia conforme a tutti i requisiti essenziali relativi alla prestazione clinica e alla sicurezza clinica.

Deve essere rivolta una particolare attenzione ad aspetti quali:

- nuove caratteristiche di design, tra cui nuovi materiali,
- nuove finalità previste, incluse nuove indicazioni mediche, nuove popolazioni target (età, sesso, ecc.),
- nuove rivendicazioni che il Fabbricante intende utilizzare,
- nuovi tipi di utilizzatori (ad esempio profani),
- la gravità dei rischi diretti e / o indiretti,
- contatto con membrane della mucosa o invasività,
- aumentando la durata dell'uso o il numero di ri-applicazioni,
- incorporazione di sostanze medicinali,
- uso di tessuti animali (diversi dal contatto con la pelle intatta),
- questioni sollevate quando sono disponibili o sono diventate disponibili nuove alternative mediche con minori rischi o benefici più estesi per i pazienti,

Nota 15: Vedi Allegato A7.2 (Valutazione della conformità con i requisiti sul profilo beneficio/rischio accettabile)

- questioni sollevate quando vengono riconosciuti nuovi rischi (anche a causa di progressi in medicina, scienza e tecnologia)
- se i dati di interesse siano suscettibili di valutazione attraverso un'indagine clinica,
- eccetera.

Dovrebbero essere utilizzati dati relativi alla sicurezza e alle prestazioni di altri dispositivi e terapie alternative, compresi dispositivi di riferimento e dispositivi equivalenti, per definire lo stato dell'arte o individuare i rischi dovuti a sostanze e tecnologie. Ciò consentirà di stabilire in modo più preciso i requisiti dei dati clinici in relazione allo scopo previsto di un dispositivo. La precisione in questa analisi e la scelta delle indicazioni mediche selezionate e delle popolazioni target possono ridurre la quantità di dati clinici necessari per ulteriori indagini cliniche.

A3. Descrizione del dispositivo – contenuti tipici

La descrizione deve essere sufficientemente dettagliata per consentire una corretta valutazione della condizione di conformità ai requisiti essenziali, il reperimento di dati significativi della letteratura e, se del caso, la valutazione dell'equivalenza ad altri dispositivi descritti nella letteratura scientifica:

- nome, modello, dimensioni, componenti del dispositivo, compresi il software e gli accessori
- gruppo di apparecchi a cui appartiene il dispositivo (ad es. Valvola aortica artificiale biologica),
- se il dispositivo è in fase di sviluppo / sottoposto a marcatura CE iniziale / è marcato CE
- se il dispositivo è attualmente sul mercato in Europa o in altri paesi, da quando, il numero di dispositivi immessi sul mercato
- scopo previsto del dispositivo
- esatte indicazioni mediche (se del caso)

- nome della malattia o condizione / forma clinica, fase, severità / sintomi o aspetti da trattare, gestire o diagnosticare
- popolazioni pazienti (adulti/bambini/neonati, altri aspetti)
- destinatario (uso da parte di professionista sanitario/profano)
- organi/parti del corpo/tessuti o fluidi corporei contattati dal dispositivo
- la durata dell'uso o il contatto con il corpo
- ripetere le applicazioni, incluse restrizioni relative al numero o alla durata delle richieste
- contatto con membrane mucose/invasività / impianto
- controindicazioni
- precauzioni richieste dal costruttore
- monouso/riutilizzabile
- altri aspetti
- la descrizione generale del dispositivo comprende:
 - una breve descrizione chimica e fisica
 - le specifiche tecniche e le caratteristiche meccaniche
 - la sterilità
 - la radioattività
 - come il dispositivo raggiunge il suo scopo previsto
 - i principi di funzionamento
 - i materiali utilizzati nel dispositivo focalizzandosi sui materiali che vanno a contatto(direttamente o indirettamente) con il paziente/ l'utilizzatore, descrizione delle parti del corpo interessate
 - se incorpora sostanze medicinali già sul mercato o nuove), tessuti animali o emocomponenti, lo scopo dei componenti;
 - altri aspetti
 - se il dispositivo è destinato a coprire necessità mediche altrimenti non soddisfatte/se ci sono alternative mediche al dispositivo/se il dispositivo è equivalente a un dispositivo esistente, con una descrizione della situazione e tutte le nuove funzionalità;
 - se il dispositivo è inteso ad entrare nel mercato in base all'equivalenza:
 - nome, modelli, dimensioni, impostazioni componenti del dispositivo presumibilmente equivalenti, inclusi software e accessori
 - se l'equivalenza sia già stata dimostrata
 - prestazioni previste, comprese le prestazioni tecniche del dispositivo prevista dal Fabbricante, i benefici clinici , le affermazioni sulle prestazioni cliniche e sulla sicurezza clinica che il Fabbricante intende utilizzare;
 - per dispositivi basati su dispositivi precedenti: Nome, modelli, dimensioni del dispositivo predecessore, se il dispositivo predecessore è ancora sul mercato, descrizione delle modifiche, data delle modifiche.
 - Numero corrente della versione o data dei materiali informativi forniti dal Fabbricante (etichetta, IFU, materiali promozionali disponibili e documenti di accompagnamento eventualmente previsti dal Fabbricante).

A4. Fonti bibliografiche

Ci sono diverse fonti di letteratura clinica che possono essere ricercate per la valutazione clinica. È necessaria una strategia di ricerca completa, che normalmente coinvolge più database. La strategia di ricerca dovrebbe essere documentata e giustificata. Le fonti importanti includono le seguenti:

- Database di letteratura scientifica
- MEDLINE o Pubmed possono fornire un buon punto di partenza per una ricerca. Tuttavia, con copertura eventualmente incompleta delle riviste europee e ridotte funzionalità di ricerca, la completezza non può necessariamente essere garantita.
- Possono essere necessarie ulteriori basi di dati per garantire un'adeguata copertura dei dispositivi e delle terapie in uso in Europa, per identificare le sperimentazioni cliniche e le pubblicazioni pertinenti dell'esperienza dell'utente¹⁶ e per facilitare le ricerche tramite il nome del dispositivo e il Fabbricante (ad esempio EMBASE / Excerpta Medica, Cochrane CENTRAL Registro delle prove, ecc.).

Nota 16: Studi che producono risultati negativi o esperienza degli utilizzatori (quali pubblicazioni sui rischi che si basano su un caso o una serie di casi) non possono essere qualificati per la pubblicazione in riviste mediche ad alto impatto. È quindi necessario ricercare le riviste a basso impatto disponibili per utenti europei e altre fonti.

- La copertura delle informazioni e le funzioni di ricerca disponibili nei database scientifici possono cambiare nel tempo. I criteri per la selezione di database adeguati vanno pertanto definiti e rivalutati regolarmente.
- Ricerche su Internet.

Le ricerche forniscono dati importanti, esempi includono informazioni su:

- norme armonizzate e altre norme applicabili al dispositivo in oggetto e contenenti informazioni sulle prestazioni cliniche e sulla sicurezza clinica.
- Azioni correttive nel campo della sicurezza per dispositivi equivalenti e o altri dispositivi. Questi possono essere trovati sui siti web dei Fabbricanti, nei siti internet delle Autorità Competenti Europee, del US Food and Drug Administration, e di altri siti.
- Report dal registro implantare
- Documenti disponibili in database di revisione sistematica (ad esempio, il database Cochrane delle recensioni sistematiche, prospero registro internazionale delle revisioni sistematiche).
- Documenti esperti prodotti da associazioni mediche professionali importanti per la valutazione delle conoscenze e dello stato attuale, comprese le linee guida pratiche cliniche e le dichiarazioni di consenso.
- Meta-analisi e revisioni di istituti e reti di valutazione della tecnologia sanitaria (HTA).
- Identificazione degli studi attraverso la piattaforma del Registro delle Indagini Cliniche Internazionali dell'OMS (ICTRP) e ClinicalTrials.gov.
- Dati non pubblicati

I dati non pubblicati sono importanti per molti dispositivi e dovrebbe essere considerato il recupero di tali dati, ad esempio per il monitoraggio di eventuali modifiche.

- L'etichetta e l'IFU del dispositivo equivalente (se l'equivalenza è rivendicata dal Fabbricante) e / o di dispositivi di riferimento e altri dispositivi.
- Dati forniti ai produttori dai registri dell'impianto.
- Dati presentati ai congressi.
- Citazioni di riferimento nella letteratura scientifica possono essere importanti e devono essere vagliate. La letteratura risultata essere pertinente rischia di citare altra letteratura che è di interesse diretto per il Fabbricante. In aggiunta, può essere necessario recuperare parte della letteratura riferimento per valutare la qualità scientifica di un documento.

A5. Ricerca bibliografica e protocollo di revisione della letteratura, elementi chiave.

Gli output della ricerca bibliografica e della revisione della letteratura sono:

- Letteratura sul dispositivo in questione e sul dispositivo equivalente.

Nota 17: Se il Fabbricante detiene propri dati clinici per il dispositivo in esame (ad es. proprie Indagini cliniche premarket, studi PMCF, altri dati PMS), la letteratura viene considerata insieme a quei dati per una valutazione coerente e un'analisi globale.

- Una revisione delle attuali conoscenze e dello stato dell'arte necessarie per il corretto svolgimento della valutazione e dell'analisi dei dati clinici del dispositivo in esame e del dispositivo equivalente (ad esempio norme applicabili e documenti di orientamento, informazioni sulle condizioni mediche che sono rilevanti per la valutazione clinica, le opzioni terapeutiche/di gestione/diagnostiche, disponibili per la popolazione del paziente prevista, ecc.).

La letteratura raccolta può essere relativa direttamente al dispositivo in questione (ad es. pubblicazioni di indagini cliniche del dispositivo in questione che sono state eseguite da terzi, suoi effetti collaterali o complicazioni, rapporti di incidenza) e/o su un dispositivo equivalente, dispositivi di riferimento, altri dispositivi e alternative mediche disponibili alla popolazione di pazienti.

Il protocollo di ricerca di letteratura e di revisione della letteratura dovrebbe riguardare lo sfondo e l'obiettivo della revisione, specificando le domande di revisione della letteratura e i metodi di identificazione, selezione, raccolta e valutazione delle pubblicazioni pertinenti necessarie per affrontarle. Dovrebbe includere la metodologia di ricerca letteraria (protocollo di ricerca letteraria).

La scelta della letteratura dovrebbe essere oggettiva e giustificata, vale a dire includere tutti i dati rilevanti, sia favorevoli che sfavorevoli. Per quanto riguarda la valutazione clinica, è importante che i valutatori clinici siano in grado di valutare il grado a cui i documenti selezionati riflettono l'applicazione / utilizzo previsti del dispositivo.

Devono essere utilizzati metodi di ricerca e revisione sistematici oggettivi e non parziali. Esempi sono:

- PICO (caratteristiche del paziente, tipo di intervento, controllo e query di esito)

Nota 18: Il termine Intervento comprende terapie, misure diagnostiche, misure per la gestione delle malattie o delle condizioni mediche.

- Manuale di Cochrane per le revisioni sistematiche degli interventi
- Dichiarazione PRISMA (Elementi di Reporting Preferiti per le recensioni sistematiche e meta-analisi)
- Proposizione MOOSE (meta-analisi degli studi osservazionali in epidemiologia)

Il protocollo dovrebbe specificare gli elementi descritti di seguito, affrontando i retroscena, gli obiettivi ed i metodi per l'identificazione, la selezione e la raccolta delle pubblicazioni pertinenti per affrontare le domande di revisione della letteratura.

A5.1. Il contesto della ricerca bibliografica e la revisione della letteratura

Questa sezione documenta l'importanza e la razionalità per la revisione della letteratura e comprende, ma non si limita a:

- Nome/modello del dispositivo
- Importanza della revisione della letteratura per il processo di gestione dei rischi. La revisione della letteratura fornirà dati sugli interventi attuali¹⁹ per la popolazione del paziente desiderata (stato dell'arte) al fine di dare un contributo alle valutazioni dei profili benefici/rischi accettabili, ciò che attualmente è considerato come un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza E quali sono considerati effetti collaterali accettabili.

Nota 19: Comprende terapie, misure diagnostiche, misure per la gestione delle malattie o delle condizioni mediche.

- Recensioni precedenti della letteratura
- Importanza della revisione al processo di gestione dei rischi
- Precedenti ricerche bibliografiche condotte dal Fabbricante
- Se comprendono dispositivi equivalenti o di riferimento, il nome e il modello dei dispositivi.
- Il CER dovrà stabilire l'equivalenza al dispositivo in fase di valutazione o la rilevanza dei dispositivi di riferimento per la valutazione clinica.

A5.2. Obiettivo

Questa sezione documenta le domande di ricerca, che devono essere coerenti con l'ambito della valutazione clinica e costruite con cura con un processo (ad esempio PICO):

- Popolazione/ malattia o condizioni
- Interventi
- Gruppo(i) di confronto/controllo(i)
- Esito (i)/endpoint (s)

Gli input per le domande di riesame (ad esempio PICO) sono la descrizione del dispositivo e la prestazione prevista del dispositivo, incluse eventuali indicazioni sulla prestazione clinica e sulla sicurezza clinica che il Fabbricante desidera utilizzare. Anche informazioni dal processo di gestione del rischio sono necessarie come input.

A5.3. Metodi

La sezione metodi del protocollo documenta i piani di ricerca letteraria, selezione dello studio, raccolta dati e metodi di analisi. Definisce la strategia di ricerca letteraria e i criteri di inclusione / esclusione dei documenti trovati.

Il protocollo dovrebbe includere:

- la metodologia di ricerca letteraria
 - Lo scopo di un protocollo di ricerca bibliografica è quello di pianificare la ricerca prima dell'esecuzione. Dovrebbe essere sviluppato ed eseguito da persone esperte nel reperimento delle informazioni, tenendo debitamente conto della portata della valutazione clinica stabilita dal Fabbricante. Il coinvolgimento di esperti di reperimento di informazioni contribuirà ad ottimizzare il recupero della letteratura per identificare tutte le pertinenti pubblicazioni.
 - L'importanza di un protocollo di ricerca bibliografica è per una valutazione critica dei metodi. La strategia di ricerca dovrebbe essere basata su domande rivedute attentamente.
- le fonti dei dati da utilizzare e una giustificazione per la loro scelta (vedere l'Allegato A4, Fonti di letteratura)
- l'estensione di ogni ricerca di database di letteratura scientifica (la strategia di ricerca del database);
- tenta di identificare tutta la letteratura pubblicata
- quali database elettronici devono essere ricercati, con giustificazione
- l'estensione di qualsiasi ricerca su Internet e ricerca di informazioni non pubblicate, inclusa la strategia di ricerca e la giustificazione
- termini di ricerca esatti e tutti i limiti
- limiti per le date di inizio e fine di ogni ricerca
- la selezione / criteri (come i criteri di inclusione / esclusione) da applicare alla letteratura pubblicata e alla giustificazione per la loro scelta
- strategie per affrontare il potenziale di duplicazione dei dati in molteplici pubblicazioni;
- strategie per evitare di recuperare pubblicazioni di dati generati e già detenuti dal Fabbricante
- il piano di raccolta dati che definisce le pratiche di gestione dei dati per garantire l'integrità dei dati durante l'estrazione (ad esempio controllo qualità / seconda revisione dei dati estratti da un revisore aggiuntivo)
- il piano di valutazione che definisce i metodi di valutazione di ciascuna pubblicazione, inclusa la pertinenza dei dati all'uso clinico previsto e la qualità metodologica dei dati
- il piano di analisi, che definisce i metodi per l'analisi dei dati, tra cui l'elaborazione e la trasformazione dei dati

Ogni scostamento dal protocollo di ricerca della letteratura dovrebbe essere indicato nel rapporto di ricerca della letteratura.

A6. Valutazione dei dati clinici - esempi di studi che non hanno validità scientifica per dimostrare un'adeguata prestazione clinica e/o la sicurezza clinica.

a. Mancanza di informazioni su aspetti elementari

Ciò include rapporti e pubblicazioni che omettono la divulgazione di

- metodi utilizzati
- identità dei prodotti utilizzati
- numero di pazienti esposti
- quali sono i risultati clinici
- tutti i risultati dello studio o indagine clinica previsti per indagare
- effetti collaterali indesiderati che sono stati osservati
- intervalli di confidenza / calcolo della significatività statistica
- se ci sono intent-to-treat e popolazioni per protocollo: definizioni e risultati per le due popolazioni.

b. Numero troppo piccolo per rilevanza statistica

Include pubblicazioni e rapporti con dati preliminari inconcludenti, dati non conclusivi da studi di fattibilità, esperienza aneddotica, ipotesi e opinioni sospette.

c. Metodi statistici impropri

Comprende

- Risultati ottenuti dopo test di più sottogruppi, quando non sono state applicate correzioni per più confronti.
- Calcoli e test basati su un certo tipo di distribuzione dei dati (ad es. Distribuzione Gaussiana con calcoli di valori medi, deviazioni standard, intervalli di confidenza, t-test, altri test), mentre il tipo di distribuzione non è testato, il tipo di distribuzione non è plausibile, o i dati non sono stati trasformati. Dati come le curve di sopravvivenza, ad es. la sopravvivenza dell'impianto, la sopravvivenza del paziente, la sopravvivenza senza sintomi, è generalmente improbabile che seguano una distribuzione gaussiana.

d. Mancanza di controlli adeguati

Nelle situazioni seguenti, i pregiudizi o la confusione sono probabili in singoli studi a braccio e in altri studi che non includono controlli appropriati:

- Quando i risultati sono basati su valutazioni endpoint soggettive (ad es. Valutazione del dolore).
- Quando gli endpoint o i sintomi valutati sono soggetti a fluttuazioni naturali (ad esempio, la regressione alla media quando osserva i pazienti con malattie croniche e sintomi fluttuanti quando si verifica il naturale miglioramento quando il corso naturale della malattia in un paziente non è chiaramente prevedibile).
- Quando gli studi sull'efficacia sono condotti con soggetti che potrebbero prendere o prevedono di ricevere efficaci co-intervento (inclusi i medicinali over-the-counter e altre terapie).
- Quando possono esserci altri fattori che influenzano (ad esempio esiti che sono influenzati dalla variabilità della popolazione del paziente, dalla malattia, dalle capacità degli utenti, dalle infrastrutture disponibili per la pianificazione / intervento / assistenza successiva, l'uso di medicinali profilattici, altri fattori).
- Quando vi sono differenze significative tra i risultati delle pubblicazioni esistenti, indicando fattori di influenza variabili e mal controllati.

Nelle situazioni descritte in precedenza, in genere non è sufficiente trarre conclusioni basate su confronti diretti con dati esterni o storici (come trarre conclusioni confrontando i dati di un'inchiesta clinica con i dati del Registro di sistema o con i dati della letteratura pubblicata).

Diversi disegni di studio possono consentire di effettuare confronti e conclusioni dirette in queste situazioni, come il disegno controllato randomizzato, il disegno incrociato o il disegno a spacco.

e. Raccolta impropria di dati sulla mortalità e su gravi di eventi avversi

La dimostrazione di adeguati benefici e di sicurezza si basa talvolta sui dati relativi alla mortalità o al verificarsi di altri gravi esiti che limitano la capacità del soggetto di vivere nella propria casa e sono disponibili per i contatti di follow-up. In questo tipo di studio,

- il consenso dei soggetti per contattare persone/istituzioni di riferimento per il recupero di informazioni mediche dovrebbe essere ottenuto durante l'assunzione; quando i soggetti non possono più essere trovati, i risultati devono essere indagati con le persone istituzioni di riferimento;
- devono essere analizzate le conseguenze dei dati mancanti sui risultati (ad esempio con un'analisi di sensibilità); in alternativa, quando i pazienti non possono più essere trovati e i loro risultati non possono essere identificati, dovrebbero essere considerati soddisfacenti l'endpoint SAE in esame (ad esempio l'endpoint di mortalità di uno studio).

Negli studi di mortalità (e altri studi che affrontano risultati gravi) le procedure per indagare i risultati gravi del paziente, i numeri di soggetti persi al follow-up, i motivi per cui i soggetti lasciano lo studio e i risultati dell'analisi della sensibilità dovrebbero essere completamente divulgati nei rapporti e nelle pubblicazioni.

f. Interpretazione errata dagli autori

Include conclusioni che non sono in linea con la sezione dei risultati del rapporto o pubblicazione, ad esempio

- relazioni e pubblicazioni che non rispondono correttamente alla mancanza di significatività statistica/intervalli di confidenza che comprendono l'ipotesi nullo.
- effetti troppo piccoli per una rilevanza clinica.

g. Attività illegali

Comprende indagini cliniche non condotte in conformità alle normative locali. In genere ci si aspetta che le indagini cliniche siano progettate, condotte e segnalate in conformità alla norma EN ISO 14155 o ad uno standard comparabile e in conformità alle normative locali e alla Dichiarazione di Helsinki.

A7. Analisi dei dati clinici – conformità con specifici Requisiti Essenziali

Mentre questa Allegato descrive le esigenze della valutazione clinica (MDD ER1, ER3, ER6, AIMDD ER1, ER2, ER5), ci possono essere ulteriori requisiti essenziali che necessitano del supporto di evidenza cliniche sufficienti per la valutazione della conformità.

A7.1. Valutazione della conformità con requisiti sulla sicurezza (MDD ER1/AIMDD ER1)

I materiali informativi forniti dal costruttore (inclusi l'etichetta, le IFU, i materiali promozionali disponibili e i documenti di accompagnamento eventualmente previsti dal Fabbricante) dovrebbero essere riesaminati per assicurarne la conformità ai dati clinici rilevanti valutati nella fase 2 e che tutti i pericoli, le informazioni sulla mitigazione dei rischi e le altre informazioni clinicamente rilevanti sono stati identificati in modo appropriato.

Input dalla gestione dei rischi e l'uso delle norme:

- I documenti di gestione dei rischi devono determinare se tutti i rischi identificati sono coperti interamente da norme armonizzate o da altre norme pertinenti o se esistono lacune che è necessario coprire con dati clinici.
- I documenti di gestione del rischio dovrebbero determinare se tutti i rischi identificati relativi al trattamento dei pazienti, al modo di funzionamento del dispositivo o i rischi connessi all'usabilità sono stati ridotti al minimo o se vi sono questioni da risolvere sui rischi clinici.
- Generalmente ci si aspetta che le norme armonizzate siano applicate in modo completo per conferire una presunzione di conformità.
- Se gli sviluppi tecnici forniscono un livello più elevato di sicurezza rispetto alle norme armonizzate in vigore, occorre dare priorità al livello più elevato di sicurezza al fine di soddisfare i requisiti essenziali per ridurre i rischi per quanto possibile, che i rischi devono essere compatibili con un elevato livello di protezione della salute e sicurezza e che gli effetti collaterali devono essere accettabili (MDD ER2 e ER3 e ER6; AIMDD ER1 e ER5).

Esempi: I rischi elettrici dovrebbero essere coperti dalla conformità alla norma EN 60601-1 e dalle norme collaterali applicabili alle apparecchiature elettriche mediche, in modo che il dispositivo non comprometta la sicurezza e la salute dei pazienti o degli utenti. In queste circostanze, i rischi residui relativi ai pericoli elettrici sono accettabili e ulteriori dati clinici non sono necessari a meno che non siano rilevati problemi negativi durante le attività PMS.

Ci si attende che siano applicate le norme armonizzate sull'usabilità (EN 62366 e se applicabile EN 60601-1-6) per garantire che gli aspetti di usabilità siano presi in considerazione durante lo sviluppo del dispositivo. Tuttavia, non forniscono indicazioni su un livello dettagliato di progettazione, mentre è noto che gli aspetti dell'usabilità causano o contribuiscono ad una gran parte degli incidenti. Pertanto, potrebbero essere necessari dati clinici per dimostrare che il rischio di errore di utilizzo, a causa delle caratteristiche ergonomiche del dispositivo e dell'ambiente in cui il dispositivo è destinato ad essere utilizzato, è stato ridotto per quanto possibile.

A7.2. Valutazione della conformità con il requisito sul profilo rischio/beneficio accettabile (MDD ER1/AIMDD ER1).

Ci si aspetta:

- che la valutazione clinica dimostra che tutti i rischi che possono essere associati alla finalità prevista sono minimizzati e accettabili quando si pesano contro i benefici per il paziente e sono compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza; e
- che le IFU descrivano correttamente lo scopo previsto del dispositivo in quanto supportato da prove cliniche sufficienti; e
- che le IFU contengano informazioni corrette per ridurre il rischio di errore di utilizzo, informazioni sui rischi residui e la loro gestione in quanto supportati da prove cliniche sufficienti (ad es. Istruzioni di manipolazione, descrizione dei rischi, avvertenze, precauzioni, controindicazioni, istruzioni per gestire situazioni indesiderabili prevedibili).

a. Valutazione della descrizione dello scopo previsto del dispositivo

I materiali informativi forniti dal Fabbricante (inclusi l'etichetta, le IFU, i materiali promozionali disponibili e i documenti di accompagnamento eventualmente previsti dal Fabbricante) dovrebbero essere riesaminati. I valutatori dovrebbero valutare se la descrizione fornita dal Fabbricante identifica correttamente quelle condizioni mediche e gruppi di destinazione per i quali è stata dimostrata la conformità ai requisiti essenziali pertinenti attraverso prove cliniche sufficienti. Quando si leggono le IFU, non ci dovrebbe essere alcuna incertezza per gli utilizzatori su quando una determinata condizione medica o un'indicazione medica o una popolazione target è coperta dalla marcatura CE o quando rientra interamente sotto la responsabilità dell'utente (fuori uso dell'etichetta).

b. Valutazione dei benefici del dispositivo per il paziente

Gli impatti positivi di un dispositivo sulla salute di un individuo dovrebbero essere significativi (rilevanti per il paziente) e misurabili. La natura, l'estensione, la probabilità e la durata dei benefici vanno considerati. I vantaggi possono includere:

- Impatto positivo sull'esito clinico (come riduzione della probabilità di esiti negativi, ad esempio mortalità, morbilità, o miglioramento della funzione corporea compromessa)
- La qualità della vita del paziente (miglioramenti significativi, anche semplificando la cura o migliorando la gestione clinica dei pazienti, migliorando le funzioni del corpo, dando sollievo dai sintomi),
- I risultati relativi alla diagnosi (come consentire una corretta diagnosi, fornire diagnosi precoci di malattie o specifiche di malattie, o individuare i pazienti più probabilità di rispondere a una determinata terapia),
- Impatto positivo dei dispositivi diagnostici sui risultati clinici, o
- L'impatto sulla salute pubblica (come la capacità di un dispositivo medico diagnostico di identificare una malattia specifica e quindi di prevenirla, di identificare le fasi, le fasi, la posizione, la gravità o le varianti della malattia, prevede l'insorgenza di malattie future).

c. Quantificazione dei benefici per i pazienti

La definizione di endpoint specificati è indispensabile per la creazione di indagini cliniche e la corretta esecuzione dell'identificazione, valutazione e analisi dei dati clinici.

- I vantaggi sono spesso valutati lungo una scala o secondo determinati endpoint o criteri (tipi di benefici) o valutando se è stata raggiunta una soglia di salute pre-identificata. La modifica della condizione dei soggetti o della gestione clinica misurata su quella scala, o come determinata da un miglioramento o da un peggioramento dell'endpoint, determina la grandezza dei benefici nei soggetti. Può anche essere considerata la variazione della grandezza del beneficio di una popolazione.
- La rilevanza clinica di tali modifiche dovrebbe essere discussa e giustificata.
- Idealmente, questi parametri dovrebbero essere direttamente clinicamente rilevanti.
- In alcuni casi i vantaggi possono essere assunti quando vengono soddisfatti i terminali surrogati convalidati (ad esempio ottenendo determinati risultati con prove di laboratorio o misurazioni di proprietà anatomiche o fisiologiche).
- Sulla base dello stato attuale della conoscenza medica, i valutatori devono giustificare e documentare la rilevanza clinica degli endpoint utilizzati per la valutazione clinica di un dispositivo e dimostrare la validità di tutti gli endpoint surrogati (se sono stati utilizzati endpoint surrogati).

La probabilità che il paziente sperimenti uno o più benefici è un altro aspetto importante della valutazione dei benefici e delle prestazioni cliniche di un dispositivo.

