

1 EINLEITUNG

Im Sinne von

- Abschnitt 6a des Anhangs I der Richtlinie 93/42/EWG (geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG) und
- Abschnitt 5a von Anhang 1 der Richtlinie 90/385/EWG (geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG),

muss der Nachweis der Konformität mit den Grundlegenden Anforderungen für ein Medizinprodukt eine klinische Bewertung umfassen, die gemäß Anhang X der Richtlinie 93/42/EWG oder gemäß Anhang 7 der Richtlinie 90/385/EWG durchgeführt wird.

Dieses Dokument fördert einen gemeinsamen Ansatz für die klinische Bewertung von Medizinprodukten, die unter die Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG fallen. Es betrifft nicht die In-vitro-Diagnostika.

Die Tiefe und der Umfang der klinischen Bewertungen sollten flexibel und der Art, der Zweckbestimmung und den Risiken des betreffenden Produkts angemessen sein. Daher sollen mit diesem Leitfaden keine produktspezifischen Anforderungen gestellt werden.

In diesem Dokument werden die Begriffe "müssen", "sollen" und "müssen" verwendet, wo diese Begriffe in den Richtlinien vorkommen. In anderen Fällen wird der Begriff "sollte" verwendet.

2 GELTUNGSBEREICH

Dieser Leitfaden ist nicht rechtsverbindlich; nur der Wortlaut der Richtlinien ist rechtsverbindlich. Es wird anerkannt, dass unter bestimmten Umständen, z. B. infolge wissenschaftlicher Entwicklungen, ein alternativer Ansatz möglich oder angemessen sein kann, um die rechtlichen Anforderungen zu erfüllen.

Dank der Beteiligung interessierter Kreise und von Sachverständigen der zuständigen nationalen Behörden ist jedoch davon auszugehen, dass dieser Leitfaden in den Mitgliedstaaten befolgt wird, wodurch eine einheitliche Anwendung der einschlägigen Bestimmungen der EU-Richtlinien und gemeinsame Praktiken unterstützt werden.

In bestimmten Fragen, die in den Richtlinien nicht behandelt werden, können die nationalen Rechtsvorschriften von diesem Leitfaden abweichen.

Dieser Leitfaden wird regelmäßig entsprechend der Entwicklung der Rechtsvorschriften aktualisiert. Es sollte immer die neueste Version des Leitfadens verwendet werden. Diese Version ist eine vollständige Überarbeitung der vorherigen Texte.

Die Gesetzgebung für Medizinprodukte in Europa wird derzeit grundlegend überarbeitet. Es wird eine neue Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Medizinprodukte veröffentlicht werden, die zu Änderungen wichtiger Konzepte oder Definitionen im Zusammenhang mit der klinischen Bewertung führen kann. Es ist wahrscheinlich, dass Teile dieses Dokuments oder das gesamte Dokument überarbeitet werden. Einige Inhalte (z. B. über benannte Stellen) werden wahrscheinlich entfernt und in andere Dokumentenserien integriert.

3 REFERENZEN

Europäische Gesetzgebung:

- Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 über aktive implantierbare medizinische Geräte
- Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte
- Verordnung 722/2012 der Kommission vom 8. August 2012 über aktive implantierbare medizinische Geräte und Medizinprodukte, die unter Verwendung von Gewebe tierischen Ursprungs hergestellt werden
- Durchführungsverordnung 920/2013 der Kommission vom 24. September 2013 über die Benennung und die Überwachung der benannten Stellen gemäß der Richtlinie 90/385/EWG des Rates über aktive implantierbare Medizinprodukte und der Richtlinie 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte

Harmonisierte und internationale Normen:

- EN ISO 14155:2011 Klinische Prüfung von Medizinprodukten am Menschen - Gute klinische Praxis
- EN ISO 14971:2012 Medizinprodukte - Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte

Europäische Leitliniendokumente:

- MEDDEV 2.12/1 Leitlinien für ein Vigilanzsystem für Medizinprodukte
- MEDDEV 2.12/2 Leitlinien für klinische Nachbeobachtungsstudien nach dem Inverkehrbringen: ein Leitfaden für Hersteller und benannte Stelle
- MEDDEV 2.4/1 Klassifizierung von Medizinprodukten