- Sulla base dei dati clinici forniti e su un approccio statistico affidabile, dovrebbe essere fatta una ragionevole previsione sulla proporzione dei "rispondenti" usciti dal gruppo target o dai sottogruppi.
- I dati possono mostrare che un beneficio può essere sperimentato solo da una piccola parte dei pazienti della popolazione target o, dall'altro, che un beneficio può verificarsi frequentemente in pazienti in tutta la popolazione target. È inoltre possibile che i dati mostrino che diversi sottogruppi di pazienti avranno probabilità di beneficiare di diversi vantaggi o di diversi livelli dello stesso beneficio.
- Se i sottogruppi possono essere identificati, il dispositivo può essere indicato solo per quei sottogruppi.
- In alcuni casi, tuttavia, i sottogruppi potrebbero non essere identificabili. La grandezza e la probabilità dei benefici clinici dovranno essere messi insieme quando si pesano i benefici contro i rischi.
- Un grande beneficio sperimentato da una piccola percentuale di soggetti può aumentare

- Un grande beneficio sperimentato da una piccola parte dei soggetti può sollevare diverse considerazioni rispetto a un piccolo beneficio sperimentato da una grande percentuale di soggetti. Ad esempio, un grosso beneficio, anche se sperimentato da una piccola popolazione, può essere abbastanza significativo per superare i rischi, mentre un piccolo beneficio potrebbe non esserlo, a meno che non sia sperimentato da una grande popolazione di soggetti.
- La durata degli effetti (Cioè quanto tempo può durare il beneficio per il paziente, se applicabile al dispositivo)
- La durata dovrebbe essere caratterizzata (ad esempio, come distribuzione statistica) sulla base di dati clinici accurati e approcci statistici adeguati.
- PMCF sarà decisivo per affinare e corroborare previsioni ragionevoli nel tempo.
- La modalità di azione può svolgere un ruolo importante: Alcuni trattamenti sono curativi, mentre alcuni potrebbero essere necessari per essere ripetuti frequentemente durante la vita del paziente.
- Nella misura in cui è noto, la durata dell'effetto di un trattamento può influire direttamente sulla definizione del suo beneficio. Trattamenti che devono essere ripetuti nel tempo possono presentare un rischio maggiore, o il beneficio sperimentato può diminuire ogni volta che il trattamento viene ripetuto.
- La valutazione della durata dell'effetto dovrebbe tener conto delle attuali conoscenze, dello stato dell'arte e delle alternative disponibili.

d. Valutazione dei rischi clinici dei dispositivi

I documenti di gestione del rischio è previsto che identifichino i rischi connessi con il dispositivo e come risolvere tali rischi. La valutazione clinica ci si aspetta che affronti l'importanza di eventuali rischi che rimangono dopo che le strategie di mitigazione del rischio di progettazione sono state impiegate dal Fabbricante.

I rapporti PMS sono compilati dal costruttore e includono spesso dettagli sullo stato di regolamentazione del dispositivo (paesi in cui viene commercializzato il dispositivo e data di inizio della fornitura), le azioni regolamentari intraprese durante il periodo di riferimento (ad esempio richiami, notifiche), una tabulazione di incidenti (Eventi / inconvenienti particolarmente gravi, compresi i decessi, stratificati nel fatto se il Fabbricante considera che essi siano collegati al dispositivo o no) e le stime dell'incidenza degli incidenti.

I dati post-marketing sugli incidenti sono generalmente più indicativi se correlati all'utilizzo, ma sono necessari cautela. L'ampiezza della segnalazione degli utenti nel sistema di vigilanza dei dispositivi medici può variare notevolmente tra i paesi, gli utenti e il tipo di incidente. Ci si aspetta una considerevole sotto-segnalazione dagli utenti. Tuttavia, le analisi dei dati all'interno di questi rapporti possono, per alcuni dispositivi, fornire una ragionevole garanzia sia della sicurezza clinica che delle prestazioni.

Per dimostrare la portata dei probabili rischi/danni, è necessario affrontare i seguenti fattori - individualmente e complessivamente -

- Natura severità, numero e tasso di eventi nocivi associati all'uso del dispositivo:
- Eventi gravi/incidenti gravi: quegli eventi che possono essere stati o sono stati attribuiti all'uso del dispositivo e producono una lesione o una malattia che è potenzialmente mortale, provoca invalidità permanenti o danni al corpo o richiede interventi medici o chirurgici per prevenire danni permanenti al corpo.
- Eventuali effetti nocivi non gravi / non dichiarabili: Gli eventi che possono essere stati o sono stati attribuiti all'utilizzo del dispositivo e che non soddisfano i criteri di classificazione come eventi / inconvenienti gravi correlati al dispositivo.
- Incidenti correlati alla procedura: Danno al paziente conseguente all'uso del dispositivo, ma non causato dal dispositivo stesso. Ad esempio, complicazioni anestetiche associate all'impianto di un dispositivo.
- Probabilità di un evento dannoso: la proporzione della popolazione che si prevede di verificare un evento dannoso; Se un evento si verifica una volta o ripetutamente può essere considerato nella misurazione della probabilità.
- Durata degli eventi nocivi (ossia, per quanto tempo durano le conseguenze negative): alcuni dispositivi possono causare danni temporanei e minori, alcuni dispositivi possono causare danni ripetuti ma reversibili e altri dispositivi possono causare lesioni permanenti e debilitanti. La gravità del danno deve essere considerata insieme alla sua durata.
- Rischio da risultati falsi positivi o falsi negativi per dispositivi medici diagnostici:
- Se un dispositivo diagnostico dà un risultato falso-positivo, il paziente potrebbe per esempio ricevere un trattamento inutile e incorrere in tutti i rischi che accompagnano tale trattamento o che potrebbero essere erroneamente diagnosticati con una grave malattia;

- Se un dispositivo diagnostico dà un risultato falso-negativo, il paziente potrebbe non ricevere un trattamento efficace (in modo da perdere i benefici che il trattamento avrebbe conferito) o potrebbe non essere diagnosticata la corretta malattia o condizione;
- Altri rischi associati a falsi positivi e falsi negativi.
- È inoltre importante esaminare la totalità degli eventi nocivi associati al dispositivo. Occorre considerare il numero di diversi tipi di eventi nocivi che possono derivare dall'utilizzo del dispositivo e la gravità del loro effetto aggregato. Quando più eventi dannosi si verificano contemporaneamente, hanno un effetto complessivo maggiore.
- Commentare in modo specifico tutti i dati clinici che identificano i rischi non precedentemente considerati nella documentazione di gestione dei rischi, indicando eventuali ulteriori mitigazioni necessarie (ad esempio, modifica del progetto, modifica dei materiali informativi forniti dal Fabbricante, come l'inclusione di controindicazioni nell'IFU).

e. Valutazione dell'accettabilità del profilo rischio/beneficio

- Valutare se i dati clinici sui benefici e sui rischi siano accettabili per tutte le condizioni mediche e le popolazioni di destinazione coperte dallo scopo previsto rispetto allo stato attuale dell'arte nel corrispondente campo medico e se devono essere considerate le limitazioni per alcune popolazioni e / o condizioni mediche.
- Occorre pertanto identificare e definire le attuali conoscenze e lo stato dell'arte, eventualmente anche periferiche di riferimento rilevanti e alternative mediche disponibili alla popolazione target. In genere, la documentazione del background clinico deve includere le seguenti informazioni:
 - Background clinico
 - Informazioni sulle condizioni cliniche da trattare, gestire o diagnosticare.
 - Prevalenza delle condizioni
 - Corso naturale delle condizioni.
 - Altri dispositivi o alternative mediche disponibili alla popolazione target, compresa la prova della prestazione e della sicurezza clinica
 - Trattamenti storici
 - Opzioni mediche disponibili alla popolazione target (tra cui conservativi, chirurgici e medicinali)
 - Dispositivi esistenti, dispositivi di riferimento
- È necessario un sufficiente dettaglio del contesto clinico in modo che lo stato dell'arte possa essere caratterizzato accuratamente in termini di prestazioni cliniche e profilo di sicurezza clinica. La selezione dei dati clinici che caratterizza lo stato dell'arte dovrebbe essere oggettiva e non selettiva dei dati sulla base del fatto che sia favorevole al dispositivo in esame. Dovrebbero essere fornite informazioni sugli approcci alternativi utilizzati o considerati e sui loro vantaggi e svantaggi. Le deficienze delle terapie attuali dovrebbero essere identificate da una revisione critica e completa della letteratura pubblica pertinente. La revisione della letteratura dovrebbe dimostrare se il dispositivo affronta un significativo divario nella fornitura di servizi sanitari. Laddove non ci sia una tale necessità clinica, la soluzione di progettazione deve mostrare un profilo di beneficio / rischio migliore o almeno equivalente rispetto ai prodotti o alle terapie esistenti.
- Se o quando la comparabilità del trattamento rispetto alla terapia accettata non è disponibile al momento dell'immissione sul mercato, ciò dovrebbe essere chiaramente descritto nel dispositivo IFU.
- Anche se un dispositivo non può competere con un trattamento di prima linea concordato o il meglio della classe, può aggiungere al portafoglio di trattamenti accettabili, in quanto anche un trattamento di prima linea avrà probabilmente controindicazioni o non-rispondenti.
- I dispositivi, che potrebbero non essere migliori nella classe, potrebbero fornire prove cliniche sufficienti per un profilo beneficio / rischio accettabile per specifici sottogruppi definiti o addirittura prestazioni cliniche superiori in condizioni specifiche (ad esempio condizioni di emergenza all'aperto).
- La posizione all'interno del portafoglio di trattamento deve essere specificata correttamente nella relazione di valutazione clinica e nell'altra documentazione pertinente.

Esempio: un sistema di stimolazione cerebrale profonda ha un'efficacia dimostrata per il trattamento della depressione. Tuttavia, l'impianto degli elettrodi nel cervello è associato a grandi rischi. Sono disponibili opzioni di trattamento meno invasive per i pazienti affetti da depressione. Tenuto conto del portafoglio di trattamento disponibile, il Fabbricante ha limitato l'indicazione medica del dispositivo a "depressione resistente alla terapia", che si riflette nell'IFU e in altra documentazione pertinente.

A7.3. Verifica della conformità con i requisiti sulle prestazioni (MDD ER3/AIMDD ER2)

I dispositivi devono raggiungere le prestazioni previste dal costruttore. È necessario dimostrare la capacità di un dispositivo medico di raggiungere il proprio scopo previsto come dichiarato dal Fabbricante compresi gli effetti medici diretti o indiretti sugli esseri umani, nonché il beneficio clinico sui pazienti derivanti dalle caratteristiche tecniche o funzionali, incluse le caratteristiche diagnostiche di un Dispositivo, quando utilizzato come previsto dal Fabbricante.

La prestazione clinica include tutte le affermazioni circa le proprietà cliniche e la sicurezza del dispositivo che il Fabbricante intende utilizzare. È previsto:

- che i dispositivi raggiungano le prestazioni previste durante le normali condizioni di utilizzo;
- che le prestazioni previste siano supportate da prove cliniche sufficienti.

La valutazione delle prestazioni cliniche può variare ampiamente tra i gruppi di dispositivi, in particolare tra dispositivi terapeutici e diagnostici. Nell'elenco seguente vengono fornite esempi di dati relativi alle prestazioni relativi in particolare ai dispositivi diagnostici:

- Riproducibilità dell'acquisizione indipendente di immagini (stesso paziente, macchina stessa, operatore e interprete diversi).
- Riproducibilità della segnalazione indipendente delle immagini (stesso paziente, macchina stessa, immagini identiche, interprete / analizzatore diverso).
- sensibilità diagnostica e specificità del test per le principali indicazioni cliniche; Valori predittivi positivi e negativi in base alle variabili probabilità di pre-test.
- confronti di prestazioni di nuove iterazioni del software diagnostico rispetto alle versioni precedenti del software.
- Valori normali per età e sesso, che coprono tutti i gruppi in cui il sistema diagnostico può essere utilizzato.

A7.4. Verifica della conformità con i requisiti sull'accettabilità degli effetti collaterali indesiderati ((MDD ER6/AIMDD ER5)

Qualsiasi effetto collaterale indesiderato deve costituire un rischio accettabile quando pesato contro le prestazioni previste.

Per valutare l'accettabilità degli effetti collaterali di un dispositivo:

- devono essere dati clinici per la valutazione della natura, della gravità e della frequenza dei potenziali effetti collaterali indesiderati;
- i dati clinici dovrebbero contenere un numero adeguato di osservazioni (ad esempio da indagini cliniche o PMS) per garantire la validità scientifica delle conclusioni relative agli effetti collaterali indesiderati e alle prestazioni del dispositivo;
- per valutare se gli effetti collaterali indesiderabili sono accettabili, si deve considerare lo stato dell'arte, incluse le proprietà dei dispositivi di riferimento e delle alternative mediche attualmente disponibili ai pazienti e il riferimento a criteri oggettivi di performance secondo gli standard applicabili E documenti di orientamento.

Se c'è carenza di dati clinici o un numero insufficiente di osservazioni, la conformità al requisito di accettabilità degli effetti collaterali indesiderati non è soddisfatta.

Esempio: Una probabile probabilità (80%) di osservare almeno un evento di un effetto collaterale indesiderato quando si studia 15 soggetti richiede un effetto collaterale con una probabilità effettiva del 10%. Se solo 15 pazienti sono stati studiati, da un punto di vista statistico, ci potrebbero essere gravi effetti collaterali con una probabilità reale del 10% che non hanno avuto ragionevoli possibilità di essere rilevato. Il dispositivo sarebbe solo accettabile (per qualsiasi tipo e gravità di effetti collaterali indesiderati), se tale grandezza è accettabile quando pesa sulla performance del dispositivo e allo stato attuale dell'arte.

La tabella seguente mostra i numeri corrispondenti per gli effetti collaterali indesiderati con una probabilità effettiva del 10%, 5% e 1%.

	Case 1	Case 2	Case 3
Chance of observing at least 1 event (P)	80%	80%	80%
Actual probability of event	10%	5%	1%
Number of subjects studied (n)	15	32	161

La soglia proposta come accettabile per ogni nuovo dispositivo dipenderà dalla gravità e rilevabilità degli effetti collaterali che lo interessano.

A8. Dispositivi per esigenze mediche insoddisfatte - aspetti da considerare.

Come tutti i dispositivi medici, i dispositivi medici per le necessità mediche non soddisfatte devono soddisfare pienamente i requisiti essenziali per essere marcati CE. I valutatori dovrebbero valutare se i dispositivi forniscono benefici clinici ai pazienti per le condizioni mediche:

- che sono pericolose per la vita o che causano danni permanenti di una funzione del corpo e
- per le quali le alternative mediche attuali sono insufficienti o portano rischi significativi.

I dispositivi corrispondenti sono indicati come "prodotti innovativi" in questo Allegato.

a. Prodotti innovativi

In casi eccezionali, i vantaggi maggiori possono giustificare livelli relativamente elevati di incertezza e l'accesso al mercato può essere concesso sulla base di prove cliniche limitate come

- esperienza disponibile da programmi di uso compassionevole/esenzione umanitaria, uso di dispositivi su misura, risultati di studi di fattibilità;
- dati limitati a lungo termine.

Oltre agli aspetti generali descritti in questo documento MEDDEV, i valutatori dovrebbero comunicare pienamente la situazione e affrontare i seguenti elementi nel rapporto di valutazione clinica:

- l'esatto scopo previsto, inclusa l'indicazione medica (se applicabile al dispositivo), perché è stato sviluppato e se i rischi residui e le incertezze o le domande non risposte sono ritenute accettabili in questa indicazione (spesso indicazione di nicchia);
- spiegazioni di perché le attuali alternative mediche sono considerate insufficienti o portano rischi significativi;
- spiegazioni dei benefici erogati dal dispositivo in fase di valutazione;
- se le IFU descrivono chiaramente:
- l'esatta destinazione (comprese le indicazioni mediche) e eventuali limitazioni,
- l'esperienza clinica limitata,
- le incertezze o domande senza risposta sui rischi residui e sui benefici per i pazienti;

Nota 20: Esempio: "Non sono stati riportati effetti negativi a lungo termine seri". Si tratta di una descrizione inadeguata di esperienza limitata e di incertezze riguardo ai rischi residui.

- la necessità di creare un piano PMCF rigoroso con informazioni su
- il tipo e la qualità dei dati che devono essere generati nella fase post-mercato per valutare ulteriormente la performance clinica e la sicurezza clinica del dispositivo;
- come generare i dati in modo tempestivo e gli aspetti, incluse le proiezioni sul numero di pazienti che verranno gestiti con il dispositivo all'anno;
- nei seguenti casi il fabbricante dovrebbe mirare ad includere tutti i pazienti negli studi PMCF:
- un dispositivo che porta rischi significativi (cioè si prevede di causare gravi eventi avversi), o
- un dispositivo per le malattie rare.
- La necessità di aggiornare attivamente il rapporto di valutazione clinica quando nuove informazioni significative divengono disponibili e in conformità alla sezione 6.2.3 b del presente documento.

In questi casi eccezionali, gli organismi notificati dovrebbero effettuare valutazioni annuali sui rapporti di valutazione clinica aggiornati e sui risultati degli studi PMCF.

b. Prodotti successivi

I dispositivi che entrano nel mercato dopo un passo terapeutico / diagnostico non possono essere giudicati con gli stessi criteri elencati sopra per i dispositivi innovativi. Quando si effettua una valutazione clinica per questi dispositivi, occorre tener conto delle seguenti considerazioni:

- quando un dispositivo entra nel mercato a seguito di una scoperta terapeutica / diagnostica, probabilmente probabilità di evoluzione clinica si è evoluto rapidamente dopo il primo dispositivo di penetrazione disponibile

- con l'evoluzione delle prove, l'ingresso nel mercato con grande incertezza non può più essere legittimo
- se sono richiesti dati PMCF, è necessario prevedere anche studi PMCF per i dispositivi che entrano nel mercato dopo una innovazione terapeutica

A9. Rapporto di Valutazione Clinica - proposta di tabella dei contenuti, esempi di contenuti.

Gli esempi di contenuti mostrati nella tabella sono per illustrazione. Il contenuto della relazione di valutazione clinica varierà in base alla natura e alla storia del dispositivo in esame.

Contenuti della tabella	Esempi di contenuti
1. Sintesi	<p>Riepilogo esecutivo, sintesi per scopi esterni.</p> <p>Questa sezione dovrebbe riassumere la determinazione del profilo benefico/rischi nei gruppi target destinati e le indicazioni mediche e la dimostrazione dell'accettabilità di tale profilo in base allo stato dell'arte nei campi medici interessati.</p>
2. Scopo della valutazione clinica	<p>Vedere la sezione 7 e l'Allegato A3.</p> <p>Identificazione del dispositivo oggetto di questo rapporto di valutazione clinica: tipo di prodotti, modelli, formati, versioni software, accessori, nomi proprietari e codici assegnati durante lo sviluppo del dispositivo. Nome e indirizzo del Fabbricante.</p> <p>Se questa valutazione clinica è sottoposta all'AIMDD così come modificata dalla direttiva 2007/47 / CE o alla MDD come modificata dalla direttiva 2007/47 / CE.</p> <p>Descrizione sintetica fisica e chimica, inclusi i materiali. Se il dispositivo ha incorporato sostanze medicinali (già in commercio o nuove), tessuti o prodotti sanguigni. Caratteristiche meccaniche e fisico-chimiche; ecc. (come sterili vs non sterili, radioattività ecc.); Immagine o disegno del dispositivo.</p> <p>Le tecnologie utilizzate, se il dispositivo è basato su una nuova tecnologia, una nuova applicazione clinica di una tecnologia esistente o il risultato di una modifica incrementale di una tecnologia esistente. Descrizione degli aspetti innovativi del dispositivo.</p> <p>Gruppo di dispositivi a cui appartiene il dispositivo. Come il dispositivo raggiunge il suo scopo. Posizionamento in relazione alle opzioni di trattamento / gestione / diagnostiche disponibili.</p> <p>Descrizione esatta dello scopo previsto come descritto nelle IFU del dispositivo, con esatte indicazioni mediche (se applicabili) e controindicazioni; dichiarazioni fatte nei materiali promozionali disponibili.</p> <p>Nome della malattia o condizione, forma clinica, stadio, gravità, sintomi o aspetti da trattare / gestire / diagnosticare, popolazione di pazienti target, gruppo di utilizzatori target. Applicazione prevista del dispositivo, uso singolo/riutilizzabile, invasivo/non invasivo, impiantabile, durata dell'uso o di contatto con il corpo, numero massimo di applicazioni ripetute. Identificazione di organi, tessuti o fluidi corporei a contatto con il dispositivo. Precauzioni.</p> <p>Dichiarazioni relative alle prestazioni cliniche e alla sicurezza clinica previste dal Fabbricante.</p> <p>Se il dispositivo è già marcato con la marcatura CE, se è in commercio, da quando, in quali regioni, la cronologia del dispositivo, compresa la data delle modifiche passate con motivi e descrizione, esegue volumi di vendita.</p> <p>Modifiche rispetto all'ultimo rapporto, se il dispositivo è stato modificato, identificazione di nuovi prodotti, modelli, dimensioni, software, accessori, nuovi scopi previsti, nuove dichiarazioni, nuovi eventi legati al dispositivo con un impatto sulla valutazione clinica. Identificazione delle sezioni del rapporto di valutazione clinica che riguardano le nuove informazioni e sono stati modificate.</p> <p>Altri aspetti.</p>

Contenuti della tabella	Esempi di contenuti
<p>3. Contesto clinico, conoscenza attuale, stato dell'arte</p>	<p>Vedere le sezioni 8-10 e le appendici A4-A5.</p> <p>Identificazione dei campi medici interessati / condizioni mediche pertinenti.</p> <p>Breve sintesi e giustificazione della strategia di ricerca letteraria applicata al recupero di informazioni sulle conoscenze attuali / lo stato dell'arte, comprese le fonti utilizzate, domande di ricerca, termini di ricerca, criteri di selezione applicati all'output della ricerca, misure di controllo della qualità, risultati, Numero e tipo di letteratura rilevata pertinente. Criteri di valutazione utilizzati.</p> <p>Norme applicabili e documenti di orientamento.</p> <p>Descrizione, corso naturale e conseguenze delle condizioni mediche in questione. Se ci sono diverse forme cliniche, fasi e severità delle condizioni. Frequenza nella popolazione generale, per età, sesso, etnia, predisposizioni familiari, aspetti genetici.</p> <p>Descrizione delle opzioni terapeutiche / di gestione / diagnostiche disponibili, contesto storico e sviluppi, sintesi dei vantaggi e degli svantaggi delle diverse opzioni, profili / limiti di rischio e limiti in relazione alle diverse forme cliniche, alle fasi e alle gravità delle condizioni mediche e in relazione A diverse popolazioni di destinazione. Descrizione dei benefici e dei rischi (natura, entità, probabilità, durata, frequenza), accettabilità degli effetti collaterali indesiderati e altri rischi (inclusa la natura, la gravità, la probabilità e la durata del danno accettabile).</p> <p>Pericoli dovuti a sostanze e tecnologie che potrebbero essere rilevanti per il dispositivo in esame. I meccanismi di danno, gli aspetti clinici della minimizzazione e la gestione degli effetti collaterali e altri rischi.</p> <p>Tipi di utenti. Divergenti opinioni dei professionisti sull'utilizzo delle diverse opzioni mediche. Le esigenze mediche non soddisfatte.</p>
<p>4. Dispositivo in valutazione</p> <p>4.1. Tipo di valutazione</p> <p>4.2. Dimostrazione di equivalenza (se è dichiarata una equivalenza)</p>	<p>Se la valutazione clinica si basa su: letteratura scientifica attualmente disponibile, e/o indagini cliniche effettuate, o</p> <p>non si ritiene opportuno dimostrare la conformità con i requisiti essenziali basati su dati clinici.</p> <p>Se i dati clinici non sono ritenuti appropriati, includere le considerazioni secondo la sezione 10.3.</p> <p>Vedi Allegato 1</p> <p>Identificazione del dispositivo equivalente e del suo Fabbricante. Nome esatto, modelli, dimensioni, versioni software, accessori, ecc. Nome del Fabbricante. Relazione con il dispositivo in esame (predecessore / successore, altri). Stato di regolamentazione. Se il dispositivo non è contrassegnato CE, giustificazione per l'utilizzo dei dati.</p> <p>Confronto delle caratteristiche cliniche, biologiche e tecniche (per ulteriori dettagli vedere l'Allegato A1). La giustificazione dell'equivalenza, la descrizione delle pertinenti caratteristiche cliniche, biologiche e tecniche che interessano le proprietà cliniche del dispositivo, le differenze tra lo scopo previsto del dispositivo in esame e il dispositivo equivalente (indicazioni, controindicazioni, precauzioni, gruppi target di pazienti, utenti di destinazione, modalità Dell'applicazione, durata dell'utilizzo / numero di ri-applicazioni, altri), tipo di interazione tra corpo e corpo. Scelta, giustificazione e validità dei parametri e modelli per la determinazione non-clinica delle caratteristiche.</p> <p>Identificazione degli studi pre-clinici condotti e della letteratura utilizzata, sintesi di studi e letterature sintetiche (metodi, risultati, conclusioni degli autori), valutazione della qualità metodologica dello studio o documento,</p>

Contenuti della tabella	Esempi di contenuti
	<p>validità scientifica delle informazioni.</p> <p>Tabelle comparative per il dispositivo in fase di valutazione rispetto al dispositivo equivalente che mostra i parametri pertinenti alla valutazione delle tre caratteristiche. Disegni o immagini comparative del dispositivo e del dispositivo equivalente che mostra gli elementi a contatto con il corpo.</p> <p>Identificazione delle differenze, valutazione se sono previste differenze o non influenzano le prestazioni cliniche e la sicurezza clinica del dispositivo, motivi per le ipotesi effettuate.</p> <p>Conclusioni relative all'equivalenza. Se il confronto effettuato copre tutti i prodotti / modelli / dimensioni / impostazioni / accessori e l'intero scopo previsto della sottovalutazione del dispositivo, o solo alcuni prodotti / modelli / dimensioni / impostazioni / accessori o aspetti selezionati della destinazione, quali.</p> <p>Conclusioni sull'esistenza o meno dell'equivalenza; Se è dimostrato, la conferma che le differenze non sono previste per incidere sulla performance clinica e sulla sicurezza clinica del dispositivo in fase di valutazione; Descrizione di eventuali limitazioni e lacune.</p>
4.3. Dati clinici generati e detenuti dal Fabbricante	<p>Vedere Sezione 8.1.</p> <p>Identificazione dei dati clinici generati e detenuti dal Fabbricante.</p>
4.4. Dati clinici dalla letteratura	<p>Vedere la sezione 8.2 e le appendici A4-A5.</p> <p>Breve sintesi e motivazioni della strategia applicata alla ricerca bibliografica per il reperimento di dati clinici, inclusi gli obiettivi, le fonti utilizzate, le domande di ricerca, i termini di ricerca, i criteri di selezione applicati all'output della ricerca, misure di controllo della qualità, risultati, numero e tipo di letteratura risultata pertinente.</p>
4.5. Sommario e valutazione dei dati clinici	<p>Vedere la sezione 9 e l'Allegato A6.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studi di fattibilità - Indagini cliniche cruciali - Studi PMCF - Altri dati d'uso <p>Sintesi dei dati clinici generati e detenuti dal Fabbricante e della letteratura scientifica rilevata pertinente. Includendo una breve sintesi degli studi o dei riferimenti (metodi, risultati, conclusione degli autori), valutazione della qualità metodologica, validità scientifica dei contenuti, rilevanza alla valutazione clinica, ponderazione attribuita ai dati, contenuti utilizzati (dati sulle prestazioni, dati di sicurezza, entrambi) per rifiutare uno studio o un documento, motivi per respingere alcuni dei suoi contenuti.</p>
4.6. 4.6.1. Requisiti sulla sicurezza (MDD ER1/ AIMDD ER1)	<p>Vedere la sezione 10 e l'Allegato A7.1.</p> <p>Sintesi della valutazione della conformità con requisiti sulla sicurezza (MDD ER1 / AIMDD ER1).</p> <p>Analisi se esistono particolari caratteristiche di progettazione che pongono particolari preoccupazioni in materia di sicurezza (ad es. Presenza di componenti medicinali, umani o animali) che, se identificati nella documentazione di gestione dei rischi del dispositivo e che la valutazione richiesta da una prospettiva clinica e se essi siano stati adeguatamente indirizzata.</p> <p>Se i rischi identificati nella documentazione e nella documentazione per la gestione dei rischi siano stati adeguatamente affrontati.</p> <p>Se sono stati identificati in modo appropriato tutti i pericoli e altre informazioni clinicamente rilevanti (ad esempio le precauzioni cliniche per la</p>

Contenuti della tabella	Esempi di contenuti
<p>4.6.2. Requisiti sull'accettabilità del profilo rischi/benefici (MDD ER1 / AIMDD ER1)</p> <p>4.6.3. Requisiti sulle prestazioni (MDD ER3 / AIMDD ER2)</p> <p>4.6.4. Requisiti sull'accettabilità degli effetti collaterali (MDD ER6 / AIMDD ER5)</p>	<p>riduzione dei rischi, la gestione clinica dei rischi).</p> <p>Se le caratteristiche di sicurezza e la destinazione del dispositivo richiedono la formazione dell'utilizzatore finale o altre precauzioni, se gli utenti previsti sono adeguati, se sono state descritte le esigenze di formazione e altre precauzioni nell'IFU.</p> <p>Se esiste una consistenza completa tra le conoscenze attuali / lo stato dell'arte, i dati clinici disponibili, i materiali informativi forniti dal Fabbricante e la documentazione di gestione dei rischi per il dispositivo.</p> <p>Vedere la sezione 10 e l'Allegato A7.2.</p> <p>Sintesi della valutazione della conformità con requisito sul profilo benefici / rischi accettabile (MDD ER1 / AIMDD ER1).</p> <p>Sintesi dell'esperienza totale con il dispositivo, inclusi i numeri e le caratteristiche stimati dei pazienti esposti al dispositivo nelle indagini cliniche, PMCF, da altre esperienze utente e sul mercato; Durata del follow-up. Natura, portata / gravità, probabilità / frequenza, durata dei benefici ai pazienti e effetti indesiderati e altri rischi. Per ogni aspetto dello scopo previsto, se il profilo di beneficio / rischio, comprese le sue incertezze o le domande non risposte, è compatibile con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza, giustificazioni corrispondenti.</p> <p>Vedere la sezione 10 e l'Allegato A7.3.</p> <p>Sintesi della valutazione della conformità con requisito sulle prestazioni (MDD ER3 / AIMDD ER2). Descrizione delle prestazioni cliniche. Per ciascuna prestazione prevista, la misura in cui è possibile valutare i vantaggi in base ai dati disponibili, alle limitazioni dei dati, alla descrizione delle lacune, alle incertezze o alle domande senza risposta e alle ipotesi. Se i dati disponibili permettono un'adeguata valutazione delle prestazioni, limitazioni dei dati, lacune, incertezze o domande senza risposta. Se ci sono prove cliniche sufficienti per ogni prestazione prevista.</p> <p>Vedere la sezione 10 e l'Allegato A7.4.</p> <p>Sintesi della valutazione della conformità con requisiti sull'accettabilità degli effetti collaterali indesiderati (MDD ER6 / AIMDD ER5). Se i dati disponibili sono di quantità e qualità sufficienti per la rilevazione di effetti collaterali indesiderati e la loro frequenza, i limiti dei dati, la descrizione delle lacune, le incertezze o le domande senza risposta e le ipotesi. Se gli effetti collaterali indesiderati sono accettabili e corrispondenti giustificazioni.</p>
<p>5. Conclusioni</p>	<p>Vedere la Sezione 11.</p> <p>Chiara dichiarazione relativa alla conformità ai Requisiti Essenziali.</p> <p>Accettabilità del profilo benefici/rischi secondo le conoscenze attuali/stato dell'arte nei campi medici interessati e secondo le alternative sanitarie disponibili.</p> <p>L'adeguatezza dei materiali informativi forniti dal fabbricante, se le misure previste e le misure di riduzione del rischio sono adeguate; eventuali discrepanze.</p> <p>L'idoneità del dispositivo, inclusa le sue IFU, per gli utenti previsti e gli aspetti di usabilità; eventuali discrepanze.</p> <p>Adeguatezza delle dichiarazioni previste dal costruttore; eventuali discrepanze.</p> <p>Se vi è coerenza tra i dati clinici, i materiali informativi forniti dal Fabbricante, la documentazione di gestione dei rischi per il dispositivo in esame; eventuali discrepanze.</p> <p>Se esiste coerenza tra questi documenti e la conoscenza attuale/stato dell'arte; eventuali discrepanze. Descrizione dei rischi residui e delle in-</p>

Contenuti della tabella	Esempi di contenuti
	<p>certezze o delle domande non risposte, se queste siano accettabili per la marcatura CE, come devono essere seguite durante la PMS (incertezze in termini di prestazioni a medio e lungo termine, sicurezza nell'uso diffuso, rischi residui come effetti collaterali indesiderati e complicazioni che si verificano a ritmi inferiori alle possibilità di rilevamento dei dati clinici attualmente disponibili, altro). Se questi sono già stati affrontati in attività PMS in corso, ad es. Negli attuali studi PMCF. Se nuove attività o ulteriori attività PMS, inclusi gli studi PMCF, dovrebbero essere previsti.</p>
<p>6. Data della prossima valutazione clinica</p>	<p>Vedi sezione 6.2.3 Date suggerite, motivazione delle date.</p>
<p>7. Date e firme</p>	<p>Vedi sezione 11 Data della relazione di valutazione clinica. Dichiarazione che i valutatori concordano con i contenuti della relazione. Date, nomi e firme dei valutatori. Rilascio finale da parte del Fabbricante. Data, nome e firma.</p>
<p>8. Qualifica dei valutatori responsabili</p>	<p>Vedi sezione 6.4</p>
<p>9. Riferimenti</p>	<p>Vedi sezione 11</p>

A10. Lista di controllo proposta per il rilascio del rapporto di valutazione clinica

È necessario verificare i seguenti aspetti per la pubblicazione di un rapporto di valutazione clinica:

- Il rapporto può essere letto e capito da parte di terze parti, fornisce sufficienti dettagli per comprendere i dati disponibili, tutte le ipotesi fatte e tutte le conclusioni raggiunte?
- Se i dati clinici sono stati generati e sono detenuti dal Fabbricante, tutti i dati sono menzionati e adeguatamente riassunti nel rapporto?
- Se si dichiara l'equivalenza,
- la dimostrazione dell'equivalenza è inclusa nella relazione?
- il rapporto descrive tutte le differenze tra il dispositivo in esame e il dispositivo equivalente?
- il rapporto spiega perché le differenze non dovrebbero pregiudicare le prestazioni cliniche e la sicurezza clinica del dispositivo?
- Se il prodotto è già sul mercato in Europa o altrove, sono stati presi in considerazione i dati PMS / PMCF più recenti e sono stati riepilogati e citati nella relazione?
- Per quanto riguarda le conoscenze attuali / lo stato dell'arte,
- la relazione è stata aggiornata?
- la conoscenza attuale / lo stato dell'arte è stata riepilogata nella relazione ed è adeguatamente sostenuta dalla letteratura?
- il contenuto della relazione corrisponde pienamente alle conoscenze attuali / allo stato dell'arte?
- il rapporto spiega perché il profilo benefici / rischi e gli effetti collaterali indesiderati sono accettabili in relazione alle conoscenze attuali / allo stato dell'arte?
- Se la relazione riguarda vari modelli / dimensioni / impostazioni e / o diverse situazioni cliniche, ci sono prove cliniche sufficienti e le conclusioni del rapporto sono corrette per
- tutti i dispositivi?
- tutte le sue dimensioni, modelli e impostazioni?
(Inclusa la dimensione minima / maggiore, la dose massima / più bassa, ecc.)
- ogni indicazione medica?
(Come descritto nell'IFU / non escluso con controindicazioni nell'IFU)
- l'intera popolazione target?
(Dai neonati pre-età alla vecchiaia, per maschi e femmine, ecc., Se non limitati nell'IFU)
- ogni forma, fase e gravità della condizione medica, se del caso?
(Comprese le forme più gravi / benigne, la fase acuta / cronica, se non esclusa nelle IFU)
- tutti gli utenti previsti?
(Anche profani, se non esclusi nelle IFU e qualsiasi gruppo di utenti inusuale)
- l'intero periodo di utilizzo del prodotto, incluso il numero massimo di esposizioni ripetute?
(Come consentito dalle IFU)
- se vi sono discrepanze su quanto sopra, sono identificate nelle conclusioni del rapporto?
- La conformità a ciascuno dei requisiti essenziali pertinenti (AIMDD ER1,2,5 / MDD ER1,3,6) è chiaramente indicata e sono state individuate tutte le discrepanze, nelle conclusioni del rapporto?
- I materiali informativi forniti dal Fabbricante corrispondono al contenuto del rapporto e sono state individuate tutte le discrepanze nelle conclusioni del rapporto?
- Le conclusioni del rapporto identificano tutti i rischi residui e le incertezze o le domande senza risposta che dovrebbero essere affrontate con gli studi PMS / PMCF?
- La relazione è datata?
- La qualifica dei valutatori è corretto e inclusa nel rapporto?
- Il Fabbricante tiene un CV e la dichiarazione di interessi di ciascuno dei valutatori? Sono aggiornati?

A11. Informazioni sulle dichiarazioni di interesse

Dichiarazioni di interesse dei valutatori dovrebbero essere detenute dal costruttore e coprire gli interessi finanziari rilevanti al di fuori dell'attuale lavoro come valutatore.

Le dichiarazioni di interessi devono contenere dichiarazioni che chiariscano l'entità della dichiarazione.

Per esempio:

- l'intervallo di tempo incluso (ad esempio sovvenzioni, fonti di reddito o prestazioni pagate o promesse di essere pagate nei 36 mesi precedenti la valutazione)
- se gli interessi finanziari dei membri della famiglia sono inclusi o meno (vale a dire il coniuge o il partner che risiedono nella stessa residenza del valutatore, dei bambini e degli adulti per i quali i valutatori sono legalmente responsabili)

Contenuti tipici:

- l'occupazione per il fabbricante
- partecipazione come investigatore negli studi clinici del dispositivo o in test preclinici del dispositivo
- proprietà / partecipazione eventualmente interessata dall'esito della valutazione
- sovvenzioni sponsorizzate dal Fabbricante
- prestazioni come viaggi o ospitalità (se al di là di quanto è ragionevolmente necessario per il lavoro come dipendente o valutatore esterno)
- Interessi correlati alla produzione del dispositivo o dei suoi componenti
- Interessi legati alla proprietà intellettuale, quali brevetti, diritti d'autore e Royalties (pendenti, rilasciati o concessi in licenza) eventualmente interessati dall'esito della valutazione
- altri interessi o fonti di entrate eventualmente interessate dal risultato della valutazione

La dichiarazione di interessi deve essere datata e firmata dal valutatore e dal Fabbricante.

A12. Attività degli enti notificati

A12.1. Valutazione dell'organismo notificato della valutazione clinica all'interno di un percorso di valutazione della conformità

La valutazione dell'organismo notificato dei rapporti di valutazione clinica e dei dati di supporto presentati dai produttori è richiesta per tutti i dispositivi medici. Il tempo e la frequenza delle revisioni degli organismi notificati variano a seconda del rischio causato dal dispositivo, del grado di stabilizzazione del dispositivo (vedere la sezione 6.2.3) e della procedura di valutazione della conformità applicata.

Ciò comprende per i dispositivi medici conformemente alla direttiva 93/42 / CEE:

- Un audit nell'ambito di una procedura di approvazione del sistema di qualità (allegato II, sezione 3):
- L'organismo notificato valuta la procedura del costruttore per la valutazione clinica, il piano PMS e il piano PMCF e, se del caso, i risultati di PMCF.
- Come parte del campionamento rappresentativo dei dispositivi²⁵; Per la revisione della loro documentazione tecnica l'organismo notificato valuta la relazione di valutazione clinica presentata per i dispositivi di classe IIa²⁶ e IIb, come riportato di seguito per un fascicolo di progettazione.

Nota 21: in conformità con la NBOG BPG 2009-4

Nota 22: In alternativa, l'allegato VII associato all'allegato IV, V o VI potrebbe essere applicato anziché nell'allegato II.3

- Un dossier di progettazione (allegato II, sezione 4) o un dossier di esame di tipo (allegato III):
- l'organismo notificato valuta i dati presentati nel rapporto di valutazione clinica,
- valuta la validità delle conclusioni tratte dal costruttore e
- la conformità del dispositivo ai requisiti essenziali pertinenti.

Per dispositivi medici impiantabili attivi ai sensi della direttiva 90/385 / CEE:

- un dossier di progettazione (allegato 2, sezione 4) o un dossier di esame di tipo (allegato 3):
- l'organismo notificato valuta i dati presentati nel rapporto di valutazione clinica,
- valuta la validità della relazione di valutazione clinica e le conclusioni tratte dal Fabbricante e
- la conformità del dispositivo ai requisiti essenziali pertinenti.

L'organismo notificato dovrebbe inoltre avere procedure documentate per affrontare la revisione degli aggiornamenti dei rapporti di valutazione clinica durante le attività di sorveglianza pianificate e al momento delle modifiche o delle estensioni degli esami di progettazione CE / certificati di esame CE del tipo. La revisione dovrebbe tener conto degli aspetti descritti nella sezione 6.2.3. Ciò deriva dall'obbligo posto al costruttore per aggiornare attivamente la valutazione clinica con i dati ottenuti da PMS, ad es. PMCF e revisioni / indagini di letteratura in corso.

Inoltre, gli organismi notificati dovrebbero fare riferimento a orientamenti, liste di controllo e altri documenti disponibili per la valutazione delle valutazioni cliniche da parte degli organismi notificati del Gruppo Operazioni degli Organismi Notificati (NBOG). Questi dovrebbero essere considerati in aggiunta a questa guida. Tali liste di controllo sono intese solo come promemoria per la valutazione e non dovrebbero sostituire la relazione di valutazione clinica di valutazione (CEAR) di seguito descritta.

A12.2. Esame di un dossier di progettazione (allegato II.4, allegato 2.4) o di un fascicolo di esame di tipo (allegato III, allegato 3)

L'organismo notificato esamina la documentazione di valutazione clinica presentata (documentazione pertinente indicata nelle sezioni precedenti di questo MEDDEV), valuta l'identificazione, la valutazione e l'analisi di tali dati da parte del Fabbricante e convalida le conclusioni del fabbricante. Per far ciò, l'organismo notificato deve possedere una conoscenza e un'esperienza sufficiente per la valutazione clinica come indicato nelle sezioni precedenti di questo documento.

A12.2.1. Decisione da parte dell'organismo notificato

Riesaminando la valutazione dei dati clinici presentati dal Fabbricante, l'organismo notificato verifica e conclude se il fabbricante abbia o meno adeguatamente:

- fornito la documentazione di valutazione clinica (come indicato nelle sezioni precedenti);
- seguito le procedure pertinenti (come indirizzato dalle sezioni precedenti);
- descritto e verificato le caratteristiche e le prestazioni previste in relazione agli aspetti clinici;
- eseguito un'analisi appropriata dei rischi e stimato gli effetti indesiderati indesiderati che sono allineati con la valutazione clinica;
- coinvolto adeguate esperienze cliniche nella valutazione clinica e nella compilazione dell'analisi dei rischi per garantire che i rischi e i benefici associati all'utilizzo clinico reale siano adeguatamente definiti;
- fornito una giustificazione solida come base per le loro stime di benefici, rischi, effetti collaterali indesiderati, indicazioni e controindicazioni del dispositivo in questione;
- giustificato il percorso / i scelte di recupero clinico dei dati (secondo le sezioni precedenti);
- identificato, considerato, analizzato e valutato i dati clinici (secondo le sezioni precedenti) e dimostrato la pertinenza e le eventuali limitazioni dei dati clinici individuati per dimostrare la conformità a particolari requisiti della Direttiva o citati in particolari aspetti dell'analisi dei rischi;
- identificato tutti i dati clinici, favorevoli e sfavorevoli, rilevanti per il dispositivo e utilizzando una strategia di ricerca adeguatamente robusta, riproducibile e sistematica;
- fornito sufficienti evidenze cliniche relative alla sicurezza, compresi i benefici per i pazienti, le prestazioni cliniche previste dal fabbricante (incluse eventuali pretese cliniche per il dispositivo che il fabbricante intende utilizzare), le caratteristiche di progettazione e la destinazione del dispositivo, al fine di dimostrare Conformità a ciascuno dei requisiti essenziali pertinenti;
- condotto e fornito una valutazione critica della pertinente letteratura scientifica e dei dati relativi alla sicurezza, ai benefici, alle prestazioni, alle caratteristiche di progettazione e allo scopo previsto del dispositivo;
- dimostrato l'equivalenza del dispositivo in esame sul dispositivo a cui si riferiscono i dati in tutte le aree necessarie, vale a dire cliniche, tecniche, biologiche e che i dati disponibili soddisfano adeguatamente la conformità a ciascuno dei requisiti essenziali pertinenti (se una valutazione critica della letteratura è fornita come l'unica fonte di dati clinici);
- progettato opportune indagini cliniche, se necessario, per affrontare domande specifiche derivanti dalla revisione critica della letteratura scientifica e affrontare ciascuno dei requisiti essenziali pertinenti;
- fornito una giustificazione specifica se non è stata eseguita un'inchiesta clinica specifica per i dispositivi di classe III o impiantabili;
- fornito prove che le indagini cliniche presentate sono conformi ai requisiti normativi e etici applicabili, per esempio. Validità scientifica, approvazione del comitato etico, approvazione dell'autorità competente;
- fornito il dettaglio del piano PMS in atto per il particolare dispositivo e giustificato l'adeguatezza e l'adeguatezza del presente piano;
- individuato chiaramente quali aree della valutazione clinica e dei relativi dati devono essere ulteriormente affrontati e confermati nella fase post-mercato, con un allineamento specifico al PMCF;
- giustificato l'adeguatezza del PMCF previsto;
- giustificato e documentato se PMCF non è previsto come parte del piano PMS per il dispositivo;
- individuato le fonti di dati clinici che verranno raccolti dal sistema PMS del Fabbricante e dal PMCF;
- ha concluso che i contenuti dell'IFU sono supportati da prove cliniche (descrizione dello scopo previsto, istruzioni di manipolazione, tipo e frequenza dei rischi, avvertenze, precauzioni, controindicazioni, altri) e sono in linea con l'analisi del rischio e la valutazione clinica;
- concluso sulla base di prove documentate:
- che i rischi siano accettabili quando pesati contro i benefici previsti e sono compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza,
- che le prestazioni cliniche previste descritte dal costruttore siano raggiunte dal dispositivo e
- che qualsiasi effetto collaterale indesiderato costituisca un rischio accettabile quando pesato contro le prestazioni previste.

Nella valutazione effettuata dall'organismo notificato, inoltre, conferma tipicamente i seguenti aspetti della valutazione clinica del costruttore:

- valutazione per determinare l'idoneità e le limitazioni dei dati presentati per soddisfare i requisiti essenziali, in particolare per quanto riguarda la sicurezza e le prestazioni del dispositivo come descritto nelle sezioni precedenti;
- la validità di qualsiasi giustificazione data;
- la caratterizzazione e la prova basata sulle prove cliniche del dispositivo previste dal fabbricante e sui benefici previsti per i gruppi o gruppi di pazienti definiti;
- l'applicazione di tutte le norme armonizzate pertinenti o giustificazioni idonee se non;
- i rischi identificati da risolvere attraverso l'analisi dei dati clinici come descritto nella sezione 10;
- la stima adeguata dei rischi associati per ciascun rischio individuato da:
 - caratterizzante la gravità del pericolo;
 - stima e caratterizzazione della probabilità di danno, alterazione della salute o perdita di beneficio del trattamento (documentato e discusso sulla base di dati clinici validi);
- l'adeguata descrizione e la stima dello stato attuale dell'arte corrispondente campo medico;
- Una base giustificata e motivata per la stima dei rischi e dei rischi.

Se un dispositivo incorpora, come parte integrante, una sostanza che, se utilizzata separatamente, può essere considerata un medicinale, l'organismo notificato è responsabile della verifica dell'utilità della sostanza medicinale come parte del dispositivo prima della presentazione di un medicinale. Domanda di parere scientifico da un'autorità di medicinali.

Per prodotti e prodotti combinati di medicinali e prodotti che incorporano derivati del sangue umano stabili, qualora sia stato richiesto un parere scientifico da un'autorità competente medicinale o dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA), l'organismo notificato dovrebbe considerare eventuali osservazioni o considerazioni sollevate nella Quando decide la decisione finale sul dispositivo. Nel caso di dispositivi con derivati del sangue umano, l'organismo notificato non può decidere di emettere un certificato se il parere scientifico dell'EMA è sfavorevole.

A12.2.2. Il report dell'organismo notificato

L'organismo notificato dovrebbe scrivere una relazione di valutazione della valutazione clinica (CEAR) basata sul suo giudizio del rapporto di valutazione clinica presentato e della documentazione di supporto.

Se un rapporto del dossier di progettazione è applicabile al dispositivo, il CEAR può essere incorporato o citato da questo rapporto. La relazione deve chiaramente identificare la valutazione dell'organismo notificato, la verifica su ciascuno degli elementi critici e le conclusioni complessive.

Il CEAR, come minimo, dovrebbe affrontare la valutazione dell'organismo notificato dell'applicazione del Fabbricante relativa a quanto segue:

- Descrizione del dispositivo e specifiche del prodotto
- scopo del dispositivo
- classificazione proposta per il dispositivo
- dati di valutazione pre-clinica presentati dal costruttore
- analisi dei rischi e la gestione del rischio e l'allineamento con la relazione di valutazione clinica
- processo di valutazione clinica
- autori del rapporto di valutazione clinica
- valutazione dell'equivalenza - se vengono utilizzati dati dall'equivalente
- piani e relazioni clinici di indagine
- giustificazione se non sono state effettuate indagini cliniche
- istruzioni per l'uso, l'etichettatura e, se necessario, il piano di formazione per gli utenti
- giustificazione se non è previsto PMCF
- PMS
- PMCF
- frequenza programmata / criteri per gli aggiornamenti alla valutazione clinica
- sintesi della revisione
- conclusione sul profilo clinico / profilo di rischio
- conformità del dispositivo ai requisiti essenziali pertinenti

Il CEAR dovrebbe inoltre fornire dettagli relativi alla presentazione e al riesame dell'organismo notificato (compresi il personale e gli esperti coinvolti nel riesame e gli aspetti valutati da ciascuno, firme di revisori responsabili ecc.)

L'organismo notificato deve giustificare e documentare ogni fase del processo decisionale di cui alla sezione A12.2.1.

Il CEAR come minimo dovrebbe includere una sintesi delle informazioni fornite dal costruttore in materia di quanto segue:

- Registrare se la documentazione di valutazione clinica è completa in conformità a questo documento e adeguata per dimostrare la conformità ai requisiti essenziali della direttiva pertinente.
- Registrare la verifica dell'organismo notificato di ogni fase del processo di valutazione clinica, dalla pianificazione della valutazione clinica, dalla scelta del percorso, dall'identificazione, valutazione, analisi e valutazione complessiva dei dati clinici, alla conclusione e alla comunicazione
- Registrare la valutazione dell'organismo notificato dei dati clinici di indagine e / o della revisione della letteratura assemblati, delle procedure pertinenti e della conformità alle norme pertinenti
- Verificare che il dispositivo abbia soddisfatto le prestazioni e gli scopi previsti e che gli effetti collaterali e i rischi indesiderati siano stati valutati correttamente
- Registrare la valutazione dell'organismo notificato sulla sicurezza clinica, sul rendimento clinico e sul profilo benefici / rischio
- Registrare la valutazione dell'organismo notificato delle conclusioni globali tratte dal Fabbricante dai dati clinici presentati
- Registrare la valutazione dell'organismo notificato sulla validità della valutazione clinica e le sue fasi
- Registrare le conclusioni dell'organismo notificato sulla valutazione clinica, documentando ogni fase del processo decisionale secondo la sezione A12.2.1.

A12.2.3. Dati clinici da un dispositivo equivalente e da altri prodotti

a. Dispositivi equivalenti

L'organismo notificato dovrebbe documentare chiaramente la sua valutazione sui dati clinici presentati da un dispositivo equivalente come parte di una valutazione clinica. Questi dovrebbe esaminare criticamente e concludere riguardo all'equivalenza o meno del dispositivo presentato come equivalente nelle sue caratteristiche tecniche biologiche e cliniche. La rilevanza di ogni datasheet da un dispositivo equivalente dovrebbe essere chiaramente evidente e valutata dall'organismo notificato.

L'organismo notificato dovrebbe anche valutare e documentare il livello di accesso che ha il Fabbricante ai documenti tecnici e clinici di un dispositivo equivalente. Le informazioni pertinenti possono essere riservate o sensibili commercialmente quindi non disponibili al Fabbricante. L'organismo notificato dovrebbe contestare la capacità del Fabbricante di accedere alle informazioni rilevanti per la dimostrazione dell'equivalenza. La dimostrazione dell'equivalenza potrebbe essere difficile o impossibile in caso di accesso limitato alla documentazione tecnica dei dispositivi.

b. Altri prodotti

Per l'identificazione dei pericoli e per la valutazione del profilo benefici / rischio del dispositivo, l'organismo notificato deve considerare le attuali conoscenze e lo stato dell'arte.

L'organismo notificato dovrebbe valutare l'opportunità dell'uso dei dati da dispositivi di riferimento, altri dispositivi e alternative mediche.

A12.3. **Valutazione come parte delle procedure relative al sistema qualità**

Nota 23: Secondo l'articolo 11 MDD (allegato II.3 MDD o MDD allegato III, accoppiato con l'allegato IV, V o VI) e l'articolo 9 AIMDD.

A12.3.1. Riesame delle procedure del Fabbricante

L'organismo notificato deve, come parte della revisione del sistema di qualità del Fabbricante, verificare l'istituzione, manutenzione e applicazione di una procedura documentata per la valutazione dei dati clinici. Questa deve coprire:

- a) l'assegnazione appropriata delle responsabilità alle persone disponibili coinvolte nella valutazione clinica (per es. valutatori clinici, esperti nel reperimento di informazioni, esperti nella ricerca clinica);
- b) l'integrazione della valutazione clinica nel sistema qualità come processo continuo, posta in relazione specialmente alla, e informata dalla valutazione preclinica e gestione dei rischi;
- c) le procedure operative standard per assicurare la corretta pianificazione, conduzione, valutazione, controllo pianificazione della documentazione della valutazione clinica, identificazione dei dati clinici (sezione precedente), la ricerca bibliografica (sezione precedente), la raccolta dell'esperienza clinica (sezione precedente), indagini cliniche (sezione precedente e EN ISO 14155), valutazione dei dati clinici (sezione precedente), analisi dei dati clinici (sezione precedente), conclusione, relazione (sezione precedente) e aggiornamento della valutazione clinica, procedure, relazioni e aggiornamenti basati sul sistema PMS e dal PMCF (MEDDEV 2.12/2 rev.2);
- d) Il controllo dei documenti come parte della documentazione globale delle procedure, delle relazioni, delle qualifiche e della documentazione tecnica/ dossier di progettazione;
- e) Identificazione e valutazione degli effetti collaterali indesiderati e delle prestazioni cliniche. Ciò comporta l'identificazione di pericoli noti o ragionevolmente prevedibili e la verifica di risultati negativi e favorevoli, qualificazione della loro gravità / grandezza e della loro probabilità di avvenimento. (Fa parte dell'analisi del rischio documentata del Fabbricante basata sia su dati favorevoli che sfavorevoli identificati come pertinenti per dare una visione equilibrata).

A12.3.2. Riesame della documentazione tecnica dei campioni rappresentativi

L'organismo notificato è tenuto a valutare la documentazione tecnica per i dispositivi di classe IIa e di classe IIb su base rappresentativa. Il rapporto di valutazione clinica deve essere valutato dall'organismo notificato per almeno un campione rappresentativo per ogni sottocategoria del dispositivo per le apparecchiature di classe IIa e almeno un campione rappresentativo per ogni gruppo di apparecchi generici per i dispositivi di classe IIb. Altri campioni rappresentativi devono essere valutati come parte del ciclo annuale di valutazione della sorveglianza.

Per quanto riguarda la scelta dei campioni rappresentativi, l'organismo notificato prenderà in considerazione la novità della tecnologia, le analogie in materia di progettazione, tecnologia, fabbricazione e metodi di sterilizzazione, lo scopo previsto e i risultati delle precedenti valutazioni rilevanti. La valutazione dei campioni rappresentativi comprende la valutazione del rapporto clinico di valutazione e dei dati clinici disponibili secondo la procedura di riesame di questo documento piuttosto che confermare soltanto che il fabbricante ha in essere una procedura di valutazione clinica o che sia disponibile la relazione di valutazione clinica.