- MEDDEV 2.7/2 Leitfaden für die zuständigen Behörden für die Validierung/Bewertung eines Antrags auf klinische Prüfung gemäß den Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EG
- Handbuch zur Abgrenzung und Klassifizierung im gemeinschaftlichen Rechtsrahmen für Medizinprodukte
- NBOG BPG 2006-1 Änderung der benannten Stelle
- NBOG BPG 2009-1 Leitfaden zur Prüfung von Auslegungsdossiers und zum Inhalt von Berichten
- NBOG BPG 2009-4 Leitfaden zu den Aufgaben der benannten Stelle bei der Bewertung der technischen Dokumentation auf repräsentativer Basis
- NBOG BPG 2010-2 Leitfaden zum Inhalt des Auditberichts
- NBOG BPG 2014-1 Erneuerung von EG-Entwurfsprüfungs- und Baumusterprüfbescheinigungen: Konformitätsbewertungsverfahren und allgemeine Regeln
- NBOG BPG 2014-2 Leitfaden zu den Informationen, die das Personal der benannten Stelle für Medizinprodukte die an Konformitätsbewertungstätigkeiten beteiligt sind
- NBOG BPG 2014-3 Leitfaden für Hersteller und benannte Stellen zur Meldung von Design- und Änderungen des Qualitätssicherungssystems

Andere Leitliniendokumente:

- GHTF SG5 N1R7:2007: Klinische Evidenz - Wichtige Definitionen und Konzepte
- GHTF SG5 N2R8:2007: Klinische Bewertung
- GHTF SG5 N41R9:2005: Grundlegende Prinzipien der Sicherheit und Leistung

Diese Liste enthält Dokumente, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses MEDDEV-Dokuments verfügbar waren. Unter Normen und Rechtstexten sollten generell die neuesten Versionen verwendet werden.

4 DEFINITIONEN

Unerwünschtes Ereignis (Adverse event): jedes unerwünschte medizinische Ereignis, jede unbeabsichtigte Krankheit oder Verletzung oder jedes unerwünschte klinische Zeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds) bei Probanden, Anwendern oder anderen Personen, unabhängig davon, ob es mit dem Prüfprodukt in Verbindung steht oder nicht.

ANMERKUNG 1: Dies schließt Ereignisse im Zusammenhang mit dem Prüfprodukt oder dem Komparator ein.

ANMERKUNG 2: Dies schließt Ereignisse im Zusammenhang mit den beteiligten Verfahren ein.

ANMERKUNG 3: Bei Anwendern oder anderen Personen beschränkt sich dies auf Ereignisse im Zusammenhang mit dem zu prüfenden Medizinprodukt.

[EN ISO 14155:2011]

Verzerrung (Bias): Eine Verzerrung ist eine systematische Abweichung einer Ergebnismessung von ihrem wahren Wert, die entweder zu einer Sie kann beispielsweise aus der Art und Weise resultieren Art und Weise, wie Patienten einer Behandlung zugewiesen werden, wie die Behandlungsergebnisse gemessen und Interpretation der Behandlungsergebnisse und der Art und Weise, wie Daten aufgezeichnet und berichtet werden. [Angepasst von GHTF SG5/N2R8:2007]

Klinische Daten (Clinical data): Sicherheits- und/oder Leistungsinformationen, die sich aus der klinischen Anwendung eines Produkts ergeben. Die klinischen Daten stammen aus:

- klinische Prüfung(en) des betreffenden Produkts; oder
- klinischen Prüfungen oder anderen in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlichten Studien über ein ähnliches Produkt, für das deren Gleichwertigkeit mit dem betreffenden Produkt nachgewiesen werden kann, oder
- veröffentlichte und/oder unveröffentlichte Berichte über sonstige klinische Erfahrungen mit dem betreffenden Produkt oder einem ähnlichen Produkt, für das die Gleichwertigkeit mit dem betreffenden Produkt nachgewiesen werden kann.

[abgeleitet von Artikel 1.2.k MDD und Art. 1.2.k AIMDD]

Klinische Bewertung (Clinical evaluation): ein methodisch fundiertes, fortlaufendes Verfahren zur Sammlung, Bewertung und Analyse klinischer Daten zu einem Medizinprodukt und zur Beurteilung, ob ausreichende klinische Nachweise vorliegen, um die Einhaltung der einschlägigen grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen bei Verwendung des Produkts gemäß der Gebrauchsanweisung des Herstellers zu bestätigen.

Anmerkung: In Ausnahmefällen, in denen eine Gebrauchsanweisung nicht erforderlich ist, werden die Erhebung, Analyse und Bewertung unter Berücksichtigung allgemein anerkannter Anwendungsmodalitäten durchgeführt.

Klinischer Nachweis (Clinical evidence): die klinischen Daten und der Bericht über die klinische Bewertung eines Medizinprodukts Produkt. (GHTF SG5/N2R8:2007)

Klinische Prüfung (Clinical investigation): systematische Untersuchung an einem oder mehreren Probanden, die durchgeführt wird, um die Sicherheit oder Leistung eines Medizinprodukts zu bewerten.

Anmerkung: "klinischer Versuch" oder "klinische Studie" sind synonym mit "klinischer Prüfung".
[EN ISO 14155:2011]

Klinischer Prüfplan (Clinical investigation plan): Dokument, das die Begründung, die Ziele, das Design und die vorgeschlagene Analyse, Methodik, Überwachung, Durchführung und Aufzeichnung der klinischen Prüfung enthält. [EN ISO 14155:2011]

Klinische Leistung (Clinical performance): das Verhalten eines Medizinprodukts oder die Reaktion der Testperson(en) auf dieses Medizinprodukt Medizinprodukts in Bezug auf seine Zweckbestimmung bei korrekter Anwendung an geeigneten Probanden. [EN ISO 14155:2011]

Produktregister (Device registry): ein organisiertes System, das Beobachtungsstudienmethoden anwendet, um definierte klinische Daten unter normalen Anwendungsbedingungen zu einem oder mehreren Produkten zu sammeln, um bestimmte Ergebnisse für eine durch eine bestimmte Krankheit, einen bestimmten Zustand oder eine bestimmte Exposition definierte Population zu bewerten, und das vorgegebenen wissenschaftlichen, klinischen oder politischen Zwecken dient.

Hinweis: Der Begriff "Produktregister" ist nicht zu verwechseln mit dem Konzept der Produktregistrierung und Auflistung.

[MEDDEV 2.12/2 rev2]

Klinische Sicherheit (Clinical safety): Freiheit von unannehmbaren klinischen Risiken bei Verwendung des Produkts gemäß der der Gebrauchsanweisung des Herstellers. [MEDDEV 2.7/2 rev. 2]

Anmerkung: In Ausnahmefällen, in denen eine Gebrauchsanweisung nicht erforderlich ist, werden die Erhebung, Analyse und Bewertung Bewertung unter Berücksichtigung der allgemein anerkannten Anwendungsmodalitäten durchgeführt.

Klinische Anwendung (Clinical use): Anwendung eines Medizinprodukts in oder an lebenden Menschen.

Anmerkung: Umfasst auch die Verwendung eines Medizinprodukts ohne direkten Patientenkontakt.

Gleichwertiges Produkt (Equivalent device): ein Produkt, für das die Gleichwertigkeit mit dem fraglichen Produkt nachgewiesen werden kann.