Devono essere applicati i criteri per la valutazione della documentazione tecnica su base rappresentativa descritta in NBOG BPG 2009-4.

Nell'eseguire la valutazione sui campioni della valutazione clinica di un Fabbricante, l'organismo notificato seguirà i passaggi indicati nelle sezioni precedenti del presente documento.

Una relazione di valutazione della valutazione clinica di dovrebbe essere completata e disponibile per ogni dispositivo campionato e valutato.

A12.4. Procedure e competenze specifiche dell'ente notificato

Un organismo notificato dovrebbe disporre di procedure formali controllate dal proprio sistema di qualità in materia di valutazione dei rapporti di valutazione clinica e dei dati associati forniti dai produttori di dispositivi medici. Tali procedure dovrebbero riguardare anche la revisione degli aggiornamenti della relazione di valutazione clinica durante le attività di sorveglianza pianificate e al momento delle modifiche o delle estensioni degli esami CE della progettazione /certificati di esame CE di tipo.

Gli organismi notificati dovrebbero stabilire e attuare politiche e procedure interne per la valutazione dei rapporti di valutazione clinica e dei dati associati al fine di:

- a) Garantire che all'interno dell'organismo notificato siano disponibili risorse adeguate, in particolare con la competenza clinica necessaria a tale valutazione²⁴, per condurre e gestire valutazioni cliniche per l'organismo notificato, normalmente un medico qualificato.

Nota 24: Allegato XI.3 della direttiva 93/42/CEE. Ciò presuppone la disponibilità di personale scientifico sufficiente all'interno dell'organizzazione che possieda esperienze e conoscenze sufficienti a valutare la funzionalità medica e le prestazioni dei dispositivi per i quali è stata notificata, tenendo conto dei requisiti della presente direttiva e, in particolare, quelli contenuti nell'Allegato I.

Tale competenza dovrebbe essere sufficiente per condurre una riesame completo dei dati clinici e della valutazione clinica presentata per un determinato dispositivo, per individuare e stimare i rischi e i benefici associati all'uso dei dispositivi medici e per identificare, se del caso, quale specifica competenza clinica è necessaria per la completa valutazione del dispositivo.

Il team di valutazione dovrebbe essere in grado di valutare una analisi dei rischi, la strategia di gestione dei rischi eseguita dal Fabbrikante e la validità scientifica delle indagini cliniche e dalle pubblicazioni.

Il team di valutazione dovrebbe avere competenza sufficiente nella tecnologia del dispositivo e nelle procedure mediche associate.

Tale valutazione richiede l'accesso da parte di personale sanitario qualificato (ad esempio medico, dentista, infermiera, ecc.), come appropriato per il particolare dispositivo, che abbia esperienza clinica nell'utilizzo del dispositivo o di dispositivi simili, della patologia della condizione trattata, del trattamento usuale, di alternative mediche, ecc.

Il perito clinico dell'organismo notificato può collaborare con esperti clinici esterni. Il perito clinico dell'organismo notificato dovrebbe garantire che tutti gli esperti siano adeguatamente consapevoli della legislazione, delle linee guida e delle norme pertinenti e di individuare gli aspetti specifici della valutazione dei dati clinici per la loro revisione specifica.

Gli organismi notificati dovrebbero avere procedure affidabili relative all'assunzione, alla selezione, alla formazione, al conflitto di interessi e all'interazione con esperti clinici esterni, incluse procedure chiare in merito a come il parere degli esperti sia documentato e integrato con l'organismo notificato e considerato parte della decisione generale del certificato.

Nell'esaminare i risultati delle indagini cliniche, il team di valutazione deve conoscere la pianificazione, la conduzione e l'interpretazione delle indagini cliniche. Tutti i valutatori dovrebbero essere adeguatamente formati e qualificati.

Dovrebbe essere rivolta particolare attenzione alla formazione di esperti esterni sulla procedura di valutazione della conformità, sulle linee guida, le norme e il contesto della valutazione che stanno fornendo. L'organismo notificato dovrebbe essere responsabile di riesaminare il parere di questi esperti, tenendo conto del loro livello di conoscenza delle disposizioni delle Direttive.

Il parere di un esperto clinico esterno può far parte della valutazione condotta dall'organismo notificato. Il parere e le conclusioni dell'organismo notificato, in parte basate su questo parere esterno, dovrebbero essere chiaramente documentate.

L'imparzialità e il potenziale conflitto di interessi di un revisore esperto esterno devono essere valutati e documentati dall'organismo notificato.

- b) Riesaminare la relazione di valutazione clinica e i dati clinici forniti dal costruttore. L'organismo notificato deve verificare la validità delle dichiarazioni chiave riportate nel rapporto di valutazione clinica.

L'organismo notificato deve prendere in considerazione:

- dichiarazioni basate sulla letteratura pubblicata usando la versione integrale delle pubblicazioni;
- dichiarazioni basate su dati clinici generati da sistemi PMS in particolare PMCF e sorgenti di verifica di tali dati;
- dichiarazioni relative all'equivalenza ad altri dispositivi che utilizzano la versione originale di testo integrale dei rapporti di studio pre-commercializzazione che valutano i parametri di interesse.
- dichiarazioni relative ai risultati delle proprie indagini cliniche del fabbricante utilizzando la versione originale completa del piano di indagine clinica e il rapporto clinico di indagine.

La revisione dell'organismo notificato dovrebbe considerare la validità scientifica del set di dati clinici presentati nell'ambito della valutazione clinica e decidere se dimostri che il beneficio clinico supera tutti i rischi associati.

I dati presentati dal costruttore devono essere scientificamente robusti e ben presentati, devono essere completi e chiari nel loro ragionamento e dovrebbero essere di qualità e validità sufficienti per dimostrare le conclusioni che stanno prendendo.

Tutti i dati clinici rilevanti per il dispositivo in questione, sia favorevoli sia sfavorevoli, devono essere considerati, pesati e valutati dal Fabbricante e dall'organismo notificato. L'assenza di dati sfavorevoli relativi ai dispositivi medici deve essere attentamente esaminata.

Non si accettano rapporti di valutazione clinica che si basano su set di dati incompleti, non chiari o incerti.

Le relazioni di valutazione clinica che si basano su indagini cliniche incomplete o indagini cliniche che sono state fermate o terminate prima della loro durata prevista devono essere attentamente esaminate e si dovrebbe cercare una solida giustificazione per fermare o terminare. Gli endpoint, gli obiettivi e le basi statistiche originali per l'indagine clinica del Fabbricante non sono probabili rimanere validi in circostanze in cui un'inchiesta è stata completata prima della sua durata iniziale prevista e quindi è improbabile che si possano trarre conclusioni scientifiche.

Tutti i dati clinici rilevanti per il dispositivo in questione, sia favorevoli che sfavorevoli, devono essere considerati, valutati e valutati dal costruttore e anche dall'organismo notificato. L'assenza di dati sfavorevoli relativi a un dispositivo medico deve essere attentamente esaminata.

Non si accettano rapporti di valutazione clinica che si basano su set di dati incompleti, non chiari o incerti.

Le relazioni di valutazione clinica che si basano su inchieste cliniche incomplete o indagini cliniche che sono state fermate o terminate prima della loro durata prevista devono essere attentamente esaminate e si dovrebbe cercare una solida giustificazione per l'arresto o la terminazione. Gli endpoint, gli obiettivi e le basi statistiche originali per l'indagine clinica del Fabbricante non è probabile che rimangano validi nella circostanza in cui un'inchiesta sia stata completata prima della durata pianificata inizialmente, quindi è improbabile che si possano trarre conclusioni scientifiche.

- c) Documentare il parere con la motivazione di tutti gli esperti coinvolti.
- d) Documentare il risultato della loro valutazione. Ciò è ottenuto attraverso una specifica valutazione della valutazione clinica che può essere parte, o può essere indicata, nel rapporto di revisione generale, nella relazione di design / tipo di esame (secondo A12.2.2 di questo documento) o nella relazione sulla valutazione di campioni rappresentativi della documentazione
- e) Preservare la riservatezza delle informazioni e dei dati ricevuti dal Fabbricante, in particolare nei termini per l'aggiudicazione a esperti esterni.
- f) Identificare chiaramente come i dati da PMS condotti dal Fabbricante, le informazioni sulla vigilanza e sorveglianza sul mercato da parte di autorità competenti, i dati da PMCF e i dati da altre fonti pertinenti (ad es. letteratura clinica) sono identificati e recensiti dall'organismo notificato. Questo dovrebbe chiaramente descrivere come, quando e quali criteri sono usati dall'ente notificato per giudicare quando viene ritenuta necessaria una rivalutazione del profilo benefici/rischi.

EUROPEAN COMMISSION

DG Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs
Consumer, Environmental and Health Technologies

Health technology and Cosmetics

MEDDEV 2.7/1 revision 4

June 2016

GUIDELINES ON MEDICAL DEVICES

CLINICAL EVALUATION: A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES UNDER DIRECTIVES 93/42/EEC and 90/385/EEC

Note

The present Guidelines are part of a set of Guidelines relating to questions of application of EC-Directives on medical Devices. They are legally not binding. The Guidelines have been carefully drafted through a process of intensive consultation of the various interested parties (competent authorities, Commission services, industries, other interested parties) during which intermediate drafts were circulated and comments were taken up in the document. Therefore, this document reflects positions taken by representatives of interest parties in the medical devices sector. These guidelines incorporate changes introduced by Directive 2007/47/EC amending Council Directive 90/385/EEC and Council Directive 93/42/EEC.

MEDICAL DEVICES DIRECTIVES CLINICAL INVESTIGATION

CLINICAL EVALUATION: A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES UNDER DIRECTIVES 93/42/EEC and 90/385/EEC

Index

1.	Introduction.....	4
2.	Scope	4
3.	References	4
4.	Definitions.....	5
5.	Abbreviations.....	8
6.	General principles of clinical evaluation	9
6.1.	What is clinical evaluation?	9
6.2.	When is clinical evaluation undertaken and why is it important?.....	10
6.2.1.	Clinical evaluation undertaken for the development of a medical device	10
6.2.2.	Clinical evaluation for initial CE-marking	11
6.2.3.	Updating the clinical evaluation	11
6.3.	How is a clinical evaluation performed?	13
6.4.	Who should perform the clinical evaluation?	14
7.	Definition of the scope of the clinical evaluation (Stage 0)	15
8.	Identification of pertinent data (Stage 1).....	17
8.1.	Data generated and held by the manufacturer	17
8.2.	Data retrieved from literature	18
9.	Appraisal of pertinent data (Stage 2).....	19
9.1.	General considerations.....	19
9.2.	The appraisal plan	20
9.3.	Conduct of the appraisal.....	20
9.3.1.	How to evaluate methodological quality and scientific validity	20
9.3.2.	How to determine the relevance of a data set for the clinical evaluation.....	24
9.3.3.	How to weight the contribution of each data set.....	26
10.	Analysis of the clinical data (Stage 3).....	27
10.1.	General considerations.....	27
10.2.	Specific considerations.....	27
10.3.	Where demonstration of conformity based on clinical data is not deemed appropriate ...	29
11.	The clinical evaluation report (CER, Stage 4)	29
12.	The role of the notified body in the assessment of clinical evaluation reports.....	31
	Appendices.....	32

A1.	Demonstration of equivalence	32
A2.	When should additional clinical investigations be carried out?	34
A3.	Device description - typical contents	35
A4.	Sources of literature	36
A5.	Literature search and literature review protocol, key elements	37
A5.1.	Background to the literature search and the literature review	38
A5.2.	Objective.....	38
A5.3.	Methods.....	39
A6.	Appraisal of clinical data - examples of studies that lack scientific validity for demonstration of adequate clinical performance and/or clinical safety	39
A7.	Analysis of the clinical data - compliance to specific Essential Requirements	41
A7.1.	Conformity assessment with requirement on safety (MDD ER1 / AIMDD ER1).....	41
A7.2.	Conformity assessment with requirement on acceptable benefit/risk profile (MDD ER1 / AIMDD ER1)	42
A7.3.	Conformity assessment with requirement on performance (MDD ER3 / AIMDD ER2) ...	46
A7.4.	Conformity assessment with requirement on acceptability of undesirable side-effects (MDD ER6 / AIMDD ER5)	47
A8.	Devices for unmet medical needs - aspects to consider	48
A9.	Clinical evaluation report - proposed table of contents, examples of contents.....	49
A10.	Proposed checklist for the release of the clinical evaluation report.....	54
A11.	Information on declarations of interests.....	56
A12.	Activities of notified bodies	56
A12.1.	Notified body assessment of clinical evaluation by conformity assessment route	56
A12.2.	Examination of a design dossier (Annex II.4; Annex 2.4) or of a type examination dossier (Annex III; Annex 3).....	57
A12.3.	Evaluation as part of quality system related procedures	61
A12.4.	Notified body specific procedures and expertise	62

1. Introduction

Pursuant to

- section 6a of Annex I to Directive 93/42/EEC (amended by Directive 2007/47/EC) and to
- section 5a of Annex 1 to Directive 90/385/EEC (amended by Directive 2007/47/EC),

the demonstration of conformity with Essential Requirements for a medical device must include a clinical evaluation, which is conducted in accordance with Annex X to Directive 93/42/EEC or with Annex 7 to Directive 90/385/EEC.

This document promotes a common approach to clinical evaluation for medical devices regulated by directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. It does not concern in vitro diagnostic devices.

The depth and extent of clinical evaluations should be flexible and appropriate to the nature, intended purpose, and risks of the device in question. Therefore, this guidance is not intended to impose device-specific requirements.

This document uses the terms "must", "shall", "have to" where these terms are used in the Directives. "Should" is used in other instances.

2. Scope

This guide is not legally binding; only the text of the Directives is authentic in law. It is recognised that under given circumstances, for example as a result of scientific developments, an alternative approach may be possible or appropriate to comply with the legal requirements.

Nevertheless, due to the participation of interested parties and of experts from national Competent Authorities, **it is anticipated that this guide will be followed within the Member States**, thereby supporting uniform application of relevant provisions of EU Directives and common practices.

On certain issues not addressed in the Directives, national legislation may be different from this guide.

This guide is regularly updated according to regulatory developments. The latest version of the guide should always be used. This version is a complete revision of the previous texts.

The medical device legislation in Europe is currently being significantly revised. A new Regulation of the European Parliament and of the Council on medical devices will be published, which may result in changes to important concepts or definitions relating to clinical evaluation. Parts or all of this document are likely to be revised. Some contents (such as contents about notified bodies) are likely to be removed and integrated in other series of documents.

3. References

European Legislation:

- Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 relating to active implantable medical devices
- Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices
- Commission Regulation 722/2012 of 8 August 2012 concerning active implantable medical devices and medical devices manufactured utilising tissues of animal origin

- Commission Implementing Regulation 920/2013 of 24 September 2013 on the designation and the supervision of notified bodies under Council Directive 90/385/EEC on active implantable medical devices and Council Directive 93/42/EEC on medical devices

Harmonised and International standards:

- EN ISO 14155:2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice
- EN ISO 14971:2012 Medical devices – application of risk management to medical devices

European guidance documents:

- MEDDEV 2.12/1 Guidelines on a medical devices vigilance system
- MEDDEV 2.12/2 Guidelines on post market clinical follow-up studies: a guide for manufacturer and notified body
- MEDDEV 2.4/1 Classification of medical devices
- MEDDEV 2.7/2 Guidelines for competent authorities for making a validation/assessment of a clinical investigation application under directives 90/385/EEC and 93/42/EC
- Manual on borderline and classification in the Community regulatory framework for medical devices
- NBOG BPG 2006-1 Change of notified body
- NBOG BPG 2009-1 Guidance on design-dossier examination and report content
- NBOG BPG 2009-4 Guidance on notified body's tasks of technical documentation assessment on a representative basis
- NBOG BPG 2010-2 Guidance on audit report content
- NBOG BPG 2014-1 Renewal of EC design-examination and type-examination certificates: Conformity assessment procedures and general rules
- NBOG BPG 2014-2 Guidance on the information required for notified body medical device personnel involved in conformity assessment activities
- NBOG BPG 2014-3 Guidance for manufacturers and notified bodies on reporting of design changes and changes of the quality system

Other guidance documents:

- GHTF SG5 N1R7:2007: Clinical evidence - Key definitions and concepts
- GHTF SG5 N2R8:2007: Clinical evaluation
- GHTF SG5 N41R9:2005: Essential principles of safety and performance

This list contains documents available at the time this MEDDEV document was published. In general, the most recent versions of standards and legal texts should be used.

4. Definitions

Adverse event: any untoward medical occurrence, unintended disease or injury, or any untoward clinical signs (including an abnormal laboratory finding) in subjects, users or other persons whether or not related to the investigational medical device.

NOTE 1: This includes events related to the investigational device or the comparator.

NOTE 2: This includes events related to the procedures involved.

NOTE 3: For users or other persons this is restricted to events related to the investigational medical device.

[EN ISO 14155:2011]

Bias: bias is a systematic deviation of an outcome measure from its true value, leading to either an overestimation or underestimation of a treatment's effect. It can originate from, for example, the way patients are allocated to treatment, the way treatment outcomes are measured and interpreted, and the way data are recorded and reported. [Adapted from GHTF SG5/N2R8:2007]

Clinical data: the safety and/or performance information that is generated from the clinical use of a device. Clinical data are sourced from:

- clinical investigation(s) of the device concerned; or
- clinical investigation(s) or other studies reported in the scientific literature, of a similar device for which equivalence to the device in question can be demonstrated; or
- published and/or unpublished reports on other clinical experience of either the device in question or a similar device for which equivalence to the device in question can be demonstrated.

[derived from Article 1.2.k MDD and Art. 1.2.k AIMDD]

Clinical evaluation: a methodologically sound ongoing procedure to collect, appraise and analyse clinical data pertaining to a medical device and to evaluate whether there is sufficient clinical evidence to confirm compliance with relevant essential requirements for safety and performance when using the device according to the manufacturer's Instructions for Use.

Note: In exceptional cases where an instruction for use is not required, the collection, analysis and assessment are conducted taking into account generally recognised modalities of use.

Clinical evidence: the clinical data and the clinical evaluation report pertaining to a medical device. [GHTF SG5/N2R8:2007]

Clinical investigation: systematic investigation in one or more human subjects, undertaken to assess the safety or performance of a medical device. Note: 'clinical trial' or 'clinical study' are synonymous with 'clinical investigation'. [EN ISO 14155:2011]

Clinical investigation plan: document that states the rationale, objectives, design and proposed analysis, methodology, monitoring, conduct and record-keeping of the clinical investigation. [EN ISO 14155:2011]

Clinical performance: behaviour of a medical device or response of the subject(s) to that medical device in relation to its intended use, when correctly applied to appropriate subject(s). [EN ISO 14155:2011]

Device registry: an organised system that uses observational study methods to collect defined clinical data under normal conditions of use relating to one or more devices to evaluate specified

outcomes for a population defined by a particular disease, condition, or exposure and that serves predetermined scientific, clinical or policy purpose(s).

Note: The term “device registry” should not be confused with the concept of device registration and listing.

[MEDDEV 2.12/2 rev2]

Clinical safety: freedom from unacceptable clinical risks, when using the device according to the manufacturer’s Instructions for Use. [MEDDEV 2.7/2 revision 2]

Note: In exceptional cases where an instruction for use is not required, the collection, analysis and assessment are conducted taking into account generally recognised modalities of use.

Clinical use: use of a medical device in or on living human subjects.

Note: Includes use of a medical device that does not have direct patient contact.

Equivalent device: a device for which equivalence to the device in question can be demonstrated. [Derived from Art. 1.2.k MDD]

Feasibility study: a clinical investigation that is commonly used to capture preliminary information on a medical device (at an early stage of product design) to adequately plan further steps of device development, including needs for design modifications or parameters for a pivotal study. [MEDDEV 2.7/2 revision 2]

Harmonised standards: standards whose references have been published in the Official Journal of the European Communities. [Derived from article 5 of Directive 90/385/EEC and article 5 of Directive 93/42/EEC]

Hazard: potential source of harm. [EN ISO 14971:2012]

Hazard due to substances and technologies: for the purpose of this MEDDEV document, a hazard that is seen with products that share specific characteristics. Note: This includes products that contain the same materials and substances, material combinations, use the same technologies, produce similar abrasion, are used with the same type of surgical approach, share the same manufacturing procedures or impurities, or share other characteristics.

Incident: any malfunction or deterioration in the characteristics and/or performance of a device, as well as any inadequacy in the labelling or the instructions for use which, directly or indirectly, might lead to or might have led to the death of a patient, or user or of other persons or to a serious deterioration in their state of health. [MEDDEV 2.12/rev 8]

Information materials supplied by the manufacturer: for the purpose of this document, this refers to the labelling, instructions for use and the manufacturer's promotional materials for the device under evaluation.

[Derived from MDD Art. 1.2.g, MDD Annex I section 13, AIMDD Art. 1.2.f, AIMDD Annex I sections 14 and 15]

Intended purpose: the use for which the device is intended according to the data supplied by the manufacturer on the labelling, in the instructions and/or in promotional materials. [MDD Art. 1.2.g, AIMDD Art. 1.2.f]

Investigator: individual member of the investigation site team designated and supervised by the principal investigator at an investigation site to perform critical clinical-investigation-related procedures or to make important clinical investigation-related decisions. [EN ISO 14155:2011]

PMCF plan: the documented, proactive, organised methods and procedures set up by the manufacturer to collect clinical data based on the use of a CE-marked device corresponding to a particular design dossier or on the use of a group of medical devices belonging to the same subcategory or generic device group as defined in Directive 93/42/EEC. The objective is to confirm clinical performance and safety throughout the expected lifetime of the medical device, the acceptability of identified risks and to detect emerging risks on the basis of factual evidence. [MEDDEV 2.12/2 rev.2]

PMCF study: a study carried out following the CE marking of a device and intended to answer specific questions relating to clinical safety or performance (i.e. residual risks) of a device when used in accordance with its approved labelling. [MEDDEV 2.12/2 rev.2]

Risk: combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm. [EN ISO 14971:2012]

Risk management: systematic application of management policies, procedures and practices to the tasks of analysing, evaluating, controlling and monitoring risk. [EN ISO 14971:2012]

Serious adverse event: adverse event that

- a) led to death,
- b) led to serious deterioration in the health of the subject, that either resulted in
 - 1) a life-threatening illness or injury, or
 - 2) a permanent impairment of a body structure or a body function, or
 - 3) in-patient or prolonged hospitalization, or
 - 4) medical or surgical intervention to prevent life-threatening illness or injury or permanent impairment to a body structure or a body function,
- c) led to foetal distress, foetal death or a congenital abnormality or birth defect.

NOTE: Planned hospitalization for a pre-existing condition, or a procedure required by the CIP [Clinical Investigation Plan], without serious deterioration in health, is not considered a serious adverse event. [EN ISO 14155:2011]

Sufficient clinical evidence: an amount and quality of clinical evidence to guarantee the scientific validity of the conclusions.

5. Abbreviations

AIMDD:	Active implantable medical device directive (Council Directive 90/385/EEC amended by Directive 2007/47/EC)
CEAR:	Clinical Evaluation Assessment Report
CER:	Clinical Evaluation Report
ER:	Essential Requirement
IFU:	Instructions For Use
MDD:	Medical Device Directive (Council Directive 93/42/EEC amended by Directive 2007/47/EC)
PMS:	Post Market Surveillance
PMCF:	Post Market Clinical Follow-Up

6. General principles of clinical evaluation

6.1. What is clinical evaluation?

Clinical evaluation is a methodologically sound ongoing procedure to collect, appraise and analyse clinical data pertaining to a medical device and to analyse whether there is sufficient clinical evidence to confirm compliance with relevant essential requirements for safety and performance when using the device according to the manufacturer's instructions for use.

In exceptional cases where an instruction for use is not required, the collection, appraisal, and analysis are conducted taking into account generally recognised modalities of use.

The requirements for clinical evaluation apply to all classes of medical devices. The evaluation should be appropriate to the device under evaluation, its specific properties, and its intended purpose.

Benefits and risks should be specified, e.g. as to their nature, probability, extent, duration and frequency. Core issues are the proper determination of the benefit/risk profile in the intended target groups and medical indications, and demonstration of acceptability of that profile based on current knowledge/ the state of the art in the medical fields concerned.

Clinical evaluation is a responsibility of the manufacturer and the clinical evaluation report is an element of the technical documentation of a medical device.

For compliance with European medical device directives,

- the clinical evaluation addresses the following Essential Requirements:
 - Annex 1 sections 1, 2, 5 of AIMDD (for active implantable medical devices), or
 - Annex I sections 1, 3, 6 of MDD (for medical devices);see Appendix A7 (Analysis of the clinical data - compliance to specific Essential Requirements);
- the evaluation must follow defined and methodologically sound procedures as described in:
 - Annex 7 of AIMDD (for active implantable medical devices), or
 - Annex X of MDD (for medical devices);

- where demonstration of conformity with essential requirements based on clinical data is not deemed appropriate, an adequate justification has to be given. The justification is included in the clinical evaluation report with contents according to:
 - Annex 7 section 1.5 of AIMDD (for active implantable medical devices), or
 - Annex X section 1.1d of MDD (for medical devices).

Conformity to the Essential Requirements can only be assumed when the following items are aligned with each other:

- the information materials supplied by the manufacturer (the labelling, instructions for use, available promotional materials, including accompanying documents foreseen by the manufacturer)
- the clinical evaluation (the device description used for the clinical evaluation, other contents of the clinical evaluation report)
- the available clinical data (such as results of Clinical Investigations, publications, PMS studies, etc.).

Particularly, evaluators should address if the following points are adequately supported by sufficient clinical evidence:

- the intended purpose described in the information materials supplied by the manufacturer (including for all medical indications);
- the clinical performance and benefits described in the information materials supplied by the manufacturer (including, for example, any claims on product performance and safety);
- measures for risk avoidance and risk mitigation described in the information materials supplied by the manufacturer (including, for example the declaration of the residual risks, contraindications, precautions, warnings, instructions for managing foreseeable unwanted situations);
- the usability of the device for the intended users and the suitability of the information materials supplied by the manufacturer for the intended users (including, if applicable, for lay or disabled persons);
- instructions for target population groups (including, for example, pregnant women, paediatric populations).

6.2. When is clinical evaluation undertaken and why is it important?

Clinical evaluation is conducted throughout the life cycle of a medical device, as an ongoing process.

Usually, it is first performed during the development of a medical device in order to identify data that need to be generated for market access. Clinical evaluation is mandatory for initial CE-marking and it must be actively updated thereafter.

Clinical evaluation is necessary and important because it ensures that the evaluation of safety and performance of the device is based on sufficient clinical evidence throughout the lifetime that the medical device is on the market. This ongoing process enables manufacturers to provide notified bodies and competent authorities with sufficient clinical evidence for demonstration of conformity of the device with the Essential Requirements throughout its lifetime (for example for CE marking, fulfilment of post-market surveillance and reporting requirements, or during surveillance procedures).

6.2.1. Clinical evaluation undertaken for the development of a medical device

Premarket research and development are guided by clinical evaluation and risk management. Typically, manufacturers carry out clinical evaluations to

- define needs regarding clinical safety and clinical performance of the device;
- in case of possible equivalence to an existing device, evaluate if there are clinical data available and determine equivalence; for additional information, see Appendix A1 (Demonstration of equivalence);
- carry out a gap analysis and define which data still need to be generated with the device under evaluation, whether clinical investigations are necessary and if so, to define the study design; for additional information, see Section 10 (Analysis of the clinical data) and Appendix A2 (When should additional clinical investigations be carried out?).

As the initial clinical evaluation identifies the questions to be answered by a clinical investigation, the clinical evaluation process should generally commence in advance of any clinical investigation¹.

6.2.2. Clinical evaluation for initial CE-marking

Clinical evaluation is required to be carried out for the conformity assessment process leading to the CE-marking and placing on the market of a medical device. The purpose is to:

- document that there is sufficient clinical evidence to demonstrate conformity with the Essential Requirements covering clinical performance and clinical safety;
- identify aspects that need to be addressed systematically during post-market surveillance (PMS), e.g. in post market clinical follow-up studies (PMCF Studies) required under the medical device directives. Typically, these aspects include estimation of residual risks and uncertainties or unanswered questions (such as rare complications, uncertainties regarding long-term performance, safety under wide-spread use).

6.2.3. Updating the clinical evaluation

a. Frequency of updates

The manufacturer should define and justify the frequency at which the clinical evaluation needs to be actively updated.