[Abgeleitet aus Art. 1.2.k MDD]

Durchführbarkeitsstudie (Feasibility study): eine klinische Untersuchung, die in der Regel dazu dient, erste Informationen über ein Medizinprodukt über ein Medizinprodukt (in einem

frühen Stadium der Produktauslegung), um die weiteren Schritte der Produktentwicklung angemessen zu planen Produktentwicklung zu planen, einschließlich des Bedarfs an Auslegungsänderungen oder Parametern für eine Zulassungsstudie. [MEDDEV 2.7/2 Revision 2]

Harmonisierte Normen (Harmonised standards): Normen, deren Fundstellen im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften veröffentlicht wurden. der Europäischen Gemeinschaften veröffentlicht wurden. [Abgeleitet aus Artikel 5 der Richtlinie 90/385/EWG und Artikel 5 der Richtlinie 93/42/EWG]

Gefahr (Hazard): potenzielle Schadensquelle. [EN ISO 14971:2012]

Gefahr aufgrund von Stoffen und Technologien (Hazard due to substances and technologies): Für die Zwecke dieses MEDDEV-Dokuments ist eine Gefahr, die von Produkten ausgeht, die bestimmte Eigenschaften aufweisen.

Anmerkung: Dies schließt Produkte ein, die die gleichen Materialien und Stoffe enthalten, Materialkombinationen enthalten, die gleichen Technologien verwenden, einen ähnlichen Abrieb erzeugen, mit der gleichen Art von chirurgischem Vorgehen verwendet werden, die gleichen Herstellungsverfahren oder Verunreinigungen aufweisen oder andere Merkmale gemeinsam haben.

Zwischenfall (Incident): jede Funktionsstörung oder Verschlechterung der Merkmale und/oder der Leistung eines Produkts sowie jede Unzulänglichkeit in der Kennzeichnung oder in der Gebrauchsanweisung, die direkt oder indirekt zum Tod eines Patienten, eines Anwenders oder einer anderen Person oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung ihres Gesundheitszustands führen könnte. [MEDDEV 2.12/rev 8]

Vom Hersteller geliefertes Informationsmaterial (Information materials supplied by the manufacturer): Für die Zwecke dieses Dokuments sind dies die Kennzeichnung, die Gebrauchsanweisung und das Werbematerial des Herstellers für das Produkt, das bewertet wird.

[Abgeleitet von MDD Art. 1.2.g, MDD Anhang I Abschnitt 13, AIMDD Art. 1.2.f, AIMDD Anhang I Abschnitte 14 und 15]

Zweckbestimmung (Intended purpose): die Verwendung, für die das Produkt nach den Angaben des Herstellers auf dem die Angaben des Herstellers auf der Etikettierung, in der Gebrauchsanweisung und/oder im Werbematerial.

[MDD Art. 1.2.g, AIMDD Art. 1.2.f]

Prüfer (Investigator): einzelnes Mitglied des Prüfungsteams, das vom Hauptprüfer einer Prüfstelle benannt und beaufsichtigt wird Hauptprüfer in einer Prüfstelle benanntes und beaufsichtigtes Mitglied des Prüfungsteams, das kritische, die klinische Prüfung betreffende Verfahren

durchzuführen oder wichtige Entscheidungen im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung zu treffen. (EN ISO 14155:2011)

PMCF-Plan: die dokumentierten, proaktiven, organisierten Methoden und Verfahren, die vom Hersteller zur Erhebung klinischer Daten auf der Grundlage der Verwendung eines CE-gemarkten Produkts, das einem bestimmten Auslegungsdossier entspricht, oder auf der Grundlage der Verwendung einer Gruppe von Medizinprodukten, die derselben Unterkategorie oder generischen Produktgruppe gemäß der Richtlinie 93/42/EWG angehören, festgelegt wurden. Ziel ist es, die klinische Leistung und Sicherheit während der erwarteten Lebensdauer des Medizinprodukts zu bestätigen, die Akzeptanz der ermittelten Risiken zu gewährleisten und neu auftretende Risiken auf der Grundlage von Fakten zu erkennen. (MEDDEV 2.12/2 rev.2)

PMCF-Studie (PMCF-Study): eine Studie, die nach der CE-Kennzeichnung eines Produkts durchgeführt wird und der Beantwortung spezifischer Fragen im Zusammenhang mit der klinischen Sicherheit oder Leistung (d. h. Restrisiken) eines Produkts dient, wenn es entsprechend seiner genehmigten Kennzeichnung verwendet wird. [MEDDEV 2.12/2 rev.2]