When doing so, the manufacturer should typically consider:

- whether the device carries significant risks
(e.g. based on design, materials, components, invasiveness, clinical procedures, high-risk anatomical locations, high-risk target populations (e.g. paediatrics, elderly), severity of disease/ treatment challenges).
- whether the device is well established, taking into consideration:
 - innovation;

¹ Including for the planning of clinical investigations and production of documents described in standard EN ISO 14155

- relevant changes in clinical sciences, materials sciences or other sciences related to the device under evaluation;
- the current level of confidence in the evaluation of clinical performance and clinical safety of the device; the manufacturer should consider
 - the data available from clinical investigations, PMCF studies, registries or other systematic studies (including the number of devices used, if that usage was representative of the usage in the market, the results to date);
 - the total number of devices used so far in the market, and expected reporting rates under the vigilance system.
- whether there are risks and uncertainties or unanswered questions, in the medium or long-term, that would influence the frequency of updates.
- design changes or changes to manufacturing procedures (if any).

The clinical evaluation is actively updated:

- when the manufacturer receives new information from PMS that has the potential to change the current evaluation;
- if no such information is received, then
 - at least annually if the device carries significant risks or is not yet well established; or
 - every 2 to 5 years if the device is not expected to carry significant risks and is well established, a justification should be provided.

When involvement of notified bodies is required, updates are usually coordinated with the notified body. Typically, they are aligned with the timetable for surveillance audits and the renewal of the certificates.

b. General considerations on updating the clinical evaluation

Manufacturers are required to implement and maintain a PMS system that routinely monitors the clinical performance and clinical safety of the device as part of their quality management system². The scope and nature of such PMS should be appropriate to the device and its intended purpose.

PMS regularly generates new data (e.g. safety reports, results from published literature, registries, PMCF studies, and other data about device usage). Those data need to be evaluated for information that has a potential to change the evaluation of the risk/benefit profile, and the clinical performance and clinical safety of the device. Those data are required to be fed into the clinical evaluation process in a timely manner.

In accordance with the Directives, the clinical evaluation and the clinical evaluation report *must be actively updated with data obtained from post-market surveillance*³.

When updating the clinical evaluation, the evaluators should verify:

- if the benefit/risk profile, undesirable side-effects (whether previously known or newly emerged) and risk mitigation measures are still

² AIMDD Annexes 2, 4, and 5
MDD Annexes II, IV, V, VI, and VII

³ MDD Annex X letter 1.1.c

- compatible with a high level of protection of health and safety and acceptable according to current knowledge/ the state of the art;
- correctly addressed in the information materials supplied by the manufacturer of the device;
- correctly addressed by the manufacturer's current PMS plan;
- if existing claims are still justified;
- if new claims the manufacturer intends to use are justified.

While clinical evaluation requires data from PMS activities, it also generates new information that have to be fed into the PMS and risk management process. Clinical evaluation can therefore result in changes to the manufacturer's risk management documents, instructions for use (IFU) and PMS activities.

If the manufacturer concludes there is not sufficient clinical evidence to be able to declare conformity with the Essential Requirements, the manufacturer will need to :

- stop placing the devices on the market until conformity is restored, and
- take necessary corrective and preventive action.

6.3. How is a clinical evaluation performed?

The clinical evaluation is based on a comprehensive analysis of available pre- and post-market clinical data relevant to the intended purpose of the device in question, including clinical performance data and clinical safety data.

There are discrete stages in performing a clinical evaluation:

- Stage 0: Define the scope, plan the clinical evaluation (also referred to as scoping and the clinical evaluation plan).
- Stage 1: Identify pertinent data.
- Stage 2: Appraise each individual data set, in terms of its scientific validity, relevance and weighting.
- Stage 3: Analyse the data, whereby conclusions are reached about
 - compliance with Essential Requirements (including ER1, ER3, ER6) on performance and safety of the device, including its benefit/risk profile,
 - the contents of information materials supplied by the manufacturer (including the label, IFU of the device, available promotional materials, including accompanying documents possibly foreseen by the manufacturer),
 - residual risks and uncertainties or unanswered questions (including on rare complications, long term performance, safety under wide-spread use), whether these are acceptable for CE-marking, and whether they are required to be addressed during PMS.
- Stage 4: Finalise the clinical evaluation report

The clinical evaluation report summarises and draws together the evaluation of all the relevant clinical data documented or referenced in other parts of the technical documentation. The clinical evaluation report and the relevant clinical data constitute the clinical evidence for conformity assessment.

Each of these stages is covered in separate sections later in this document (see the figure below). During the course of a clinical evaluation the stages are often iterative. Indeed, the appraisal and analysis stage may uncover new information and raise new questions, with a need to widen the

scope of the evaluation, refine the clinical evaluation plan, and to retrieve, appraise and analyse additional data.

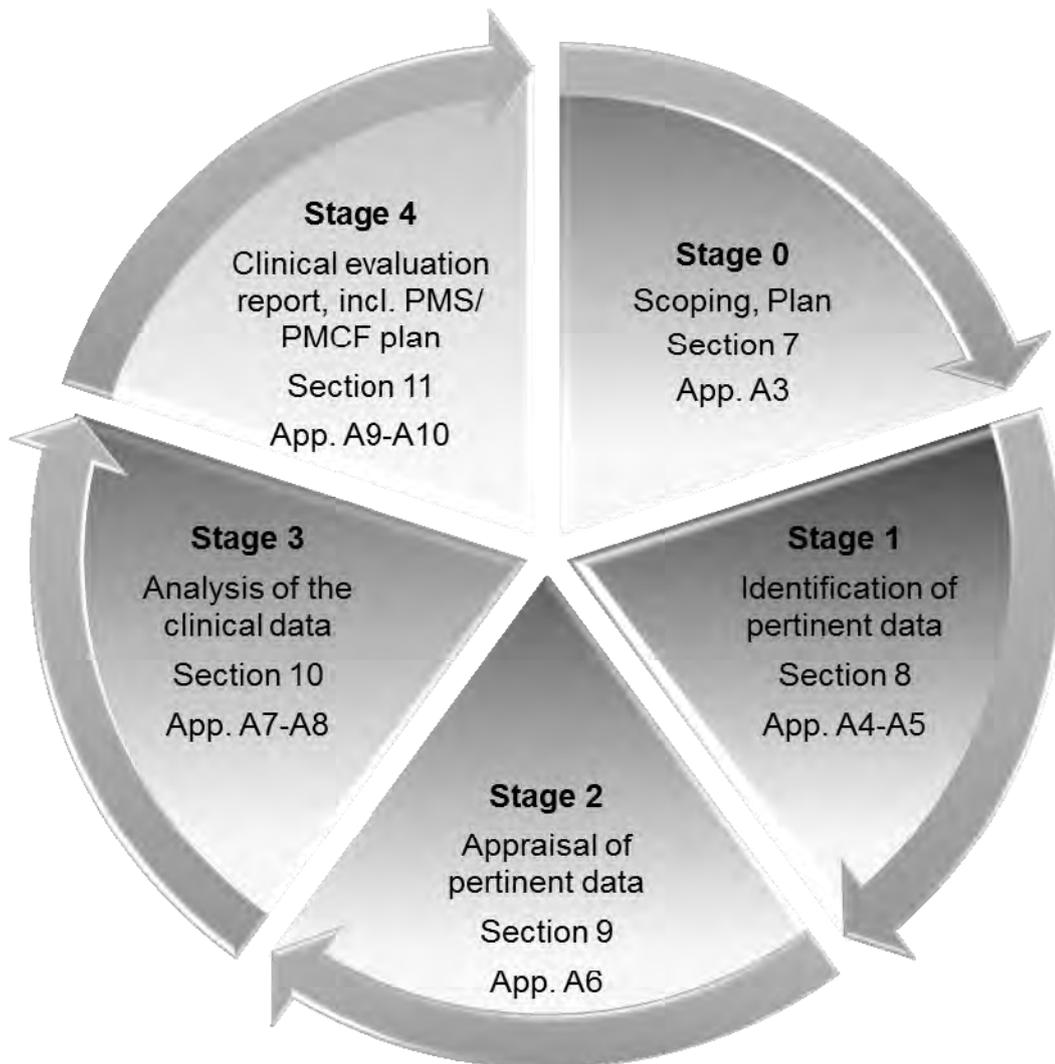


Figure: Stages of a clinical evaluation and references to sections and appendices of this document.

6.4. Who should perform the clinical evaluation?

The clinical evaluation should be conducted by a suitably qualified individual or a team.

The manufacturer should take the following aspects into consideration:

- The manufacturer defines requirements for the evaluators that are in line with the nature of the device under evaluation and its clinical performance and risks.
- The manufacturer should be able to justify the choice of the evaluators through reference to their qualifications and documented experience, and to present a declaration of interest for each evaluator.
- As a general principle, the evaluators should possess knowledge of the following:
 - research methodology (including clinical investigation design and biostatistics);

- information management (e.g. scientific background or librarianship qualification; experience with relevant databases such as Embase and Medline);
 - regulatory requirements; and
 - medical writing (e.g. post-graduate experience in a relevant science or in medicine; training and experience in medical writing, systematic review and clinical data appraisal).
- With respect to the particular device under evaluation, the evaluators should in addition have knowledge of:
 - the device technology and its application;
 - diagnosis and management of the conditions intended to be diagnosed or managed by the device, knowledge of medical alternatives, treatment standards and technology (e.g. specialist clinical expertise in the relevant medical specialty).
 - The evaluators should have at least the following training and experience in the relevant field:
 - a degree from higher education in the respective field and 5 years of documented professional experience; or
 - 10 years of documented professional experience if a degree is not a prerequisite for a given task.

There may be circumstances where the level of evaluator expertise may be less or different; this should be documented and duly justified.

7. Definition of the scope of the clinical evaluation (Stage 0)

Before a clinical evaluation is undertaken the manufacturer should define its scope, based on the Essential Requirements that need to be addressed from a clinical perspective and the nature and history of the device. This is also referred to as scoping.

The scope serves as a basis for further steps, including the identification of pertinent data. The manufacturer sets up a description of the device under evaluation, and a clinical evaluation plan.

A clinical evaluation is required to be critical⁴. Therefore, it needs to identify, appraise and analyse both favourable and unfavourable data.

Depending on the stage in the lifecycle of the product, considerations for setting up a clinical evaluation plan should include different aspects. Typical examples are listed below.

Aspects (not an exhaustive list)	Before CE- marking	For CE marked devices
<ul style="list-style-type: none"> • The device description. For additional information, see Appendix A3 (Device description - typical contents) 	X	X
<ul style="list-style-type: none"> • Whether there are any design features of the device, or any indications or target populations, that require specific attention. The clinical evaluation should cover any design features that pose special performance or safety 	X	X

⁴ Sections 1.1.1., 1.1.2, 1.1.3 MDD and AIMDD.

<p>concerns (e.g. presence of medicinal, human or animal components), the intended purpose and application of the device (e.g. target treatment group and disease, proposed warnings, contraindications, precautions, and method of application) and the specific claims made by the manufacturer about the clinical performance and clinical safety of the device.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> Information needed for evaluation of equivalence, if equivalence may possibly be claimed. 	X	
<ul style="list-style-type: none"> The risk management documents of the device, e.g. the hazard identification list, clinical risks identified from the risk analysis. The scope of the clinical evaluation will need data from and cross references to the manufacturer's risk management documents. The risk management documents are expected to identify the risks associated with the device and how such risks have been addressed. The clinical evaluation is expected to address the significance of any clinical risks that remain after design risk mitigation strategies have been employed by the manufacturer. 	X	X
<ul style="list-style-type: none"> The current knowledge/ state of the art in the corresponding medical field, such as applicable standards and guidance documents, information relating to the medical condition managed with the device and its natural course, benchmark devices, other devices and medical alternatives available to the target population. 	X	X
<ul style="list-style-type: none"> Data source(s) and type(s) of data to be used in the clinical evaluation. Data relevant to the clinical evaluation may be generated and held by the manufacturer or available from scientific literature. For additional information, see Section 8.1 (Data generated and held by the manufacturer), and Appendix A4 (Sources of literature). 	X	X
<ul style="list-style-type: none"> Whether the manufacturer has introduced/ intends to introduce any relevant⁵ changes, including <ul style="list-style-type: none"> design changes, changes to materials and manufacturing procedures, changes to the information materials supplied by the manufacturer (label, IFU, available promotional materials including accompanying documents possibly foreseen by the manufacturer) or other claims, and whether the claim of equivalence to an existing device is still appropriate. 		X
<ul style="list-style-type: none"> Whether there are any specific clinical concerns that have newly emerged and need to be addressed. 		X
<ul style="list-style-type: none"> PMS aspects that need⁶ regularly updating in the clinical evaluation report: 		X

⁵ Many changes are not clinically relevant (such as administrative changes to the labelling) and need not be considered for setting up a Clinical Evaluation plan.

<ul style="list-style-type: none"> - new clinical data⁷ available for the device under evaluation; - new clinical data available for the equivalent device (if equivalence is claimed); - new knowledge about known and potential hazards, risks⁸, performance, benefits⁹ and claims¹⁰, including <ul style="list-style-type: none"> - data on clinical hazards seen in other products (hazard due to substances and technologies); - changes concerning current knowledge/ the state of the art, such as changes to applicable standards and guidance documents, new information relating to the medical condition managed with the device and its natural course, medical alternatives available to the target population; - other aspects identified during PMS. 		
<ul style="list-style-type: none"> • Needs for planning PMS activities. 		X

It is important to recognise that there is considerable diversity in the types and history of technologies used in medical devices and the risks posed by them. Many devices are developed or modified by increments, so they are not completely novel. It may be possible to draw on the clinical experience and literature reports of the safety and performance of an equivalent device to establish the clinical evidence, thereby reducing the need for clinical data generated through clinical investigation of the device under evaluation. Similarly, it may be possible to use compliance with harmonised standards to satisfy the clinical evidence requirements for devices based on technologies with well established safety and performance characteristics.

8. Identification of pertinent data (Stage 1)

8.1. Data generated and held by the manufacturer

Data generated and held by the manufacturer typically include the following items (not a complete list):

- All pre market clinical investigations
- All clinical data generated from risk management activities and the PMS programmes which the manufacturer has implemented in Europe and in other countries, including the following items (not a complete list):
 - PMCF studies, such as post market clinical investigations and any device registries sponsored by the manufacturer

⁶ Requirement according to letter 1.1.c of Annex X MDD, and section 1.4 AIMDD: "The Clinical Evaluation and its documentation must be actively updated with data obtained from the post-market surveillance...."

⁷ References: Annex 1, Essential Requirements 1, 2, 5, 5a, and Annex 7 AIMDD; and Annex I, Essential Requirements 1, 3, 6, 6a, and Annex X MDD.

⁸ For further detail, refer to standard EN ISO 14971 and other harmonised standards.

⁹ For further detail, refer to standard EN ISO 14971 and other harmonised standards.

¹⁰ Claims made by the manufacturer on the clinical performance and clinical safety of the device under evaluation.

- PMS reports, including vigilance reports and trend reports
 - the literature search and evaluation reports for PMS
 - incident reports sent to the manufacturer (including the manufacturer's own evaluation and report)
 - complaints regarding performance and safety sent to the manufacturer, including the manufacturer's own evaluation and report
 - analysis of explanted devices (as far as available)
 - details of all field safety corrective actions
 - use as a custom made device
 - use under compassionate use/ humanitarian exemption programs
 - other user reports
- Relevant pre-clinical studies (e.g. bench test reports including verification and validation data)

With regard to those data:

- All data generated and held by the manufacturer need to be identified.
- Complete data need to be entirely disclosed and made available to the evaluators; this includes data from Europe and other countries; it includes clinical studies as well as use data.
- All data sets should be documented (adequately summarised¹¹, appraised, analysed and referenced) in the clinical evaluation report.

8.2. Data retrieved from literature

Literature searching is used to identify data not held by the manufacturer that are needed for the clinical evaluation.

Literature searching identifies potential sources of clinical data for establishing:

- Clinical data relevant to the device under evaluation, which are data that relate either to the device under evaluation or to the equivalent device (if equivalence is claimed).
- Current knowledge/ the state of the art.

Includes applicable standards and guidance documents, data that relate to benchmark devices, other devices, critical components and medical alternatives or to the specific medical conditions and patient populations intended to be managed with the device. The data are typically needed in order to

- describe the clinical background and identify the current knowledge/ state of the art in the corresponding medical field,
- identify potential clinical hazards (including hazards due to substances and technologies, manufacturing procedures and impurity profiles),
- justify the validity of criteria used for the demonstration of equivalence (if equivalence is claimed),
- justify the validity of surrogate endpoints (if surrogate endpoints are used).

The following aspects should be considered for literature searching:

¹¹ to the extent that it can be critically reviewed by others

- **The searching strategy should be thorough and objective, i.e. it should identify all relevant favourable and unfavourable data.**
For some devices, clinical data generated through literature searching will represent the greater part (if not all) of the clinical evidence. Thus, when conducting a literature review a comprehensive search should be conducted. If a comprehensive search is not deemed necessary, reasons should be documented.
- **Several searches with different search criteria or focus are usually necessary to obtain the necessary data.** For additional information, see Appendix A4 (Sources of literature).
- A literature search and other retrieval of data are carried out based on a search protocol. The search protocol documents the planning of the search before execution. For additional information, see Appendix A5 (Literature search and literature review protocol, key elements) and Appendix A6 (Appraisal of clinical data - examples of studies that lack scientific validity for demonstration of adequate clinical performance and/or clinical safety).
- **Once the searches have been executed, the adequacy of the searches should be verified and a literature search report should be compiled to present details of the execution, any deviations from the literature search protocol, and the results of the search.**
- **It is important that the literature search is documented to such degree that the methods can be appraised critically, the results can be verified, and the search reproduced if necessary.**

Abstracts lack sufficient detail to allow issues to be evaluated thoroughly and independently, but may be sufficient to allow a first evaluation of the relevance of a paper. Copies of the full text papers and documents should be obtained for the appraisal stage.

The literature search protocol(s), the literature search report(s), and full text copies of relevant documents, become part of the clinical evidence and, in turn, the technical documentation for the medical device.

9. Appraisal of pertinent data (Stage 2)

9.1. General considerations

In order to determine the value of the data identified in stage 1, the evaluators should appraise each individual document in terms of its contribution to the evaluation of the clinical performance and clinical safety of the device.

Uncertainty arises from two sources: the methodological quality of the data, and the relevance of the data to the evaluation of the device in relation to the different aspects¹² of its intended purpose. Both sources of uncertainty should be analysed to determine a weighting for each data set.

The evaluators should therefore:

- identify information contained in each document,
- evaluate the methodological quality of work done by the authors and from that, the scientific validity of the information,
- determine the relevance of the information to the clinical evaluation, and
- systematically weight the contribution of each data set to the clinical evaluation.

¹² For example different medical indications, target populations, intended users.

9.2. The appraisal plan

To ensure systematic and unbiased appraisal of the data, the evaluators should set up an appraisal plan that describes the procedure and the criteria to be used for the appraisal.

- The appraisal plan typically includes:
 - criteria for determining the methodological quality and the scientific validity of each data set.
 - criteria for determining the relevance to the clinical evaluation (relevance to the device and to the different aspects of its intended purpose).
 - criteria for weighting the contribution of each data set to the overall clinical evaluation.
- The appraisal should be thorough and objective, i.e. it should identify and attribute adequate weighting both to favourable and unfavourable contents of each document.
- The criteria adopted for the appraisal should reflect the nature, history and intended clinical use of the device. They should be documented and justified on the basis of current knowledge / the state of the art, applying accepted scientific standards.
- There are many acceptable ways, both qualitative and quantitative, by which the appraisal can be carried out¹³. For many well established devices and lower-risk devices, qualitative data may be adequate to fulfil the requirements of the MDD and AIMDD. The evaluation criteria should be adjusted accordingly.
- The appraisal plan should be documented in the clinical evaluation report.

9.3. Conduct of the appraisal

The evaluators should

- follow the pre-defined appraisal plan strictly and apply its criteria consistently throughout the appraisal;
- base their appraisal on the full text of publications and of other documents (not abstracts or summaries), so as to review all of the contents, the methodology employed, the reporting of results, the validity of conclusions drawn from the investigation or report, and evaluate any limitations and potential sources of error in the data;
- document the appraisal in the clinical evaluation report to the extent that it can be critically reviewed by others.

9.3.1. How to evaluate methodological quality and scientific validity

The evaluators should examine the methods used to generate/ collect the data and evaluate the extent to which the observed effect (performance or safety outcomes) can be considered to be due to intervention with the device or due to

- confounding influences (e.g. the natural course of the underlying medical condition / regression to the mean, concomitant treatments)

¹³ For an example, refer to Appendix D of the GHTF SG5 document N2R8:2007 on Clinical Evaluation (Appendix D: A Possible Method of Appraisal)

- bias
- random error
- inadequate disclosure of information
- misinterpretation

Some papers considered unsuitable for demonstration of adequate performance because of poor elements of the study design or inadequate analysis may still contain data suitable for safety analysis or vice versa.

Examples of aspects that can be taken into consideration for evaluating the methodological quality and the scientific validity of the evidence are detailed below.

a. Study design of pre-market and post-market clinical investigations

Considerations may need to include:

- adequacy of the sample size and power calculation
- adequacy and relevance of endpoints (including validity of surrogate endpoints, if used)
- adequacy of applied controls (including choice of the study type and of comparators, if applicable)
- prospective randomisation of patients (in case of multiple treatment arms)
- adequacy of inclusion and exclusion criteria, and of stratification of patients (e.g. in respect to age, medical indication, severity of the condition, gender, other prognostic factors)
- distribution of prognostic factors (in case of multiple groups, were the groups comparable for these factors?)
- blinding of patients (may include use of sham devices or sham surgery), professional users, outcome assessors (blinded endpoints)
- adequacy of the follow-up period, including if follow-up was long enough for outcomes to occur, and if follow-up was frequent enough to detect temporary side effects and complications (such as prolonged wound healing)
- reliability of the methods used for quantifying symptoms and outcomes (including validation of the methods)
- adequate recording and reporting of serious adverse events and device deficiencies
- adequate handling of medications and concomitant interventions
- adequacy of procedures for retrieving complete information (e.g. procedures to be applied when contacts with patients are lost, disclosure of reasons for patients leaving the study, conduct of sensitivity analysis for determining if missing data affect conclusions)

The evaluators should verify whether clinical investigations have been defined in such a way as to confirm or refute the manufacturer's claims for the device; and whether these investigations include an adequate number of observations to guarantee the scientific validity of the conclusions.

b. Additional aspects for appraisal of the quality of clinical investigations generated and held by the manufacturer

Where a clinical investigation has been carried out by or on behalf of a manufacturer, it is expected that documentation relating to the design, ethical and regulatory approvals, conduct, results and conclusions of the investigation needed for the clinical evaluation will be available for consideration, as appropriate. These may include:

- the clinical investigation plan;
- clinical investigation plan amendments and the rationale for these changes;
- case report form templates, monitoring and audit records;
- the relevant ethics committee documentation;
- regulatory authority approvals as required by applicable regulations;
- the signed and dated clinical investigation report (for investigations that are terminated);
- the latest intermediate report available and the latest collation on serious adverse events (for investigations that are ongoing);
- when a clinical investigation is conducted outside of the EU, an analysis whether the results are transferable to the European population;
- a gap analysis, when a clinical investigation is conducted to standards different from EN ISO 14155; the gap analysis should contain sufficient information to be read and understood by an independent party.

The clinical investigation plan sets out how the study was intended to be conducted. It contains important information about the study design such as the selection and assignment of participants to treatment, masking (blinding of participants and investigators) and measurement of responses to treatment, which may be important sources of bias that can be assessed and possibly discounted when trying to determine the actual performance of the device. In addition the clinical investigation plan sets out the intended participant follow-up, approaches to statistical analyses and methods for recording outcomes, which may impact on the quality, completeness and validity of results obtained for performance and safety outcomes.

Also, by having the clinical investigation plan, its amendments and the clinical investigation report available, the evaluators will be able to assess the extent to which the investigation was conducted as planned and, where deviations from the original plan have occurred, the impact those deviations had on the veracity of the data generated and the conclusions that can be drawn from the investigation about the performance and safety of the device.

The clinical investigation report should be signed by the sponsor and the coordinating or principal investigator to provide assurance that the report is an accurate reflection of the conduct and results of the clinical investigation.

Another important consideration of the evaluation will be to assess whether the conduct of the investigation was in accordance with applicable regulations, and in accordance with the current applicable ethical standards that have their origin in the Declaration of Helsinki. Clinical investigations not in compliance with applicable ethical standards, medical device standards (for example EN ISO 14155 or comparable standards) or regulations should not be used for demonstration of performance and/or safety of the device. The reasons should be noted in the report.

c. Information derived from vigilance data, device registry data, case series, patient dossiers, and other use data

Evaluators need to consider significant differences between sources of information in respect to:

- procedures used for retrieving information about outcomes
- quality aspects of registers and patient dossiers

In case of information based on vigilance reporting, evaluators should consider that expected undesirable side-effects and complications of devices are not reportable under the vigilance reporting system. Under-reporting or lack of reporting of expected side effects or complications by users is common. Therefore, the vigilance system does not typically deliver adequate information about the true frequency of expected undesirable side-effects and complications. Systematic scientific data are needed for such purposes. Vigilance data, including trend analysis, should be used for identification of unexpected risks.

In case of information based on device registries, case series, retrospective analyses of patient dossiers, and other use data, the retrieval of information about outcomes may be incomplete and unreliable (have all the patients been considered? are the patients representative of the use of the device? did the register/ professional lose contact with patients if they moved on to different professionals? was there a passive or active follow-up of patients by the professionals involved? for how long?). Significant differences may exist between device registries. For instance, they may offer an important or limited coverage of a country. The evaluators should take into account the possibility of patients leaving the coverage of a registry or the follow-up of a professional when experiencing serious adverse outcomes. In routine practice, there are also significant differences in the duration of the follow-up of patients by surgeons and other professionals, and in the quality of patient dossiers and data retrieval.

For clinical experience data it is important that any reports or collations of data (e.g. the manufacturer's PMS reports) contain sufficient information for the evaluators to be able to undertake a rational and objective evaluation of the information and make a conclusion about its significance with respect to the performance and safety of the device in question.

Reports of clinical experience that are not adequately supported by data, such as anecdotal reports or opinions, may contribute to the evaluation, e.g. for the identification of unexpected risks, but should not be used as proof of adequate clinical performance and clinical safety of the device.

d. Data processing and statistics

Aspects to consider may include:

- suitability of methods for data processing (transforming data that are suitable for analysis), converting data to a consistent format, reconstructing missing statistics from other statistics, dealing with missing data;
- exclusions from the analysis and their implications (including disclosure and adequacy of the intention-to-treat and per-protocol populations, disclosure of results from both the intention-to-treat and the per-protocol populations);
- adequacy of statistical methods.

e. Quality assurance

- compliance with Good clinical practice (GCP), such as EN ISO 14155 or equivalent standards;
- compliance with the clinical investigation plan, independent monitoring and auditing;
- compliance with legal requirements.

While a publication in a renowned peer reviewed scientific journal is generally accepted as an indicator of scientific quality, such publication is not considered an acceptable reason for bypassing or reducing appraisal activities.

f. Report quality

Evaluators should consider:

- adequacy of disclosure of methods used
- adequacy of disclosure of data, including
 - completeness of the reporting of adverse events and outcomes
 - sufficient description about the distribution of prognostic factors in the study population and in different study arms
 - disclosure of all the results the study was originally designed to generate
- validity of conclusions drawn by the authors (example: conclusions not in line with the results section of the document)

Possible conflicts of interest of the authors of the publications should also be taken into consideration.

It is recognised that, where manufacturers source clinical investigation data reported in the scientific literature, the documentation readily available to the manufacturer for inclusion in the clinical evaluation is likely to be no more than the published paper itself. In case of missing information, the rating of the methodological quality of a publication may need to be downscaled.

For additional information see Appendix A6 (Appraisal of clinical data - examples of studies that lack scientific validity for demonstration of adequate clinical performance and/or clinical safety).

9.3.2. How to determine the relevance of a data set for the clinical evaluation

When evaluating the relevance of collected data it is important to consider whether the data are intended to directly demonstrate adequate clinical performance and clinical safety of the device (often referred to as pivotal data), or whether the data serves an indirect supportive role.

a. Pivotal data

- Pivotal data must have the data quality necessary for demonstration of adequate clinical performance and clinical safety of the device under evaluation (see Appendix A6, Appraisal of clinical data - examples of studies that lack scientific validity for demonstration of adequate clinical performance and/or clinical safety);
- be generated either with the device under evaluation or with an equivalent device used in its intended purpose (for an equivalent device, equivalence must be demonstrated; see Appendix A1, Demonstration of equivalence).

b. Other data

Data that are not pivotal are generally appraised and weighted for their contribution for purposes such as:

- identifying and defining the current knowledge/ state of the art in the corresponding medical field, so as to define acceptability criteria for the evaluation of the benefit/risk profile and of specific side-effects of the device under evaluation;
- identifying hazards (including hazards due to substances and technologies), individual case reports may be used for identification of new and previously unknown hazards that are associated with the device;
- justifying the validity of criteria used for the demonstration of equivalence (if equivalence is claimed);
- justifying the validity of surrogate endpoints (if surrogate endpoints are used).
- providing input for the planning of pivotal studies.

The corresponding information is, in general, summarised in a literature review section of the clinical evaluation report.

c. Aspects to consider when determining relevance

The table below shows examples of aspects that could be used for determining if and in what respect data are relevant to the clinical evaluation.

Description	Examples
To what extent are the data generated representative of the device under evaluation?	<ul style="list-style-type: none"> - device under evaluation - equivalent device - benchmark device - other devices and medical alternatives - data concerning the medical conditions that are managed with the device
What aspects are covered?	<ul style="list-style-type: none"> - pivotal performance data - pivotal safety data - claims - identification of hazards - estimation and management of risks - establishment of current knowledge/ the state of the art - determination and justification of criteria for the evaluation of the risk/benefit relationship - determination and justification of criteria for the evaluation of acceptability of undesirable side-effects - determination of equivalence - justification of the validity of surrogate endpoints
Are the data relevant to the intended purpose of the device or to claims about the device?	<ul style="list-style-type: none"> - representative of the entire intended purpose with all patient populations and all claims foreseen for the device under evaluation - concerns specific models/ sizes/ settings, or concerns specific aspects of the intended purpose or of claims - does not concern the intended purpose or claims
<p>If the data are relevant to specific aspects of the intended purpose or claims, are they relevant to a specific</p> <ul style="list-style-type: none"> - model, size, or setting of the device? 	<ul style="list-style-type: none"> - smallest / intermediate / largest size - lowest / intermediate / highest dose - etc.
<ul style="list-style-type: none"> - user group? 	<ul style="list-style-type: none"> - specialists - general practitioners - nurses

	<ul style="list-style-type: none"> - adult healthy lay persons - disabled persons - children - etc.
<ul style="list-style-type: none"> - medical indication (if applicable)? 	<ul style="list-style-type: none"> - migraine prophylaxis - treatment of acute migraine - rehabilitation after stroke - etc.
<ul style="list-style-type: none"> - age group? 	<ul style="list-style-type: none"> - pre-term infants / neonates / children / adolescents / adults / old age
<ul style="list-style-type: none"> - gender? 	<ul style="list-style-type: none"> - female/ male
<ul style="list-style-type: none"> - type and severity of the medical condition? 	<ul style="list-style-type: none"> - early / late stage - mild / intermediate / serious form - acute / chronic phase - etc.
<ul style="list-style-type: none"> - range of time? 	<ul style="list-style-type: none"> - duration of application or use - number of repeat exposures - duration of follow-up

9.3.3. How to weight the contribution of each data set

Based on their scientific validity and relevance, the data should be weighted according to their relative contributions.

Due to the diversity of medical devices, there is no single, well established method for weighting clinical data:

- the evaluators should identify appropriate criteria to be applied for a specific evaluation;
- these pre-defined criteria should be followed strictly by the evaluators.

Typically, clinical data should receive the highest weighting, when generated through a well designed and monitored randomized controlled clinical investigation (also called randomised controlled trial), conducted with the device under evaluation in its intended purpose, with patients and users that are representative of the target population.

Note: It is acknowledged that randomized clinical investigations may not always be feasible and/or appropriate and the use of alternative study designs may provide relevant clinical information of adequate weighting.

When rejecting evidence, the evaluators should document the reasons (both for studies and reports that have been generated and are held by the manufacturer, and for other documents identified during Stage 1).

10. Analysis of the clinical data (Stage 3)

10.1. General considerations

The goal of the analysis stage is to determine if the appraised data sets available for a medical device collectively demonstrate compliance with each of the Essential Requirements pertaining to the clinical performance and clinical safety of the device, when the device is used according to its intended purpose.

In order to demonstrate compliance, the evaluators should

- use sound methods;
- make a comprehensive analysis;
- determine if additional clinical investigations or other measures are necessary;
- determine PMCF needs.

10.2. Specific considerations

a. Use sound methods

A literature review that describes current knowledge/ the state of the art should be prepared with relevant literature identified during Stage 1 and appraised during Stage 2.

Weighting criteria developed and assigned during the appraisal stage can be used to identify those sets of data, which may be considered to be pivotal.

The methods available for analysing clinical data generally are either qualitative or quantitative. Depending on the nature of the medical device and the circumstances, it is likely that qualitative (i.e. descriptive) methods will need to be used for some devices. Reliance on qualitative methods should be justified. Generally, available clinical data such as numbers of incidents in the post market phase should be assessed quantitatively in relation to current knowledge/ the state of the art.

The results of the pivotal datasets should be explored, looking for consistency of results across particular device performance characteristics and identified risks. If the different datasets report similar outcomes, confidence in the robustness increases. If different results are observed across the datasets, it will be helpful to determine the reason for such differences. Regardless, all data sets should be considered and included. The reviewers should take into account the weighting attributed to data sets during Stage 2 when addressing conflicting information. Where relevant, a rationale should be given for the lack of value of a data set to the evaluation.

In general, data that are not methodologically sound (such as single patient reports) should not be used for demonstration of adequate clinical performance and clinical safety of a device.

For additional information, see Appendix A6 (Appraisal of clinical data - examples of studies that lack scientific validity for demonstration of adequate clinical performance and/or clinical safety).

In exceptional situations, when an evaluation is based on limited data, this shall be described and justified in the clinical evaluation report. See additional information and specific considerations in Appendix A8 (Devices for unmet medical needs - aspects to consider).

b. Make a comprehensive analysis

The evaluators should:

- Determine compliance with each of the Essential Requirements pertaining to the clinical performance and clinical safety of the device. For detailed information concerning specific Essential Requirements, see Appendix A7 (Analysis of the clinical data - compliance to specific Essential Requirements).
- The evaluation includes
 - the adequacy of pre-clinical testing (e.g. bench testing, animal testing) to verify safety
 - risks to patients, users or other persons associated with the intended purpose of the device
 - benefits to patients
 - confirmation that the device achieves the performance(s) intended by the manufacturer, including all claims made by the manufacturer
 - confirmation of usability, that the design adequately reduces the risk of use error as far as possible, and that the design is adequate for the intended users (lay, professional, disabled or other users, if applicable)
 - adequacy of the information materials supplied by the manufacturer, including if risk mitigation measures are correctly addressed in the IFU (handling instructions, description of risks, warnings, precautions, contraindications, instructions for managing foreseeable unwanted situations)
- Take into consideration all products covered by the clinical evaluation and all aspects of their intended purpose. Any gaps in evidence need to be identified, including in respect to information relevant to:
 - understanding the interaction between the device and the body;
 - the comprehensiveness of the available data, taking into account:
 - the entire range of products/ models/ sizes/ settings covered by the evaluation
 - the entire range of conditions of use and of the intended purpose
 - the estimated number of patients exposed to the device
 - the type and adequacy of patient monitoring
 - the number and severity of adverse events
 - the adequacy of the estimation of associated risk for each identified hazard
 - the severity and natural history of the condition being diagnosed or treated
 - current standards of care, including the availability and the benefit/risk profiles of other devices and medical alternatives
- Assess if there is consistency and alignment between the clinical evaluation, the information materials supplied by the manufacturer, and the risk management documentation for the device under evaluation; any discrepancies should be identified in order to ensure that all the hazards and other clinically relevant information have been identified and analysed appropriately.
- Assess if there is consistency between the documents mentioned above and current knowledge/ the state of the art.

c. Determine if additional clinical investigations or other measures are necessary

The evaluators should identify additional clinical investigations or other measures that are necessary in order to generate any missing data and eliminate compliance issues.

Data needed to address the identified gaps should be determined so that conclusions can be drawn with confidence in relation to conformity with the essential requirements, including:

- evaluation of the safety, performance and the benefit/risk profile
- compatibility with a high level of protection of health and safety (that can be determined by considering current knowledge/ the state of the art, with reference to standards and available alternatives, risk minimisation, patient needs and preferences)
- the acceptability of any undesirable side-effects

- the risk of use error and the adequacy of the IFU to the intended users,
- consistency between available information

See Appendix A2 for detailed information on when additional clinical investigations should be carried out.

d. Determine PMCF needs

In order to determine needs, the evaluators should describe residual risks and any uncertainties or unanswered questions. The evaluators should also include aspects such as rare complications, uncertainties regarding medium- and long-term performance, or safety under wide-spread use.

10.3. Where demonstration of conformity based on clinical data is not deemed appropriate

Where demonstration of conformity with Essential Requirements based on clinical data is not deemed appropriate, adequate justification for any such exclusion has to be given:

- The justification must be based on the output of the risk management process. This should include an evaluation of background clinical data identified from the literature, and an appraisal of their relevance to the device under evaluation.
- The device/body interaction, the clinical performances intended and the claims of the manufacturer have to be specifically considered.
- Adequacy of demonstration of conformity with the Essential Requirements based on performance evaluation, bench testing and pre-clinical evaluation in the absence of clinical data has to be duly substantiated.
- A clinical evaluation is still required and the above information and evidence-based justification should be presented in the clinical evaluation report.

11. The clinical evaluation report (CER, Stage 4)

A clinical evaluation report shall be compiled to document the clinical evaluation and its output.

The clinical evaluation report should contain sufficient information to be read and understood by an independent party (e.g. regulatory authority or notified body). Therefore, it should provide sufficient detail for understanding the search criteria adopted by the evaluators, data that are available, all assumptions made and all conclusions reached.

The contents of the clinical evaluation report shall be cross-referenced to the relevant documents that support them. It should be clear which statements are substantiated by which data, and which reflect the conclusions or opinions of the evaluators. The report should include references to literature-based data and the titles and investigational codes (if relevant and available) of any clinical investigation reports, with cross-references to the location in the manufacturer's technical documentation.

The amount of information may differ according to the history of the device or technology. Where a new device or technology has been developed, the report would need to include an overview of the developmental process and the points in the development cycle at which all clinical data have been generated.

It is important that the report outlines the different stages of the clinical evaluation:

- Stage 0, scope of the clinical evaluation:
 - explains the scope and context of the evaluation, including which products/ models/ sizes/ settings are covered by the clinical evaluation report, the technology on which the medical device is based, the conditions of use and the intended purpose of the device;
 - documents any claims made about the device's clinical performance or clinical safety.
- Stage 1, identification of pertinent data:
 - explains the literature search strategy;
 - presents the nature and extent of the clinical data and relevant pre-clinical data that have been identified.
- Stage 2, appraisal of pertinent data:
 - explains the criteria used by the evaluators for appraising data sets;
 - summarises the pertinent data sets (methods, results, conclusions of the authors);
 - evaluates their methodological quality, scientific validity, the relevance for the evaluation, the weighting attributed to the evidence, and any limitations;
 - presents justifications for rejecting certain data or documents.
- Stage 3, analysis of the clinical data:
 - explains if and how the referenced information, such as confirmation of compliance with clinical data requirement from applicable harmonised standards and the clinical data, constitute sufficient clinical evidence for demonstration of the clinical performance and clinical safety of the device under evaluation;
 - explains whether there are adequate data for all aspects of the intended purpose and for all products/ models/ sizes/ settings covered by the clinical evaluation.
 - describes the benefits and risks of the device (their nature, probability, extent, duration and frequency);
 - explains the acceptability of the benefit/risk profile according to current knowledge/ the state of the art in the medical fields concerned, with reference to applicable standards and guidance documents, available medical alternatives, and the analysis and conclusions of the evaluators on fulfilment of all Essential Requirements pertaining to clinical properties of the device (MDD ER1, ER3, ER6; AIMDD ER1, ER2, ER5);
 - analyses if there is consistency between the clinical data, the information materials supplied by the manufacturer, the risk management documentation for the device under evaluation;
 - whether there is consistency between these documents and the current knowledge/ the state of the art;
 - identifies any gaps and discrepancies;
 - identifies residual risks and uncertainties or unanswered questions (such as rare complications, uncertainties regarding medium- and long term performance, safety under wide-spread use) that should be further evaluated during PMS, including in PMCF studies.

The evaluators should check the clinical evaluation report, provide verification that it includes an accurate statement of their analysis and opinions, and sign the report. They should provide their CV and their declaration of interests to the manufacturer.

The clinical evaluation report should be dated and version controlled.

A suggested format for the clinical evaluation report is located at Appendix A9 (Clinical evaluation report - proposed table of contents, examples of contents).

Suggestions for aspects that should be checked for the release of a clinical evaluation report are summarised in Appendix A10 (Proposed checklist for the release of the clinical evaluation report).

Information on declaration of interests can be found in Appendix A11 (Information on declarations of interests).

12. The role of the notified body in the assessment of clinical evaluation reports

The notified body plays a key role in the assessment and verification of clinical evaluation reports and supporting documentation provided by medical device manufacturers to support demonstration of conformity of a device with the Essential Requirements of the relevant Directive.

Detailed recommendations for notified bodies are given in Appendix A12 (Activities of notified bodies). These include:

- guidance for notified bodies on the assessment of clinical evaluation reports provided by medical device manufacturers as part of technical documentation (including design dossiers) and
- guidance for notified body in development of their internal procedures for assessment of clinical aspects relating to medical devices.

In addition, documents of the Notified Bodies Operations Group (NBOG) should also be consulted. NBOG documents include best practice guides, checklists and forms.

Pursuant to section 6a of Annex I MDD and to section 5a of Annex 1 AIMDD, the demonstration of conformity with the Essential Requirements must include a clinical evaluation conducted in accordance with Annex X of Directive 93/42/EEC or with Annex 7 AIMDD. This is applicable for all classes of medical device.

Where demonstration of conformity with Essential Requirements based on clinical data is not deemed appropriate this must be adequately justified by the manufacturer and based on the output of the risk management process. The device-body interaction, the intended purpose and the claims of the manufacturer have to be specifically considered. The adequacy of demonstration of conformity based on performance evaluation, bench testing and pre-clinical evaluation in the absence of clinical data must be duly substantiated. The notified body must review the manufacturer's justification, the adequacy of data presented and whether or not conformity is demonstrated. Nevertheless a clinical evaluation is still required and the above information and an evidenced justification should be presented as the clinical evaluation for the device in question.

Appendices

A1. Demonstration of equivalence

Pursuant to Annex X of Directive MDD and Annex 7 AIMDD, the evaluation of clinical data (i.e. the clinical evaluation), where appropriate taking account of any relevant harmonised standards, must follow a defined and methodologically sound procedure based on:

1. either a critical evaluation of the relevant scientific literature currently available relating to the safety, performance, design characteristics and intended purpose of the device, where:
 - there is demonstration of equivalence of the device to the device to which the data relates, and
 - the data adequately demonstrate compliance with the relevant Essential Requirements.
2. or a critical evaluation of the results of all clinical investigations made.
3. or a critical evaluation of the combined clinical data provided from 1 and 2.

Clinical, technical and biological characteristics shall be taken into consideration for the demonstration of equivalence:

- Clinical:
 - used for the same clinical condition (including when applicable similar severity and stage of disease, same medical indication), and
 - used for the same intended purpose, and
 - used at the same site in the body, and
 - used in a similar population (this may relate to age, gender, anatomy, physiology, possibly other aspects), and
 - not foreseen to deliver significantly different performances (in the relevant critical performances such as the expected clinical effect, the specific intended purpose, the duration of use, etc.).
- Technical:
 - be of similar design, and
 - used under the same conditions of use, and
 - have similar specifications and properties (e.g. physicochemical properties such as type and intensity of energy, tensile strength, viscosity, surface characteristics, wavelength, surface texture, porosity, particle size, nanotechnology, specific mass, atomic inclusions such as nitrocarburising, oxidability), and
 - use similar deployment methods (if relevant), and
 - have similar principles of operation and critical performance requirements.
- Biological: Use the same materials or substances in contact with the same human tissues or body fluids.

Exceptions can be foreseen for devices in contact with intact skin and minor components of devices; in these cases risk analysis results may allow the use of similar materials taking into account the role and nature of the similar material. Different aspects of equivalence and compliance to different Essential Requirements can be affected by materials. Evaluators should consider biological safety (e.g. in compliance to ISO 10993) as well as other aspects necessary for a comprehensive demonstration of equivalence. A justification explaining the situation should be provided for any difference.

For assuming equivalence,

- equivalence can only be based on a single device¹⁴;
- all three characteristics (clinical, technical, biological) need to be fulfilled;
- similar means that no clinically significant difference in the performance and safety of the device would be triggered by the differences between the device under evaluation and the device presumed to be equivalent;
- the differences between the device under evaluation and the device presumed to be equivalent need to be identified, fully disclosed, and evaluated; explanations should be given why the differences are not expected to significantly affect the clinical performance and clinical safety of the device under evaluation;
- the manufacturer should investigate if the medical device presumed to be equivalent has been manufactured via a special treatment (e.g. a surface modification, a process that modifies material characteristics); if this is the case, the treatment could cause differences in respect to technical and biological characteristics; this should be taken into account for the demonstration of equivalence and documented in the CER;
- if measurements are possible, clinically relevant specifications and properties should be measured both in the device under evaluation and the device presumed to be equivalent, and presented in comparative tabulations;
- comparative drawings or pictures should be included in order to compare shapes and sizes of elements that are in contact with the body;
- the manufacturer is expected to:
 - include the supporting non-clinical information (e.g. pre-clinical study reports) in the technical documentation of the device, and
 - in the clinical evaluation report, summarise the information and cite its location in the technical documentation;
- for the evaluation of the technical characteristics, devices that achieve the same therapeutic result by different means cannot be considered equivalent;
- for the evaluation of the biological characteristics:
 - when a detailed chemical characterisation of materials in contact with the body is needed, ISO 10993-18 Annex C can be used to show toxicological equivalence but this is just a part of the evaluation of the biological criteria;
 - sourcing and manufacturing procedures may adversely affect impurity profiles; analytical methods chosen to characterise medical devices should appropriately take into consideration knowledge concerning expected impurity profiles (tests may have to be repeated when production methods or sourcing are changed);
 - it may be necessary to show from histopathological studies that the same host response is achieved in vivo in the intended application and the intended duration of contact;
 - for animal tests, differences between species may limit the predictive value of the test; the choice of the test and its predictive value should be justified;
 - abrasion, if relevant, and host response to particles may also need to be considered.
- the only clinical data that are considered as relevant are the data obtained when the equivalent device is a CE-marked medical device used in accordance with its intended purpose as documented in the IFU.

¹⁴ Evaluators may wish to refer to several devices that are equivalent. In such a situation, equivalence of every single device to the device under evaluation should be fully investigated, demonstrated, and described in the clinical evaluation report.

Note: Exceptions can be considered. When the equivalent device is not a CE-marked device, information concerning the regulatory status of the equivalent device and a justification for the use of its data should be included in the clinical evaluation report. The justification should explain if the clinical data is transferrable to the European population, and an analysis of any gaps to good clinical practices (such as ISO 14155) and relevant harmonised standards.

A2. When should additional clinical investigations be carried out?

a. How should manufacturers and evaluators decide if there is sufficient clinical evidence?

When clinical data are required in order to draw conclusions as to the conformity of a device to the Essential Requirements, the data need to be in line with current knowledge/ the state of the art, be scientifically sound, cover all aspects of the intended purpose, and all products/ models/ sizes/ settings foreseen by the manufacturer.

If gaps are present that cannot be addressed by other means, clinical investigations should be planned and carried out.

b. Considerations

Implants and high-risk devices, those based on technologies where there is little or no experience, and those that extend the intended purpose of an existing technology (i.e. a new clinical use) are most likely to require clinical investigation data.

For compliance with Annex X section 1.1.a MDD and Annex 7 AIMDD, clinical investigations with the device under evaluation are required for implantable and class III devices unless it can be duly justified to rely on existing clinical data alone.

The need for clinical investigations depends on the ability of the existing data to adequately address the benefit/risk profile, claims, and side-effects in order to comply with the applicable Essential Requirements. Clinical investigations may therefore also be required for other devices, including for devices in class I and class IIa, and for class IIb devices that are not implantable.

When deciding if additional clinical investigations need to be carried out, the manufacturer should perform a detailed gap analysis. The gap analysis should determine whether the existing data are sufficient to verify that the device is in conformity with all the Essential Requirements pertaining to clinical performance and clinical safety.

Special attention should be given to aspects such as:

- new design features, including new materials,
- new intended purposes, including new medical indications, new target populations (age, gender, etc.),
- new claims the manufacturer intends to use,
- new types of users (e.g. lay persons),
- seriousness of direct and/or indirect risks,
- contact with mucosal membranes or invasiveness,
- increasing duration of use or numbers of re-applications,
- incorporation of medicinal substances,
- use of animal tissues (other than in contact with intact skin),

- issues raised when medical alternatives with lower risks or more extensive benefits to patients are available or have become newly available¹⁵,
- issues raised when new risks are recognised (including due to progress in medicine, science and technology)
- whether the data of concern are amenable to evaluation through a clinical investigation,
- etc.

Data on the safety and performance of other devices and alternative therapies, including benchmark devices and equivalent devices, should be used to define the state of the art or identify hazards due to substances and technologies. This will allow the clinical data requirements to be established more precisely in relation to the intended purpose of a device. Precision in this analysis and the choice of selected medical indications and target populations may reduce the amount of clinical data needed from additional clinical investigations.

A3. Device description - typical contents

The description should be detailed enough to allow for a valid evaluation of the state of compliance with Essential Requirements, the retrieval of meaningful literature data and, if applicable, the assessment of equivalence to other devices described in the scientific literature:

- name, models, sizes, components of the device, including software and accessories
- device group to which the device belongs (e.g. biological artificial aortic valve)
- whether the device is being developed/ undergoing initial CE-marking/ is CE-marked
- whether the device is currently on the market in Europe or in other countries, since when, number of devices placed on the market
- intended purpose of the device
 - exact medical indications (if applicable)
 - name of disease or condition/ clinical form, stage, severity/ symptoms or aspects to be treated, managed or diagnosed
 - patient populations (adults / children / infants, other aspects)
 - intended user (use by health care professional / lay person)
 - organs / parts of the body / tissues or body fluids contacted by the device
 - duration of use or contact with the body
 - repeat applications, including any restrictions as to the number or duration of re-applications
 - contact with mucosal membranes/ invasiveness/ implantation
 - contraindications
 - precautions required by the manufacturer
 - single use / reusable
 - other aspects
- general description of the medical device including
 - a concise physical and chemical description
 - the technical specifications, mechanical characteristics
 - sterility
 - radioactivity

¹⁵ See Appendix A7.2 (Conformity assessment with requirement on acceptable benefit/risk profile)

- how the device achieves its intended purpose
 - principles of operation
 - materials used in the device with focus on materials coming in contact (directly or indirectly) with the patient/ user, description of body parts concerned
 - whether it incorporates a medicinal substance (already on the market or new), animal tissues, or blood components, the purpose of the component
 - other aspects
- whether the device is intended to cover medical needs that are otherwise unmet/ if there are medical alternatives to the device / if the device is equivalent to an existing device, with a description of the situation and any new features
 - if the device is intended to enter the market based on equivalence:
 - name, models, sizes, settings components of the device presumed to be equivalent, including software and accessories
 - whether equivalence has already been demonstrated
 - Intended performance, including the technical performance of the device intended by the manufacturer, the intended clinical benefits, claims regarding clinical performance and clinical safety that the manufacturer intends to use
 - For devices based on predecessor devices: Name, models, sizes of the predecessor device, whether the predecessor device is still on the market, description of the modifications, date of the modifications.
 - The current version number or date of the information materials supplied by the manufacturer (label, IFU, available promotional materials and accompanying documents possibly foreseen by the manufacturer).

A4. Sources of literature

There are different sources of clinical literature that can be searched for clinical evaluation. A comprehensive search strategy is required, normally involving multiple databases. The search strategy should be documented and justified. Important sources include the following:

- Scientific literature databases
 - MEDLINE or Pubmed can provide a good starting point for a search. However, with possibly incomplete coverage of European Journals and reduced search features, comprehensiveness may not necessarily be guaranteed.
 - Additional databases may need to be used to ensure adequate coverage of devices and therapies in use in Europe, to identify relevant clinical trials and publications of user experience¹⁶, and to facilitate searches by device name and manufacturer (e.g. EMBASE/Excerpta Medica, the Cochrane CENTRAL trials register, etc.).
 - Information coverage and search features available in scientific databases can change with time. Criteria for selecting adequate databases therefore need to be defined and re-evaluated on a regular basis.
- Internet searches

¹⁶ Studies yielding negative results or user experience (such as publications about risks that are based on a case or a case series) may not qualify for publication in high impact medical journals. Low impact journals available to European users and other sources may therefore need to be searched.

Searches provide important data, examples include information on:

- harmonised standards and other standards applicable to the device in question and containing information on clinical performance and clinical safety.
 - Field safety corrective actions for the equivalent and/or other devices. These can be found on manufacturer's web sites, internet sites of European Competent authorities, the U.S. Food and Drug Administration (FDA), possibly other sites.
 - Implant registry reports.
 - Documents available in systematic review databases (e.g. the Cochrane Database of Systematic Reviews, Prospero international prospective register of systematic reviews).
 - Expert documents produced by professional medical associations that are important for assessment of current knowledge/ the state of the art, including clinical practice guidelines and consensus statements.
 - Meta-analyses and reviews of health technology assessment (HTA) institutes and networks.
 - Identification of studies via the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and ClinicalTrials.gov.
- Non-published data
Non published data are important for many devices and retrieval of such data should be considered, including for monitoring of any changes, e.g.
 - The label and IFU of the equivalent device (if equivalence is claimed by the manufacturer) and/or of benchmark devices and other devices.
 - Data provided to manufacturers from implant registries.
 - Data presented at congresses.
 - Citations referenced in scientific literature can be important and should be screened. Literature found to be relevant is likely to cite other literature that is of direct interest to the manufacturer. Additionally, it may be necessary to retrieve some of the referenced literature in order to appraise the scientific quality of a document.

A5. Literature search and literature review protocol, key elements

The output of the literature search and literature review are:

- Literature on the device in question and the equivalent device.
Note: If the manufacturer holds own clinical data for the device in question (e.g. own pre-market clinical investigations, PMCF Studies, other PMS data), the literature is considered together with those data for consistent appraisal and overall analysis.
- A review of the current knowledge/ the state of the art needed for the proper conduct of the appraisal and analysis of the clinical data of the device under evaluation and the equivalent device (i.e. applicable standards and guidance documents, information on the medical conditions that are relevant to the clinical evaluation, therapeutic/ management/ diagnostic options available for the intended patient population, etc.).

The literature collected may relate directly to the device in question (e.g. publications of clinical investigations of the device in question that have been performed by third parties, its side effects or complications, incidence reports) and/or to equivalent device, benchmark devices, other devices and medical alternatives available to the intended patient population.

The literature search and literature review protocol should address the background to and the objective of the review, specifying the literature review questions and the methods for identification, selection, collection and appraisal of the relevant publications needed to address them. It should include the literature search methodology (literature search protocol).

The selection of literature should be objective and justified, i.e. include all relevant data, both favourable and unfavourable. With respect to the clinical evaluation, it is important that the clinical evaluators are able to assess the degree to which the selected papers reflect the intended application/ use of the device.

Objective, non-biased, systematic search and review methods should be used. Examples are:

- PICO (patient characteristics, type of intervention¹⁷, control, and outcome queries)
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions
- PRISMA (The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) Statement
- MOOSE Proposal (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology)

The protocol should specify the elements described below, addressing the background, objective, and methods for identification, selection, and collection of the relevant publications to address the literature review questions.

A5.1. Background to the literature search and the literature review

This section documents the importance of and rationale for the literature review and includes, but is not limited to:

- Device name/model
- Importance of literature review to risk management process. The literature review will provide data on current interventions¹⁸ for the intended patient population (state of the art) in order to give input to the assessments of acceptable benefit/risk profiles, what is currently considered as providing a high level of protection of health and safety and what are considered acceptable side-effects.
- Previous literature reviews
- Importance of review to risk management process
- Previous literature searches conducted by the manufacturer
- If including equivalent or benchmark devices, name and model of the devices.
- The CER will need to establish equivalence to the device under evaluation or the relevance of benchmark devices to the clinical evaluation.