Risiko (Risk): Kombination aus der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens und der Schwere dieses Schadens. [EN ISO 14971:2012]

Risikomanagement (Risk management): systematische Anwendung von Managementstrategien, -verfahren und -praktiken auf die Aufgaben der Analyse, Bewertung, Steuerung und Überwachung von Risiken. [EN ISO 14971:2012]

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: unerwünschtes Ereignis, das

- a) zum Tod geführt hat,
- b) zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands des Probanden führte, die entweder zu
 - 1) einer lebensbedrohlichen Erkrankung oder Verletzung oder
 - 2) einer dauerhaften Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder einer Körperfunktion, oder
 - 3) einen stationären oder längeren Krankenhausaufenthalt, oder
 - 4) ein medizinischer oder chirurgischer Eingriff zur Verhinderung einer lebensbedrohlichen Erkrankung oder Verletzung oder einer dauerhaften Beeinträchtigung
- c) Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder einer Körperfunktion,
- d) zu fötaler Notlage, fötalem Tod oder einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler geführt hat.

HINWEIS: Ein geplanter Krankenhausaufenthalt aufgrund einer bereits bestehenden Erkrankung oder eines Verfahrens, das im Rahmen des CIP [Klinischer Prüfplan], ohne dass sich der Gesundheitszustand ernsthaft verschlechtert, gilt nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. [EN ISO 14155:2011]

Ausreichender klinischer Nachweis (Sufficient clinical evidence): Menge und Qualität des klinischen Nachweises, um die wissenschaftliche Gültigkeit der Schlussfolgerungen zu gewährleisten.

5 ABKÜRZUNGEN

AIMDD: Richtlinie über aktive implantierbare medizinische Geräte (Richtlinie 90/385/EWG des Rates, geändert durch Richtlinie 2007/47/EG)

CEAR: Bericht über die Bewertung der klinischen Bewertung

CER: Bericht über die klinische Bewertung

ER: Grundlegende Anforderung

IFU: Gebrauchsanweisung

MDD: Medizinprodukterichtlinie (Richtlinie 93/42/EWG des Rates, geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG)

PMS: Post Market Surveillance (Überwachung nach dem Inverkehrbringen)

PMCF: Klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen

6 ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE DER KLINISCHEN BEWERTUNG

6.1 *Was ist eine klinische Bewertung?*

Die klinische Bewertung ist ein methodisch fundiertes, fortlaufendes Verfahren zur Sammlung, Bewertung und Analyse klinischen Daten zu einem Medizinprodukt zu sammeln und zu analysieren und zu untersuchen, ob ausreichende um die Einhaltung der einschlägigen grundlegenden Anforderungen an Sicherheit und Leistung zu bestätigen bei Verwendung des Produkts gemäß der Gebrauchsanweisung des Herstellers.

In Ausnahmefällen, in denen eine Gebrauchsanweisung nicht erforderlich ist, werden die Erhebung, Bewertung und Analyse unter Berücksichtigung der allgemein anerkannten Anwendungsmodalitäten durchgeführt.

Die Anforderungen an die klinische Bewertung gelten für alle Klassen von Medizinprodukten. Die Bewertung sollte dem zu bewertenden Produkt, seinen spezifischen Eigenschaften und seiner Zweckbestimmung.

Nutzen und Risiken sollten spezifiziert werden, z. B. hinsichtlich ihrer Art, Wahrscheinlichkeit, ihres Ausmaßes, ihrer Dauer und Häufigkeit. Kernpunkte sind die korrekte Bestimmung des Nutzen-Risiko-Profiles in den vorgesehenen Zielgruppen und medizinischen Zielgruppen und medizinischen Indikationen sowie der Nachweis der Annehmbarkeit dieses Profils auf der Grundlage des aktuellen Wissensstandes/des Standes der Technik in den betreffenden medizinischen Bereichen.

Die klinische Bewertung liegt in der Verantwortung des Herstellers, und der Bericht über die klinische Bewertung ist ein Bestandteil der technischen Dokumentation eines Medizinprodukts.