A5.2. Objective

This section documents the research question(s), which should be consistent with the scope of the clinical evaluation and carefully constructed using a process (e.g. PICO):

¹⁷ The term Intervention includes therapies, diagnostic measures, measures for the management of diseases or medical conditions.

¹⁸ Includes therapies, diagnostic measures, measures for the management of diseases or medical conditions.

- Population(s)/disease(s) or condition(s)
- Intervention(s)
- Comparator group(s)/control(s)
- Outcome(s)/endpoint(s)

The inputs for the review question(s) (e.g. PICO) are the device description and the intended performance of the device including any claims on clinical performance and clinical safety which the manufacturer wants to use. Also information from the risk management process is needed as an input.

A5.3. Methods

The methods section of the protocol documents the plans for literature search, study selection, data collection, and analysis methods. It defines the literature search strategy and the inclusion/exclusion criteria for the documents found.

The protocol should include:

- the literature search methodology

The purpose of a literature search protocol is to plan the search before execution. It should be developed and executed by persons with expertise in information retrieval, having due regard to the scope of the clinical evaluation set out by the manufacturer. The involvement of information retrieval experts will help to optimize literature retrieval to identify all relevant published literature.

The importance of a literature search protocol is for critical appraisal of the methods. The search strategy should be based on carefully constructed review questions.
- the sources of data that will be used and a justification for their choice (see Appendix A4, Sources of literature)
- the extent of any searches of scientific literature databases (the database search strategy);
- attempts to identify all published literature
- which electronic databases are to be searched, with justification
- the extent of any Internet searching and searching non-published information, including the search strategy and justification
- exact search terms and any limits
- limits for start and end dates of each search
- the selection/criteria (such as inclusion/exclusion criteria) to be applied to published literature and justification for their choice
- strategies for addressing the potential for duplication of data across multiple publications;
- strategies for avoiding retrieving publications of data generated and already held by the manufacturer
- the data collection plan that defines data management practices to ensure data integrity during extraction (e.g. quality control/second review of extracted data by additional reviewer)
- the appraisal plan, which defines the methods for appraising each publication, including the relevance of the data to the intended clinical use and the methodological quality of the data
- the analysis plan, which defines the methods for analysing the data including data processing and transformation

Any deviations from the literature search protocol should be noted in the literature search report.

A6. Appraisal of clinical data - examples of studies that lack scientific validity for demonstration of adequate clinical performance and/or clinical safety

a. Lack of information on elementary aspects:

This includes reports and publications that omit disclosure of

- the methods used
- the identity of products used
- numbers of patients exposed
- what the clinical outcomes were
- all the results the clinical study or investigation planned to investigate
- undesirable side-effects that have been observed
- confidence intervals/ calculation of statistical significance
- if there are intent-to-treat and per protocol populations: definitions and results for the two populations

b. Numbers too small for statistical significance

Includes publications and reports with inconclusive preliminary data, inconclusive data from feasibility studies, anecdotal experience, hypothesis papers and unsubstantiated opinions.

c. Improper statistical methods

This includes

- results obtained after multiple subgroup testing, when no corrections have been applied for multiple comparisons.
- calculations and tests based on a certain type of distribution of data (e.g. Gaussian distribution with its calculations of mean values, standard deviations, confidence intervals, t-tests, others tests), while the type of distribution is not tested, the type of distribution is not plausible, or the data have not been transformed. Data such as survival curves, e.g. implant survival, patient survival, symptom-free survival, are generally unlikely to follow a Gaussian distribution.

d. Lack of adequate controls

In the following situations, bias or confounding are probable in single arm-studies and in other studies that do not include appropriate controls:

- when results are based on subjective endpoint assessments (e.g. pain assessment).
- when the endpoints or symptoms assessed are subject to natural fluctuations (e.g. regression to the mean when observing patients with chronic diseases and fluctuating symptoms, when natural improvement occurs, when the natural course of the disease in a patient is not clearly predictable).
- when effectiveness studies are conducted with subjects that are likely to take or are foreseen to receive effective co-interventions (including over-the-counter medication and other therapies).
- when there may be other influencing factors (e.g. outcomes that are affected by variability of the patient population, of the disease, of user skills, of infrastructure available for planning/ intervention/ aftercare, use of prophylactic medication, other factors).

- when there are significant differences between the results of existing publications, pointing to variable and ill controlled influencing factors.

In the situations described above, it is generally not adequate to draw conclusions based on direct comparisons with external or historic data (such as drawing conclusions by comparing data from a clinical investigation with device registry data or with data from published literature).

Different study designs may allow direct comparisons and conclusions to be drawn in these situations, such as randomised controlled design, cross-over design, or split-body design.

e. Improper collection of mortality and serious adverse events data

Demonstration of adequate benefits and safety is sometimes based on mortality data or occurrence of other serious outcomes that limit a subject's ability to live in his home and be available for follow-up contacts. In this type of study,

- consent of the subjects for contacting reference persons/ institutions for retrieval of medical information should be obtained during recruitment; when subjects can no longer be found, outcomes should be investigated with the reference persons/ institutions;
- the consequences of missing data on the results should be analysed (e.g. with a sensitivity analysis); alternatively, when patients can no longer be found and their outcomes cannot be identified, they should be considered to meet the SAE endpoint under investigation (e.g. the mortality endpoint of a study).

In mortality studies (and other studies addressing serious outcomes) procedures for investigating serious patient outcomes, numbers of subjects lost to follow-up, reasons why subjects leave the study, and the results of sensitivity analysis should be fully disclosed in reports and publications.

f. Misinterpretation by the authors

Includes conclusions that are not in line with the results section of the report or publication, such as

- reports and publications not correctly addressing lack of statistical significance/ confidence intervals that encompass the null hypothesis.
- effects too small for clinical relevance.

g. Illegal activities

Includes clinical investigations not conducted in compliance with local regulations. Clinical investigations are generally expected to be designed, conducted and reported in accordance with EN ISO 14155 or to a comparable standard, and in compliance with local regulations and the Declaration of Helsinki.

A7. Analysis of the clinical data - compliance to specific Essential Requirements

While this appendix describes the needs for the clinical evaluation (MDD ER1, ER3, ER6; AIMDD ER1, ER2, ER5), there may be additional essential requirement(s) that need support of sufficient clinical evidence for the conformity assessment.

A7.1. Conformity assessment with requirement on safety

(MDD ER1 / AIMDD ER1)

The information materials supplied by the manufacturer (including label, IFU, available promotional materials including accompanying documents possibly foreseen by the manufacturer), should be reviewed to ensure they are consistent with the relevant clinical data appraised in stage 2 and that all the hazards, information on risk mitigation and other clinically relevant information have been identified appropriately.

Input from the risk management and the use of standards:

- Risk management documents should determine if all identified hazards are fully covered by harmonised standards or other relevant standards or if there are gaps needed to be covered by clinical data.
- Risk management documents should determine if all identified risks relating to patient treatment, method of operation of the device or risks relating to usability have been minimised or if there are question regarding clinical risks that need to be solved.
- Harmonised standards are generally expected to be applied in full in order to confer a presumption of conformity.
- If technical developments provide a higher level of safety than current harmonised standards, then the higher level of safety should be prioritised in order to meet the Essential Requirements on reducing the risks as far as possible, that risks must be compatible with a high level of protection of health and safety, and that side effects must be acceptable (MDD ER2 and ER3 and ER6; AIMDD ER1 and ER5).

Examples:

- Electrical hazards should be covered by compliance to EN 60601-1 and applicable collateral standards regarding medical electrical equipment, so that the device will not compromise the safety and health of patients or users. Under these circumstances, residual risks regarding electrical hazards are acceptable and additional clinical data are not needed unless negative issues are detected during PMS activities.
- Harmonised standards on usability (EN 62366 and if applicable EN 60601-1-6) are expected to be applied to ensure that usability aspects are taken into consideration during the device development. However, they do not give guidance on a detailed level of design, while usability aspects are known to cause or contribute to a large portion of incidents. Therefore, clinical data may be needed to prove that the risk of use error, due to the ergonomic features of the device and the environment in which the device is intended to be used, has been reduced as far as possible.

A7.2. Conformity assessment with requirement on acceptable benefit/risk profile

(MDD ER1 / AIMDD ER1)

It is expected,

- that the clinical evaluation demonstrates that any risks which may be associated with the intended purpose are minimised and acceptable when weighed against the benefits to the patient and are compatible with a high level of protection of health and safety; and
- that the IFU correctly describe the intended purpose of the device as supported by sufficient clinical evidence; and
- that the IFU contain correct information to reduce the risk of use error, information on residual risks and their management as supported by sufficient clinical evidence (e.g.

handling instructions, description of risks, warnings, precautions, contraindications, instructions for managing foreseeable unwanted situations).

a. Evaluation of the description of the intended purpose of the device

The information materials supplied by the manufacturer (including label, IFU, available promotional materials including accompanying documents possibly foreseen by the manufacturer) should be reviewed. The evaluators should evaluate if the description provided by the manufacturer correctly identifies those medical conditions and target groups for which conformity with the relevant Essential Requirements has been demonstrated through sufficient clinical evidence. When reading the IFU, there should be no uncertainty for users as to when a given medical condition or medical indication or target population is covered by the CE marking or when it falls entirely under the user's own responsibility (off label use).

b. Evaluation of the device's benefits to the patient

Positive impacts of a device on the health of an individual should be meaningful (relevant for the patient) and measurable. The nature, extent, probability and duration of benefits should be considered. Benefits may include:

- positive impact on clinical outcome (such as reduced probability of adverse outcomes, e.g. mortality, morbidity; or improvement of impaired body function),
- the patient's quality of life (significant improvements, including by simplifying care or improving the clinical management of patients, improving body functions, providing relief from symptoms),
- outcomes related to diagnosis (such as allowing a correct diagnosis to be made, provide earlier diagnosis of diseases or specifics of diseases, or identify patients more likely to respond to a given therapy),
- positive impact from diagnostic devices on clinical outcomes, or
- public health impact (such as to the ability of a diagnostic medical device to identify a specific disease and therefore prevent its spread, to identify phases, stages, location, severity or variants of disease, predict future disease onset).

c. Quantification of benefit(s) to the patients

Defining specified *endpoints* is indispensable for setting up clinical investigations and properly performing the identification, appraisal, and analysis of the clinical data.

- Benefit(s) are often evaluated along a scale or according to specific endpoints or criteria (types of benefits), or by evaluating whether a pre-identified health threshold was achieved. The change in subjects' condition or clinical management as measured on that scale, or as determined by an improvement or worsening of the endpoint, determines the magnitude of the benefit(s) in subjects. Variation in the magnitude of the benefit across a population may also be considered.
- The clinical relevance of these changes should be discussed and justified.
- Ideally, these parameters should be directly clinically relevant.
- In certain cases benefits can be assumed when validated surrogate endpoints are met (such as obtaining certain results with laboratory tests or measurements of anatomical or physiological properties).

- Based on the current state of medical knowledge, the evaluators shall justify and document the clinical relevance of endpoints used for the clinical evaluation of a device and demonstrate the validity of all surrogate endpoints (if surrogate endpoints have been used).

The probability of the patient experiencing one or more benefit(s) is another important aspect of evaluating benefits and the clinical performance of a device.

- Based on the clinical data provided and on a sound statistical approach, a reasonable prediction of the proportion of "responders" out of the target group or subgroups should be made.
- The data may show that a benefit may be experienced only by a small proportion of patients in the target population, or, on the other hand, that a benefit may occur frequently in patients throughout the target population. It is also possible that the data will show that different patient subgroups are likely to experience different benefits or different levels of the same benefit.
- If the subgroups can be identified, the device may be indicated for those subgroups only.
- In some cases, however, the subgroups may not be identifiable. Magnitude and probability of clinical benefits will have to be put together when weighing benefits against risks.
- A large benefit experienced by a small proportion of subjects may raise different considerations than does a small benefit experienced by a large proportion of subjects. For example, a large benefit, even if experienced by a small population, may be significant enough to outweigh risks, whereas a small benefit may not, unless experienced by a large population of subjects.

The duration of effect(s) (i.e. how long the benefit can be expected to last for the patient, if applicable to the device)

- The duration should be characterised (for example as a statistical distribution) on the basis of sound clinical data and appropriate statistical approaches.
- PMCF will be decisive to refine and corroborate reasonable predictions over time.
- The mode of action may play an important role: Some treatments are curative, whereas, some may need to be repeated frequently over the patient's lifetime.
- To the extent that it is known, the duration of a treatment's effect may directly influence how its benefit is defined. Treatments that must be repeated over time may introduce greater risk, or the benefit experienced may diminish each time the treatment is repeated.
- The evaluation of the duration of effect should take into consideration current knowledge/ the state of the art and available alternatives.

d. Evaluation of the clinical risks of devices

The risk management documents are expected to identify the risks associated with the device and how such risks have been addressed. The clinical evaluation is expected to address the significance of any risks that remain after design risk mitigation strategies have been employed by the manufacturer.

PMS reports are compiled by the manufacturer and often include details of the device's regulatory status (countries in which the device is marketed and date of commencement of supply), regulatory actions undertaken during the reporting period (e.g. recalls, notifications), a tabulation of incidents (particularly serious adverse events/ incidents, including deaths, stratified into whether the manufacturer considers them to be device-related or not) and estimates of the incidence of incidents.

Post-marketing data about incidents are generally more meaningful when related to usage but caution is needed. The extent of user reporting in the medical devices vigilance system may vary considerably between countries, users, and type of incident. Considerable under-reporting by users is expected. However, the analyses of data within these reports may, for some devices, provide reasonable assurance of both clinical safety and performance.

It may be helpful to provide a table summarising device-related incidents, paying particular attention to serious adverse events/ incidents, with comments on whether observed device-related incidents are predictable on the basis of the mode of action of the device.

To demonstrate the extent of the probable risk(s)/ harm(s), the following factors - individually and in the aggregate - should be addressed:

- Nature severity, number and rates of harmful events associated with the use of the device:
 - Device-related serious adverse events/ incidents: Those events that may have been or were attributed to the use of the device and produce an injury or illness that is life-threatening, results in permanent impairment or damage to the body, or requires medical or surgical intervention to prevent permanent harm to the body.
 - Device-related non-serious/ non-reportable harmful events: Those events that may have been or were attributed to the use of the device and that do not meet the criteria for classification as a device-related serious adverse events/ incidents.
 - Procedure-related incidents: Harm to the patient that results from use of the device but is not caused by the device itself. For example, anaesthetic-related complications associated with the implantation of a device.
- Probability of a harmful event: The proportion of the intended population that would be expected to experience a harmful event; whether an event occurs once or repeatedly may be factored into the measurement of probability.
- Duration of harmful events (i.e., how long the adverse consequences last): Some devices can cause temporary, minor harm; some devices can cause repeated but reversible harm; and other devices can cause permanent, debilitating injury. The severity of the harm should be considered along with its duration.
- Risk from false-positive or false-negative results for diagnostic medical devices :
 - if a diagnostic device gives a false-positive result, the patient might, for example, receive an unnecessary treatment and incur all the risks that accompany that treatment, or might be incorrectly diagnosed with a serious disease;
 - if a diagnostic device gives a false-negative result, the patient might not receive an effective treatment (thereby missing out on the benefits that treatment would confer), or might not be diagnosed with the correct disease or condition;
 - other risks associated with false-positives and false-negatives.
- It is also important to look at the totality of the harmful events associated with the device. The number of different types of harmful events that can potentially result from using the device and the severity of their aggregate effect has to be considered. When multiple harmful events occur at once, they have a greater aggregate effect.
- Comment specifically on any clinical data that identifies hazards not previously considered in the risk management documentation, outlining any additional mitigation required (e.g. design modification, amendment of information materials supplied by the manufacturer such as inclusion of contraindications in the IFU).

e. Evaluation of acceptability of the benefit/risk profile

- Evaluate if the clinical data on benefits and risks are acceptable for all medical conditions and target populations covered by the intended purpose when compared with the current

state of the art in the corresponding medical field and whether limitations need to be considered for some populations and/or medical conditions.

- The current knowledge/ state of the art therefore needs to be identified and defined, possibly also relevant benchmark devices and medical alternatives available to the target population. Typically, documentation of the clinical background shall include the following information:
 - clinical background
 - information on the clinical condition(s) to be treated, managed, or diagnosed
 - prevalence of the condition(s)
 - natural course of the condition(s)
 - other devices, medical alternatives available to the target population, including evidence of clinical performance and safety
 - historical treatments
 - medical options available to the target population (including conservative, surgical and medicinal)
 - existing devices, benchmark devices
- Sufficient detail of the clinical background is needed so that the state of the art can be accurately characterised in terms of clinical performance, and clinical safety profile. The selection of clinical data that characterises the state of the art should be objective and not selective of data on the basis of being favourable for the device under evaluation. Information should be provided on alternative approaches that have been used or considered and their benefits and drawbacks. Deficiencies in current therapies should be identified from a critical and comprehensive review of relevant published literature. The literature review should demonstrate if the device addresses a significant gap in healthcare provision. Where there is no such clinical need, the design solution needs to show an improved or at least equivalent benefit/risk profile compared to existing products or therapies.
- If or when treatment comparability versus accepted therapy is not available at the time of placing on the market, this should be clearly described in the device IFU.
- Even if a device cannot compete with an agreed first-line treatment or the best in class, it may add to the portfolio of acceptable treatments, as even a first-line treatment will likely have contraindications or non-responders.
- Devices, that might not be best-in-class, might provide sufficient clinical evidence for an acceptable benefit/risk-profile for specific, defined subgroups or even superior clinical performance under specific conditions (e.g. emergency outdoor conditions).
- The position within the treatment portfolio has to be specified properly in the clinical evaluation report and other relevant documentation.

Example: A system for deep brain stimulation has a proven effectiveness for the treatment of depression. However, the implantation of electrodes in the brain is associated with major risks. Less invasive treatment options are available to patients suffering from depression. Taking into account the available treatment portfolio, the manufacturer has limited the medical indication of the device to "therapy resistant depression", which is reflected in the IFU and in other relevant documentation.

A7.3. Conformity assessment with requirement on performance (MDD ER3 / AIMDD ER2)

The devices must achieve the performances intended by the manufacturer. The ability of a medical device to achieve its intended purpose as claimed by the manufacturer needs to be demonstrated, including any direct or indirect medical effects on humans as well as the clinical benefit on patients resulting from the technical or functional, including diagnostic characteristics of a device, when used as intended by the manufacturer.

Clinical performance includes any claims about clinical properties and safety of the device that the manufacturer intends to use. It is expected:

- that the devices achieve their intended performances during normal conditions of use, and
- that the intended performances are supported by sufficient clinical evidence.

Evaluation of clinical performance can vary widely between device groups, especially between therapeutic and diagnostic devices. The following list gives examples of performance data relevant particularly to diagnostic devices:

- Reproducibility of independent acquisition of images (same patient, same machine, different operator and interpreter).
- Reproducibility of independent reporting of images (same patient, same machine, same images, different interpreter/analyser).
- Diagnostic sensitivity and specificity of the test for major clinical indications; positive and negative predictive values according to varying pre-test probabilities.
- Comparisons of performance of new iterations of diagnostic software against previous software versions.
- Normal values by age and gender, covering all groups in which the diagnostic system may be used.

A7.4. Conformity assessment with requirement on acceptability of undesirable side-effects (MDD ER6 / AIMDD ER5)

Any undesirable side-effect must constitute an acceptable risk when weighed against the performances intended.

In order to evaluate the acceptability of the side-effects of a device:

- there needs to be clinical data for the evaluation of the nature, severity and frequency of potential undesirable side-effects;
- the clinical data should contain an adequate number of observations (e.g. from clinical investigations or PMS) to guarantee the scientific validity of the conclusions relating to undesirable side-effects and the performance of the device;
- in order to evaluate if undesirable side-effects are acceptable, consideration has to be given to the state of the art, including properties of benchmark devices and medical alternatives that are currently available to the patients, and reference to objective performance criteria from applicable standards and guidance documents.

If there is lack of clinical data or an insufficient number of observations, conformity with the requirement on acceptability of undesirable side-effects is not fulfilled.

Example:

A reasonable probability (80%) of observing at least one event of an undesirable side-effect when 15 subjects are studied requires a side-effect with an actual probability of 10%. If only 15 patients have been studied, from a statistical point of view, there could be serious side-effects with an actual probability of 10% that have not had a reasonable chance to be detected. The device would only be acceptable (for any type and severity of undesirable side-effects), if that magnitude is acceptable when weighted against the performance of the device and the current state of the art.

The table below shows corresponding numbers for undesirable side-effects with an actual probability of 10%, 5% and 1%.

	Case 1	Case 2	Case 3
Chance of observing at least 1 event (P)	80%	80%	80%
Actual probability of event	10%	5%	1%
Number of subjects studied (n)	15	32	161

The threshold proposed as acceptable for any new device will depend on the severity and detectability of side effects concerned.

A8. Devices for unmet medical needs - aspects to consider

Like all medical devices, medical devices for unmet medical needs must fully comply with the Essential Requirements in order to be CE-marked. The evaluators should assess whether devices deliver clinical benefits to patients for

- medical conditions that are life threatening, or cause permanent impairment of a body function, and
- for which current medical alternatives are insufficient or carry significant risks.

Corresponding devices are referred to as "breakthrough products" in this Appendix.

a. Breakthrough products

In exceptional cases, major benefits may justify relatively high levels of uncertainty, and access to the market may be granted on the basis of limited clinical evidence such as

- experience available from compassionate use/ humanitarian exemption programs, use of custom-made devices, results of feasibility studies;
- limited long-term data.

In addition to general aspects described in this MEDDEV document, the evaluators should fully disclose the situation and address the following items in the clinical evaluation report:

- the exact intended purpose, including the medical indication (if applicable to the device), the product was developed for and whether residual risks and uncertainties or unanswered questions are considered acceptable in this indication (often a niche indication);
- explanations of why current medical alternatives are considered to be insufficient or to carry significant risks;
- explanations of the benefits delivered by the device under evaluation;

- whether the IFU clearly describe
 - the exact intended purpose (including medical indications) and any limitations,
 - the limited clinical experience,
 - uncertainties or unanswered questions about residual risks and benefits to patients¹⁹;
- the need to set up a stringent PMCF plan with information on
 - the type and quality of data that needs to be generated in the post-market phase in order to further evaluate the clinical performance and clinical safety of the device;
 - how to generate data in a timely manner and aspects thereof, including projections on the numbers of patients that will be managed with the device per year;
 - in the following cases, the manufacturer should aim at including all patients in PMCF studies:
 - a device that carries significant risks (i.e. expected to cause serious adverse events), or
 - a device for rare diseases.
- the need to actively update the clinical evaluation report when new significant information become available, and in accordance with Section 6.2.3 b of the present document.

In these exceptional cases, notified bodies should perform annual assessments of the updated clinical evaluation reports and the results of PMCF studies.

b. Subsequent products

Devices that enter the market subsequent to a therapeutic/ diagnostic breakthrough can not be judged by the same criteria as listed above for breakthrough devices. When performing a clinical evaluation for these devices, the following considerations should be taken into account:

- when a device enters the market subsequent to a therapeutic/diagnostic breakthrough, clinical evidence is likely to have evolved rapidly since the first breakthrough device became available
- with the evolving body of evidence, entering the market with large uncertainty may no longer be legitimate
- if PMCF data are required, PMCF Studies should also be foreseen for devices that enter the market subsequent to a therapeutic/ therapeutic breakthrough

A9. Clinical evaluation report - proposed table of contents, examples of contents

Examples of contents that are shown in the table are for illustration. The contents of the clinical evaluation report will vary according to the nature and history of the device under evaluation.

¹⁹ Example: “No serious long-term adverse effects have been reported to date”. This would be an inadequate description of limited experience and of uncertainties as to residual risks.

Table of contents	Example of contents
1. Summary	<p>Executive summary, summary for external purposes.</p> <p>This section should summarise the determination of the benefit/risk profile in the intended target groups and medical indications, and the demonstration of acceptability of that profile based on the state of the art in the medical fields concerned.</p>
2. Scope of the clinical evaluation	<p>See Section 7 and Appendix A3.</p> <p>Identification of devices covered by this clinical evaluation report, products, models, sizes, software versions, accessories, their proprietary names, code names assigned during device development. Name and address of the manufacturer.</p> <p>Whether this clinical evaluation is submitted to the AIMDD as amended by directive 2007/47/EC, or to the MDD as amended by directive 2007/47/EC.</p> <p>Concise physical and chemical description, including materials. Whether the device incorporated medicinal substances (already on the market or new), tissues, or blood products. Mechanical and physicochemical characteristics; others (such as sterile vs. non-sterile, radioactivity etc.); picture or drawing of the device.</p> <p>Technologies used, whether the device is based on a new technology, a new clinical application of an existing technology, or the result of incremental change of an existing technology. Description of innovative aspects of the device.</p> <p>Device group the device belongs to. How the device achieves its intended purpose. Positioning in relation to available treatment/ management/ diagnostic options.</p> <p>Exact description of the intended purpose as described in the device's IFU²⁰, with exact medical indications (if applicable) and contraindications; claims made in available promotional materials. Name of disease or condition, clinical form, stage, severity, symptoms or aspects to be treated/ managed/ diagnosed, target patient population, target user group. Intended application of the device, single use/reusable, invasive/non invasive, implantable, duration of use or contact with the body, maximum number of repeat applications. Identification of organs, tissues or body fluids contacted by the device. Precautions.</p> <p>Claims on clinical performance and clinical safety foreseen by the manufacturer.</p> <p>Whether the device is already CE marked, whether it is on the market, since when, in what regions, history of the device, including date of past modifications with reasons and description, sales volumes.</p> <p>Changes since the last report, whether the device has been</p>

²⁰ In exceptional cases where an instruction for use is not required, describe the generally recognised modalities of use

	<p>modified, identification of new products, models, sizes, software, accessories, new intended purposes, new claims, new events related to the device with an impact on clinical evaluation. Identification of the sections of the clinical evaluation report that are concerned with the new information and have been modified.</p> <p>Other aspects.</p>
<p>3. Clinical background, current knowledge, state of the art</p>	<p>See Sections 8-10 and Appendices A4-A5.</p> <p>Identification of medical fields concerned/ relevant medical conditions.</p> <p>Brief summary and justification of the literature search strategy applied for retrieval of information on current knowledge/ the state of the art, including sources used, search questions, search terms, selection criteria applied to the output of the search, quality control measures, results, number and type of literature found to be pertinent. Appraisal criteria used.</p> <p>Applicable standards and guidance documents.</p> <p>Description, natural course and consequences of the medical conditions concerned. Whether there are different clinical forms, stages and severities of the conditions. Frequency in the general population, by age group, gender, ethnicity, familiar predispositions, genetic aspects.</p> <p>Description of available therapeutic/ management/ diagnostic options, historical context and developments, summary of advantages and disadvantages of the different options, benefit/ risk profiles and limitations in relation to the different clinical forms, stages, and severities of the medical conditions and in relation to different target populations. Description of the benefits and risks (nature, extent, probability, duration, frequency), acceptability of undesirable side-effects and other risks (including the nature, severity, probability and duration of acceptable harm).</p> <p>Hazards due to substances and technologies that could be relevant to the device under evaluation. The mechanisms of harm, clinical aspects of minimisation and management of side effects and other risks.</p> <p>Types of users. Diverging opinions of professionals as to the use of the different medical options. Unmet medical needs.</p>
<p>4. Device under evaluation</p> <p>4.1. Type of evaluation</p> <p>4.2. Demonstration of</p>	<p>Whether the clinical evaluation is based on</p> <ul style="list-style-type: none"> - scientific literature currently available, and/or - clinical investigations made <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> - whether demonstration of conformity with essential requirements based on clinical data is not deemed appropriate. <p>If clinical data is not deemed appropriate, include considerations according to Section 10.3.</p> <p>See Appendix A1.</p>