Für die Einhaltung der europäischen Medizinprodukterichtlinien,

- betrifft die klinische Bewertung die folgenden Grundlegenden Anforderungen:
 - Anhang 1 Abschnitte 1, 2, 5 der AIMDD (für aktive implantierbare Medizinprodukte), oder
 - Anhang I Abschnitte 1, 3, 6 der MDD (für Medizinprodukte);
siehe Anhang A7 (Analyse der klinischen Daten - Einhaltung der spezifischen Grundlegenden Anforderungen);
- Die Bewertung muss nach definierten und methodisch einwandfreien Verfahren erfolgen, wie in Anhang 7 der AIMDD (für Medizinprodukte) beschrieben:
 - Anhang 7 der AIMDD (für aktive implantierbare Medizinprodukte), oder
 - Anhang X der MDD (für Medizinprodukte);

Von einer Konformität mit den Grundlegenden Anforderungen kann nur ausgegangen werden, wenn die folgenden Punkte aufeinander abgestimmt sind:

- das vom Hersteller gelieferte Informationsmaterial (die Kennzeichnung, die Gebrauchsanweisung Gebrauchsanweisung, verfügbares Werbematerial, einschließlich der vom Hersteller vorgesehenen Begleitdokumente) des Herstellers)
- die klinische Bewertung (die für die klinische Bewertung verwendete Gerätebeschreibung, sonstige Inhalte des Berichts über die klinische Bewertung)
- die verfügbaren klinischen Daten (z. B. Ergebnisse von klinischen Prüfungen, Veröffentlichungen, PMS Studien, usw.).

Die Bewerter sollten sich insbesondere damit befassen, ob die folgenden Punkte hinreichend belegt sind durch ausreichende klinische Nachweise:

- der in den vom Hersteller bereitgestellten Informationsmaterialien beschriebene Verwendungszweck (einschließlich aller medizinischen Indikationen);
- die klinische Leistung und der Nutzen, die in den vom Hersteller bereitgestellten Informationsmaterialien Hersteller beschriebenen klinischen Leistungen und Vorteile (einschließlich z. B. aller Angaben zur Produktleistung und Sicherheit);
- die in den Informationsunterlagen des Herstellers beschriebenen Maßnahmen zur Risikovermeidung und Risikominderung Maßnahmen zur Risikovermeidung und -minderung, die in den vom Hersteller bereitgestellten Informationsmaterialien beschrieben sind (einschließlich z. B. der Angabe der Restrisiken), Kontraindikationen, Vorsichtsmaßnahmen, Warnhinweise, Anweisungen für den Umgang mit vorhersehbaren unerwünschten Situationen);
- die Verwendbarkeit des Produkts für die vorgesehenen Anwender und die Eignung der Informationsmaterialien, die der Hersteller für die vorgesehenen Anwender bereitstellt (einschließlich, falls zutreffend, für Laien oder behinderte Personen);
- Anleitungen für bestimmte Bevölkerungsgruppen (einschließlich z. B. Schwangere, pädiatrische Bevölkerungsgruppen).

6.2 Wann wird die klinische Bewertung durchgeführt und warum ist sie wichtig?

Die klinische Bewertung wird während des gesamten Lebenszyklus eines Medizinprodukts als kontinuierlicher Prozess durchgeführt.

In der Regel wird sie erstmals während der Entwicklung eines Medizinprodukts durchgeführt, um Daten zu ermitteln, die für den Marktzugang benötigt werden. Die klinische Bewertung ist obligatorisch für die erste CE-Kennzeichnung und muss danach aktiv aktualisiert werden.

Die klinische Bewertung ist notwendig und wichtig, weil sie gewährleistet, dass die Bewertung der Sicherheit und Leistung des Produkts während der gesamten Lebensdauer des Medizinprodukts auf ausreichenden klinischen Nachweisen beruht. Lebenszeit des Medizinprodukts auf dem Markt ist. Dieser laufende Prozess ermöglicht es den Herstellern, den benannten Stellen und den zuständigen Behörden ausreichende klinische Nachweise für den Nachweis der Konformität des Produkts mit den Grundlegenden Anforderungen während seiner gesamten Lebensdauer (z. B. für die CE-Kennzeichnung), Erfüllung der Anforderungen an die Überwachung nach dem Inverkehrbringen und die Berichterstattung oder während der Überwachungsverfahren).

6.2.1 Klinische Bewertung bei der Entwicklung eines Medizinprodukts

Forschung und Entwicklung vor dem Inverkehrbringen werden durch klinische Bewertungen und Risikomanagement gesteuert. In der Regel führen die Hersteller klinische Bewertungen durch, um

- die Anforderungen an die klinische Sicherheit und die klinische Leistung des Produkts zu definieren;
- im Falle einer möglichen Gleichwertigkeit mit einem bestehenden Produkt zu prüfen, ob klinische Daten vorliegen vorhanden sind und die Gleichwertigkeit festgestellt wird; weitere Informationen finden Sie in Anhang A1 (Nachweis der Gleichwertigkeit);
- eine Lückenanalyse durchzuführen und festzulegen, welche Daten mit dem zu bewertenden Produkt noch generiert werden müssen, ob klinische Prüfungen erforderlich sind und wenn ja, das Studiendesign festzulegen; weitere Informationen siehe Abschnitt 10 (Analyse der klinischen Daten) und Anhang A2 (Wann sollten zusätzliche klinische Prüfungen durchgeführt werden?).

Da die anfängliche klinische Bewertung die Fragen festlegt, die durch eine klinische Prüfung beantwortet werden sollen, sollte der Prozess der klinischen Bewertung im Allgemeinen vor jeder klinischen Prüfung beginnen¹.

6.2.2 Klinische Bewertung für die erste CE-Kennzeichnung

Die klinische Bewertung muss für das Konformitätsbewertungsverfahren durchgeführt werden, das zur der CE-Kennzeichnung und dem Inverkehrbringen eines Medizinprodukts. Der Zweck ist:

- zu dokumentieren, dass ausreichende klinische Nachweise vorhanden sind, um die Konformität mit den Grundlegende Anforderungen an die klinische Leistung und die klinische Sicherheit;
- Aspekte zu identifizieren, die während der Überwachung nach dem Inverkehrbringen systematisch behandelt werden müssen (PMS), z. B. in klinischen Nachbeobachtungsstudien (PMCF-Studien), die gemäß den Richtlinien für Medizinprodukte vorgeschrieben sind. Typischerweise umfassen diese Aspekte die Abschätzung von Restrisiken und Unsicherheiten oder offenen Fragen (z. B. seltene Komplikationen, Ungewissheit über Langzeitleistung, Sicherheit bei weit verbreiteter Anwendung).

¹ Einschließlich der Planung von klinischen Prüfungen und der Erstellung von Dokumenten, wie in der Norm EN ISO 14155 beschrieben

6.2.3 Aktualisierung der klinischen Bewertung

a. Häufigkeit der Aktualisierungen

Der Hersteller sollte die Häufigkeit, mit der die klinische Bewertung aktiv aktualisiert werden muss, festlegen und begründen. aktiv aktualisiert werden soll.

Dabei sollte der Hersteller in der Regel Folgendes berücksichtigen:

- ob das Produkt signifikante Risiken birgt
- (z. B. aufgrund von Auslegung, Materialien, Komponenten, Invasivität, klinischen Verfahren, risikoreichen
- anatomische Stellen, risikoreiche Zielgruppen (z. B. Kinder, ältere Menschen), Schwere der
- Schweregrad der Krankheit/Behandlungsherausforderungen).
- ob das Produkt gut etabliert ist, unter Berücksichtigung von:
 - Innovation;
 - relevante Änderungen in den klinischen Wissenschaften, den Materialwissenschaften oder anderen Wissenschaften im Zusammenhang mit dem das zu bewertende Produkt;
 - den derzeitigen Grad des Vertrauens in die Bewertung der klinischen Leistung und der klinischen Sicherheit des Produkts; der Hersteller sollte Folgendes berücksichtigen die verfügbaren Daten aus klinischen Prüfungen, PMCF-Studien, Registern oder anderen systematischen Studien (einschließlich der Anzahl der verwendeten Produkte, wenn diese Verwendung repräsentativ für die Verwendung auf dem Markt, die bisherigen Ergebnisse);
 - die Gesamtzahl der bisher auf dem Markt verwendeten Produkte und die erwarteten Melderaten im Rahmen des Vigilanzsystems.
- ob es mittel- oder langfristig Risiken und Unsicherheiten oder offene Fragen gibt, die die Häufigkeit der Aktualisierungen beeinflussen würden.
- Designänderungen oder Änderungen der Herstellungsverfahren (falls vorhanden).