<p>equivalence (only when equivalence is claimed)</p>	<p>Identification of the equivalent device and its manufacturer. Exact name, models, sizes, software versions, accessories, etc. Name of the manufacturer. Relationship to the device under evaluation (predecessor/ successor, others). Regulatory status. If the device is not CE-marked, justification for the use of the data.</p> <p>Comparison of clinical, biological and technical characteristics (see Appendix A1 for details). Justification of equivalence, description of relevant clinical, biological and technical characteristics that affect clinical properties of the device, differences between the intended purpose of the device under evaluation and the equivalent device (indications, contraindications, precautions, target patient groups, target users, mode of application, duration of use/ number of re-applications, others), type of device-body interaction. Choice, justification and validity of parameters and models for non-clinical determination of characteristics.</p> <p>Identification of pre-clinical studies carried out and literature used, concise summaries of studies and literature (methods, results, conclusions of the authors), evaluation of the methodological quality of the study or document, the scientific validity of the information.</p> <p>Comparative tabulations for the device under evaluation versus the equivalent device showing parameters relevant to the evaluation of the three characteristics. Comparative drawings or pictures of the device and the equivalent device showing the elements in contact with the body.</p> <p>Identification of differences, evaluation if differences are expected or not to influence the clinical performance and clinical safety of the device, reasons for assumptions made.</p> <p>Conclusions concerning equivalence. Whether the comparison carried out covers all products/ models/ sizes/ settings/ accessories and the entire intended purpose of the device under evaluation, or only certain products/ models/ sizes/ settings/ accessories, or selected aspects of the intended purpose, which ones.</p> <p>Conclusions whether equivalence is demonstrated or not; if it is demonstrated, confirmation that the differences are not expected to affect the clinical performance and clinical safety of the device under evaluation; description of any limitations and gaps.</p>
<p>4.3. Clinical data generated and held by the manufacturer</p>	<p>See Section 8.1.</p> <p>Identification of clinical data generated and held by the manufacturer.</p>
<p>4.4. Clinical data from literature</p>	<p>See Section 8.2 and Appendices A4-A5.</p> <p>Brief summary and justification of the literature search strategy applied for retrieval of clinical data, including objectives, sources used, search questions, search terms, selection criteria applied to the output of the search, quality control measures, results, number and type of literature found to be pertinent.</p>
<p>4.5. Summary and appraisal</p>	<p>See Section 9 and Appendix A6.</p>

<p>of clinical data</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Feasibility Studies - Pivotal clinical investigations - PMCF Studies - Other use data <p>Summaries of clinical data generated and held by the manufacturer and of scientific literature found to be pertinent. Including brief summary of the studies or references (methods, results, conclusion of the authors), evaluation of their methodological quality, scientific validity of contents, relevance to the clinical evaluation, weighting attributed to the data, contents used (performance data, safety data, both) reasons for rejecting a study or document, reasons for rejecting some of its contents.</p>
<p>4.6. Analysis of the clinical data</p>	
<p>4.6.1. Requirement on safety (MDD ER1 / AIMDD ER1)</p>	<p>See Section 10 and Appendix A7.1.</p> <p>Summary of conformity assessment with requirement on safety (MDD ER1 / AIMDD ER1).</p> <p>Analysis whether there are special design features that pose special safety concerns (e.g. presence of medicinal, human or animal components) that were identified in the device risk management documentation and that required evaluation from a clinical perspective, and whether these have been adequately addressed.</p> <p>Whether the risks identified in the risk management documentation and literature have been adequately addressed.</p> <p>Whether all the hazards and other clinically relevant information (e.g. clinical precautions for reduction of risks, clinical management of risks) have been identified appropriately.</p> <p>Whether the safety characteristics and intended purpose of the device requires training of the end-user or other precautions, if users foreseen are adequate, if training requirements and other precautions are described in the IFU.</p> <p>Whether there is full consistency between current knowledge/ the state of the art, the available clinical data, the information materials supplied by the manufacturer, and the risk management documentation for the device.</p>
<p>4.6.2. Requirement on acceptable benefit/risk profile (MDD ER1 / AIMDD ER1)</p>	<p>See Section 10 and Appendix A7.2.</p> <p>Summary of conformity assessment with requirement on acceptable benefit/risk profile (MDD ER1 / AIMDD ER1). Summary of the total experience with the device, including estimated numbers and characteristics of patients exposed to the device in clinical investigations, PMCF, from other user experience, and in the market; duration of follow-up. Nature, extent/severity, probability/frequency, duration of benefits to the patients and of undesirable side-effects and other risks. For each aspect of the intended purpose, whether the benefit/risk profile including its uncertainties or unanswered questions is compatible with a high level of protection of health and safety, corresponding justifications.</p>

<p>4.6.3. Requirement on performance (MDD ER3 / AIMDD ER2)</p> <p>4.6.4. Requirement on acceptability of side-effects (MDD ER6 / AIMDD ER5)</p>	<p>See Section 10 and Appendix A7.3.</p> <p>Summary of conformity assessment with requirement on performance (MDD ER3 / AIMDD ER2). Description of clinical performance. For each intended performance, extent to which evaluation of benefits is possible based on available data, limitations of the data, description of gaps, uncertainties or unanswered questions, and assumptions. Whether available data allows adequate evaluation of performance, limitations of the data, gaps, uncertainties or unanswered questions. Whether there is sufficient clinical evidence for every intended performance.</p> <p>See Section 10 and Appendix A7.4.</p> <p>Summary of conformity assessment with requirement on acceptability of undesirable side-effects (MDD ER6 / AIMDD ER5). Whether the data available is of sufficient amount and quality for the detection of undesirable side-effects and their frequency, limitations of the data, description of gaps, uncertainties or unanswered questions, and assumptions. Whether the undesirable side-effects are acceptable and corresponding justifications.</p>
<p>5. Conclusions</p>	<p>See Section 11.</p> <p>Clear statement concerning compliance to Essential requirements.</p> <p>Acceptability of the benefit/risk profile according to current knowledge/ the state of the art in the medical fields concerned and according to available medical alternatives.</p> <p>Adequacy of the information materials supplied by the manufacturer, whether the intended purpose and risk reduction measures are adequate; discrepancies.</p> <p>Suitability of the device, including its IFU, for the intended users and usability aspects; discrepancies.</p> <p>Adequacy of claims foreseen by the manufacturer; discrepancies.</p> <p>If there is consistency between the clinical data, the information materials supplied by the manufacturer, the risk management documentation for the device under evaluation; discrepancies.</p> <p>Whether there is consistency between these documents and the current knowledge/ the state of the art; discrepancies. Description of residual risks and uncertainties or unanswered questions, whether these are acceptable for CE-marking, how these should be followed during PMS (uncertainties regarding medium- and long term performance, safety under wide-spread use, residual risks such as undesirable side-effects and complications occurring at rates below detection possibilities of currently available clinical data, others). Whether these are already being addressed in ongoing PMS activities, e.g. in currently ongoing PMCF studies. Whether new or additional PMS activities, including PMCF studies, should be foreseen.</p>
<p>6. Date of the next clinical evaluation</p>	<p>See Section 6.2.3.</p>

	Suggested date, justification of the date.
7. Dates and signatures	See Section 11. Date of the clinical evaluation report. Statement that the evaluators agree with the contents of the report. Dates, names and signatures of the evaluators. Final release by the manufacturer. Date, name and signature.
8. Qualification of the responsible evaluators	See Section 6.4.
9. References	See Section 11.

A10. Proposed checklist for the release of the clinical evaluation report

The following aspects should be checked for the release of a clinical evaluation report:

- Can the report be read and understood by a third party, does it provide sufficient detail for understanding the data that are available, all assumptions made and all conclusions reached?
- If clinical data have been generated and are held by the manufacturer, are all data mentioned and adequately summarised in the report?
- If equivalence is claimed,
 - is demonstration of equivalence included in the report?
 - does the report disclose all the differences between the device under evaluation and the equivalent device?
 - does it explain why the differences are not expected to affect the clinical performance and clinical safety of the device?
- If the product is already in the market in Europe or elsewhere, has the latest PMS/ PMCF data been taken into consideration and has it been summarised and referenced in the report?
- In respect to current knowledge/ the state of the art,
 - has the report been updated?
 - is current knowledge/ the state of the art summarised in the report and is it adequately substantiated by literature?
 - does the content of the report fully correspond to current knowledge/ the state of the art?
 - does the report explain why the benefit/risk profile and the undesirable side-effects are acceptable in relation to current knowledge/ the state of the art?
- If the report covers several models/ sizes/ settings and/or different clinical situations, is there sufficient clinical evidence and are the report's conclusions correct for
 - all the devices?
 - all its sizes, models and settings?
(including the smallest/ largest size, highest/ lowest dose, etc.)
 - every medical indication?
(as described in the IFU/ not excluded with contraindications in the IFU)
 - the entire target population?
(from pre term infants to old age, for males and females, etc., if not restricted in the IFU)
 - every form, stage and severity of the medical condition, as applicable?

- (including the most severe/ most benign forms, acute/ chronic stage, if not excluded in the IFU)
- all intended users?
(including lay persons, if not excluded in the IFU, and any unusual user group)
- the whole duration of product use, including the maximal number of repeated exposure?
(as allowed by the IFU)
- if there are any discrepancies as to the above, are they identified in the report's conclusions?
- Is conformity to each of the relevant Essential Requirements (AIMDD ER1,2,5 / MDD ER1,3,6) clearly stated and are all discrepancies identified in the report's conclusions?
- Do the information materials supplied by the manufacturer correspond with the contents of the report and are all discrepancies identified in the report's conclusions?
- Do the report's conclusions identify all residual risks and uncertainties or unanswered questions that should be addressed with PMS/ PMCF studies?
- Is the report dated?
- Is the qualification of the evaluators included in the report and correct?
- Does the manufacturer hold a CV and declaration of interests of each of the evaluators and are these up-to-date?

A11. Information on declarations of interests

Declarations of interests of the evaluators should be held by the manufacturer and cover relevant financial interests outside the current work as an evaluator.

Declarations of interests should contain statements that clarify the extent of the declaration.

For example:

- the time span included (e.g. grants, sources of revenue or benefits paid or promised to be paid over the 36 months prior to the evaluation)
- whether financial interests of family members are included or not (namely spouse or partner living in the same residence as the evaluator, children and adults for whom the evaluators is legally responsible)

Typical contents:

- employment by the manufacturer
- participation as an investigator in clinical studies of the device, or in pre-clinical testing of the device
- ownership/ shareholding possibly affected by the outcome of the evaluation
- grants sponsored by the manufacturer
- benefits such as travelling or hospitality (if beyond what is reasonably necessary for the work as an employee or external evaluator)
- interests in connection with the manufacturing of the device or its constituents
- interests in connection with intellectual property, such as patents, copyrights and royalties (whether pending, issued or licensed) possibly affected by the outcome of the evaluation
- other interests or sources of revenues possibly affected by the result of the evaluation

The declaration of interests should be dated and signed by the evaluator and the manufacturer.

A12. Activities of notified bodies

A12.1. Notified body assessment of clinical evaluation by conformity assessment route

The notified body assessment of clinical Evaluation reports and the supporting data presented by manufacturers is required for all medical devices. The timing and frequency of the notified body reviews will vary according to the risk carried by the device, how well established the device is (see Section 6.2.3) and the conformity assessment procedure that is applied.

This includes for medical devices in accordance with Directive 93/42/EEC:

- An audit as part of a quality system approval procedure (Annex II, section 3):
 - the notified body assesses the manufacturer's procedure for clinical evaluation, PMS plan and PMCF plan and (if applicable) results of PMCF.
 - as part of the representative sampling of devices²¹; for review of their technical documentation the notified body assesses the clinical evaluation report presented for class IIa²² and IIb devices as presented below for a design dossier.
- A design dossier (Annex II, section 4) or type examination dossier (Annex III) assessment:
 - the notified body assesses the data presented in the clinical evaluation report,
 - assesses the validity of the conclusions drawn by the manufacturer, and
 - the conformity of the device to relevant essential requirements.

For active implantable medical devices in accordance with Directive 90/385/EEC:

- A design dossier (Annex 2, section 4) or type examination dossier (Annex 3) assessment:
 - the notified body assesses the data presented in the clinical evaluation report,
 - assesses the validity of the clinical evaluation report and the conclusions drawn by the manufacturer, and
 - the conformity of the device to relevant essential requirements.

The notified body should also have documented procedures to address the review of updates to clinical evaluation reports during their scheduled surveillance activities and at the time of changes to or extensions of EC design-examination/EC type-examination certificates. The review should take into account aspects described in Section 6.2.3. This arises from the obligation placed on the manufacturer to actively update the clinical evaluation with data obtained from PMS e.g. PMCF and ongoing literature reviews/surveys.

In addition, notified bodies should refer to guidance, checklists and other documents available on the assessment of clinical evaluations by notified bodies from the Notified Body Operations Group (NBOG). These should be considered in addition to this guidance. Any such checklists are intended only as an aide memoire for assessment and should not replace the Clinical Evaluation Assessment Report (CEAR) outlined below.

²¹ In accordance with NBOG BPG 2009-4

²² Alternatively Annex VII coupled with Annex IV, V or VI could apply rather than Annex II.3

A12.2. Examination of a design dossier (Annex II.4; Annex 2.4) or of a type examination dossier (Annex III; Annex 3)

The notified body examines the clinical evaluation documentation submitted (relevant documentation referenced in previous sections of this MEDDEV), assesses the manufacturer's identification, appraisal and analysis of that data, and validates the conclusions drawn by the manufacturer. In order to do so, the notified body should possess enough knowledge and experience in clinical evaluation as stated in previous sections of this document.

A12.2.1. Decision-making by the notified body

In reviewing the evaluation of clinical data submitted by the manufacturer, the notified body verifies and concludes whether or not the manufacturer has adequately:

- supplied clinical evaluation documentation (as referenced in previous sections);
- followed relevant procedures (as addressed by previous sections);
- described and verified the intended characteristics and performances related to clinical aspects;
- performed an appropriate risk analysis and estimated the undesirable side-effects which are aligned with the clinical evaluation;
- involved appropriate clinical expertise in the clinical evaluation and in the compilation of the risk analysis to ensure risks and benefits associated with real clinical use are adequately defined;
- provided a solid justification as the basis for their estimations of benefits, risks, undesirable side-effects, indications and contraindications of the device in question;
- justified the chosen route(s) of clinical data retrieval (according to previous sections);
- identified, appraised, analysed and assessed the clinical data (according to previous sections) and demonstrated the relevance and any limitations of the clinical data identified in demonstrating compliance with particular requirements of the Directive or cited in particular aspects of the risk analysis;
- identified all clinical data, favourable and unfavourable, that is relevant to the device and using an appropriately robust, reproducible and systematic search strategy;
- provided sufficient clinical evidence relating to the safety, including benefits to the patients, the clinical performance intended by the manufacturer (including any clinical claims for the device the manufacturer intends to use), design characteristics and intended purpose of the device, in order to demonstrate conformity with each of the relevant essential requirements;
- conducted and provided a critical evaluation of relevant scientific literature and data relating to the safety, benefits, performance, design characteristics and intended purpose of the device;
- demonstrated the equivalence of the device under evaluation to the device to which the data relates in all necessary areas, i.e. clinical, technical, biological and that the data available adequately addresses conformity to each of the relevant essential requirements (if a critical evaluation of relevant scientific literature is provided as the only source of clinical data);
- designed appropriate clinical investigations, when necessary, to address specific questions arising from the critical review of the scientific literature and address each of the relevant essential requirements;

- provided specific justification if a specific clinical investigation was not performed for class III or implantable devices;
- provided evidence that clinical investigations presented are in compliance with applicable regulatory and ethical requirements e.g. scientific validity, ethics committee approval, competent authority approval;
- provided detail of the PMS plan in place for the particular device and justified the appropriateness and adequacy of this plan;
- clearly identified which areas in the clinical evaluation and related data need to be further addressed and confirmed in the post-market phase, with specific alignment to the PMCF;
- justified the appropriateness of the planned PMCF;
- justified and documented if PMCF is not planned as part of the PMS plan for the device;
- identified the sources of clinical data which will be gathered from the manufacturer's PMS system and PMCF;
- concluded that the contents of the IFU are supported by clinical evidence (description of the intended purpose, handling instructions, type and frequency of risks, warnings, precautions, contraindications, others) and are in line with the risk analysis and clinical evaluation;
- concluded on the basis of documented evidence:
 - a. that the risks are acceptable when weighed against the intended benefits and are compatible with a high level of protection of health and safety,
 - b. that the intended clinical performances described by the manufacturer are achieved by the device, and
 - c. that any undesirable side-effect constitutes an acceptable risk when weighed against the performances intended.

The assessment carried out by the notified body will in addition typically confirm the following aspects of the manufacturer's clinical evaluation:

- appraisal to determine suitability and any limitations of the data presented to address the essential requirements in particular relating to the safety, and performance of the device as outlined in previous sections;
- the validity of any justification given;
- characterisation and evidence-based proof of the clinical performance of the device intended by the manufacturer and the expected benefits for the defined patient group(s);
- the application of all relevant harmonised standards or appropriate justifications if not;
- identified hazards to be addressed through analysis of clinical data as described in Section 10;
- the adequate estimation of the associated risks for each identified hazard by:
 - characterising the severity of the hazard;
 - estimating and characterising the probability of occurrence of harm, impairment of health or loss of benefit of the treatment (documented and discussed based on scientifically valid clinical data);
 - the adequate description and estimation of the current state of the art in the corresponding medical field;
 - a justifiable and reasoned basis for estimation of risks and hazards.

Where a device incorporates, as an integral part, a substance which, if used separately, may be considered to be a medicinal product, the notified body is responsible for verifying the usefulness

of the medicinal substance as part of the device prior to the submission of an application for scientific opinion from a medicines authority.

For drug-device combination products and products incorporating stable human blood derivatives, where a scientific opinion from a medicinal competent authority or from the European Medicines Agency (EMA) has been sought, the notified body should consider any comments or considerations raised in the medicinal clinical assessment when making its final decision on the device. In the case of devices with a human blood derivative the notified body may not deliver a positive decision to issue a certificate if the EMA's scientific opinion is unfavourable.

A12.2.2. The report of the notified body

The notified body should write a Clinical Evaluation Assessment Report (CEAR) based on its assessment of the submitted clinical evaluation report and supporting documentation.

If a design dossier report is applicable to the device, the CEAR may be incorporated into this report or referenced from it. The report should clearly identify the notified body's assessment, verification on each of the critical elements and overall conclusions.

The CEAR at a minimum should address the notified body's assessment of manufacturer's application relating to the following:

- device description and product specification
- intended purpose of the device
- classification proposed for the device
- pre-clinical evaluation data presented by the manufacturer
- risk analysis and risk management and alignment with the clinical evaluation report
- clinical evaluation process
- clinical evaluation report authors
- equivalence assessment – if data from equivalent is used
- clinical investigation plans and reports
- justification if no clinical investigation has been performed
- instructions for use, labelling and, when necessary, the training plan for users
- justification if no PMCF is planned
- PMS
- PMCF
- planned frequency/ criteria for updates to the clinical evaluation
- summary of review
- conclusion on clinical benefit/risk profile
- conformance of the device to the relevant Essential Requirements

The CEAR should also provide details relating to the submission and notified body review (including staff and experts involved in the review and the aspects assessed by each, signatures of responsible reviewers, etc.)

The notified body should justify and document each step of the decision making process referred in section A12.2.1 above.

The CEAR at a minimum should include a summary of the information provided by the manufacturer relating to the following:

- Record whether the clinical evaluation documentation is complete in accordance with this document and adequate to demonstrate conformance to the Essential Requirements of the relevant Directive.
- Record the notified body's verification of each step of the clinical evaluation process, from the planning of the clinical evaluation, choice of route(s), identification, appraisal, analysis and overall assessment of the clinical data, to concluding and reporting
- Record the notified body's assessment of the clinical investigation data and/or literature review assembled, relevant procedures and compliance to relevant standards
- Verify that the device has met the claimed performance/ intended purpose and benefits, and that undesirable side-effects and risks have been properly evaluated
- Record the notified body's assessment of the clinical safety, clinical performance and benefit/risk profile
- Record the notified body's assessment of the overall conclusions drawn by the manufacturer from the clinical data presented
- Record the notified body's assessment of the validity of the clinical evaluation and its steps
- Record the notified body's conclusions on the clinical evaluation, documenting each step in the decision making process as per Section A12.2.1.

A12.2.3. Clinical data from an equivalent device and other products

a. Equivalent devices

The notified body should clearly document its assessment of clinical data presented from an equivalent device as part of a clinical evaluation. This should critically review and conclude on the equivalence or not of the device under assessment to the devices presented as equivalent in terms of their technical, biological and clinical characteristics. The relevance of each dataset from an equivalent device should be clearly evident and assessed by the notified body.

The notified body should also assess and document the level of access to the technical and clinical data from an Equivalent device that the manufacturer has. Relevant information may be commercially sensitive/ confidential and not available to the manufacturer. The notified body should challenge the ability of the manufacturer to access information that are relevant to the demonstration of equivalence. Demonstration of equivalence might be difficult or impossible in case of limited access to the technical documentation of the devices.

b. Other products

For hazard identification and when assessing the benefit/risk profile of the device, the notified body should consider current knowledge/ the state of the art.

The notified body should assess the appropriateness of the use of data from benchmark devices, other devices, and medical alternatives.

A12.3. Evaluation as part of quality system related procedures²³

A12.3.1. Review of the manufacturer's procedures

The notified body shall, as part of the review of the manufacturer's quality system, assess the establishment, maintenance and application of the manufacturer's documented procedures for the evaluation of clinical data. This should cover:

- a. the proper assignment of responsibilities to suitably qualified persons involved in the clinical evaluation (e.g. clinical evaluator(s), information retrieval expert(s), expert(s) in clinical research);
- b. the integration of clinical evaluation into the quality system as a continuous process, to be specifically inter-related to, and informed by, pre clinical evaluation and risk management;
- c. standard operating procedures to assure proper planning, conduct, evaluation, control and documentation planning of the clinical evaluation, identification of clinical data (previous section), literature searching (previous section), collection of clinical experience (previous section), clinical investigation (previous section and EN ISO 14155), appraisal of clinical data (previous section), analysis of clinical data (previous section), concluding, reporting (previous section) and update of clinical evaluation, procedures, reporting and updating based on data from the PMS system and from PMCF (MEDDEV 2.12/2 rev.2);
- d. document control as part of overall documentation of procedures, reporting, qualifications and technical documentation/design dossier(s);
- e. identification and evaluation of undesirable side-effects and of clinical performance(s). This involves identification of known or reasonably foreseeable hazards and verification of unfavourable and favourable outcome(s), qualification of their severity/magnitude and of their probability of occurrence. (It is part of the manufacturer's documented risk analysis based on both favourable and unfavourable data identified as relevant in order to give a balanced view).

A12.3.2. Review of the technical documentation of representative samples

The notified body is required to assess the technical documentation for class IIa and class IIb devices on a representative basis. The clinical evaluation report should be assessed by the notified body for at least one representative sample for each device subcategory for class IIa devices and at least one representative sample for each generic device group for class IIb devices. Further representative samples have to be assessed as part of the annual surveillance assessment cycle.

Regarding the choice of representative sample(s) the notified body will consider the novelty of the technology, similarities in design, technology, manufacturing and sterilisation methods, the intended purpose, and the results of previous relevant assessments. Assessment of representative samples includes assessment of the clinical evaluation report and available clinical data in accordance with the review procedure in this document rather than solely confirming that the manufacturer has a clinical evaluation procedure in place or that the clinical evaluation report is available.

The criteria for the technical documentation assessment on a representative basis outlined in NBOG BPG 2009-4 should be applied.

²³ According to Article 11 MDD (Annex II.3 MDD, or Annex III MDD coupled with Annex IV, V or VI), and Article 9 AIMDD.

When performing the assessment on samples of a manufacturer's clinical evaluation, the notified body will follow the steps indicated in previous sections of this document.

A clinical evaluation assessment report should be completed and available for each device sampled and assessed.

A12.4. Notified body specific procedures and expertise

A notified body should have formal procedures in place controlled by their quality system relating to the assessment of clinical evaluation reports and associated data provided by medical device manufacturers. These procedures should also cover the review of updates to the clinical evaluation report during their scheduled surveillance activities and at the time of changes to or extensions of EC design-examination/EC type-examination certificates.

Notified bodies should establish and implement internal policies and procedures for the assessment of clinical evaluation reports and associated data in order to:

- a. Ensure that suitable resources, especially clinical competence necessary for such assessment, are available within²⁴ the notified body to conduct and manage assessments of clinical evaluations for the notified body, normally a qualified medical doctor.

Such expertise should be sufficient to conduct a complete review of the clinical data and clinical evaluation presented for a particular device, to identify and estimate the risks and benefits associated with the use of the medical devices and to identify what, if any, specific clinical expertise is required for the full assessment of the device.

The assessment team should be able to assess a risk analysis, the risk management strategy performed by the manufacturer, and the scientific validity of clinical investigations and publications.

The assessment team should have sufficient expertise in the device technology as the associated medical procedures.

Such an assessment requires input from a qualified medical practitioner (for example physician, dentist, nurse, etc.), as appropriate for the particular device, who has clinical experience in using the device or similar devices, the pathology of the condition being treated, the usual treatment, other medical alternatives, etc.

The notified body clinical assessor may work with external clinical experts. The notified body clinical assessor should ensure that any experts are appropriately aware of the relevant legislation, guidance and standards and to identify specific aspects of the clinical data evaluation for their specific review.

Notified bodies should have robust procedures around the recruitment, selection, training, conflict of interest and interaction with external clinical experts including clear procedures around how the expert opinion is documented and integrated with the notified body assessment and considered as part of the overall certificate decision.

When examining the results of clinical investigations, the assessment team shall have knowledge in planning, conduct and interpretation of clinical investigations. All assessors should be appropriately trained and qualified.

²⁴ Annex XI.3 of Directive 93/42/EEC. This presupposes the availability of sufficient scientific staff within the organisation who possess experience and knowledge sufficient to assess the medical functionality and performance of devices for which it has been notified, having regard to the requirements of this Directive and, in particular, those set out in Annex I.

Particular attention should be drawn to training of external experts on the conformity assessment procedure(s), relevant guidance, standards and the context of the assessment they are providing. The notified body should be responsible for reviewing the opinion of these experts, taking account of their level of knowledge of the provisions of the Directives.

The opinion of an external clinical expert may form part of the assessment conducted by the notified body. The opinion and conclusions of the notified body, in part based on this external opinion, should be clearly documented.

The impartiality and the potential for conflict of interest of an external expert reviewer should be assessed and documented by the notified body.

- b. Review the clinical evaluation report and clinical data provided by the manufacturer. The notified body should verify the validity of key statements made in the clinical evaluation report. The notified body should consider
- statements based on published literature using the full text version of publications;
 - statements based on clinical data generated from PMS systems in particular PMCF and source verification of such data;
 - statements regarding equivalence to other devices using the original full text version of pre-market study reports assessing parameters of interest.
 - statements regarding results of own clinical investigations of the manufacturer using the original full text version of the clinical investigation plan and the clinical investigation report.

The review of the notified body should consider the scientific validity of the clinical data set presented as part of the clinical evaluation and decide as to whether it provides evidence that the clinical benefit outweighs all associated risks.

The data presented by the manufacturer should be scientifically robust and well presented, it should be complete and clear in its reasoning and should be of sufficient quality and validity to demonstrate the conclusions which are being drawn.

All clinical data relevant to the device in question, both favourable and unfavourable, should be considered, appraised and assessed by the manufacturer and likewise by the notified body. An absence of unfavourable data relating to a medical device should be carefully examined.

Clinical evaluation reports which are based on incomplete, unclear or uncertain datasets should not be accepted.

Clinical Evaluation reports which are based on incomplete clinical investigations or clinical investigations which were halted or terminated earlier than their intended duration should be carefully examined and a robust justification for halting or termination should be sought. The original endpoints, objectives and statistical basis for the manufacturer's clinical investigation are unlikely to remain valid in circumstances when an investigation is completed prior to its original planned duration and so it is unlikely that scientific conclusions can be drawn.

- c. Document the opinion with rationale of all experts involved.
- d. Document the result of their assessment. This is achieved through a specific clinical evaluation assessment report which may be part of, or may be referenced, in the overall audit report, design / type examination report (as per A12.2.2 of this document) or the report on the assessment of representative samples' documentation.
- e. Preserve confidentiality of the information and data received from the manufacturer, especially within the terms for contracting external experts.

- f. Clearly identify how data from PMS conducted by manufacturers, vigilance and market surveillance information from competent authorities, PMCF data, and data from other relevant sources (e.g. clinical literature) is identified and reviewed by the notified body. This should clearly describe how, when and what criteria are used by the notified body to judge when a re-assessment of the benefit/risk profile of a particular device is deemed necessary.