Die klinische Bewertung wird aktiv aktualisiert:

- wenn der Hersteller neue Informationen von PMS erhält, die eine Änderung der aktuellen Bewertung bewirken könnten der aktuellen Bewertung;
- wenn keine solchen Informationen eingehen, dann
 - mindestens jährlich, wenn das Produkt erhebliche Risiken birgt oder noch nicht gut etabliert ist, oder

- alle 2 bis 5 Jahre, wenn von dem Produkt keine signifikanten Risiken zu erwarten sind und es sich gut bewährt hat; eine entsprechende Begründung sollte vorgelegt werden.

Wenn die Einbeziehung der benannten Stellen erforderlich ist, werden die Aktualisierungen in der Regel mit der benannten Stelle koordiniert. In der Regel werden sie mit dem Zeitplan für Überwachungsaudits und die Erneuerung der Bescheinigungen abgestimmt.

b. Allgemeine Überlegungen zur Aktualisierung der klinischen Bewertung

Die Hersteller sind verpflichtet, ein PMS-System einzuführen und aufrechtzuerhalten, dass routinemäßig die klinische Leistung und klinische Sicherheit des Produkts als Teil ihres Qualitätsmanagementsystems². Umfang und Art eines solchen PMS sollten dem Produkt und seiner Zweckbestimmung angemessen sein.

Das PMS generiert regelmäßig neue Daten (z. B. Sicherheitsberichte, Ergebnisse aus der veröffentlichten Literatur, Registern, PMCF-Studien und anderen Daten über die Verwendung des Produkts). Diese Daten müssen ausgewertet werden Informationen ausgewertet werden, die die Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles und der klinischen Leistung und der klinischen Sicherheit des Produkts zu ändern. Diese Daten müssen rechtzeitig in den rechtzeitig in den Prozess der klinischen Bewertung einfließen.

In Übereinstimmung mit den Richtlinien *müssen die klinische Bewertung und der Bericht über die klinische Bewertung aktiv mit Daten aus der Überwachung nach dem Inverkehrbringen aktualisiert werden*³.

Bei der Aktualisierung der klinischen Bewertung sollten die Bewerter überprüfen, ob

- das Nutzen-Risiko-Profil, die unerwünschten Nebenwirkungen (ob bereits bekannt oder neu aufgetreten) und die Maßnahmen zur Risikominderung noch
 - mit einem hohen Maß an Schutz der Gesundheit und Sicherheit vereinbar und nach dem derzeitigen Wissensstand/dem Stand der Technik akzeptabel sind;
 - in dem vom Hersteller des Produkts bereitgestellten Informationsmaterial korrekt behandelt werden;
 - im aktuellen PMS-Plan des Herstellers korrekt adressiert werden;
- ob bestehende Angaben noch gerechtfertigt sind;

² AIMDD-Anhänge 2, 4 und 5
MDD Anhänge II, IV, V, VI und VII

³ MDD Anhang X Buchstabe 1.1.c

- ob neue Angaben, die der Hersteller zu verwenden beabsichtigt, gerechtfertigt sind.

Die klinische Bewertung erfordert zwar Daten aus den PMS-Aktivitäten, aber sie erzeugt auch neue Informationen die in den PMS- und Risikomanagementprozess eingespeist werden müssen. Die klinische Bewertung kann daher zu Änderungen an den Risikomanagementdokumenten des Herstellers, den Gebrauchsanweisungen Gebrauchsanweisung (IFU) und PMS-Aktivitäten führen.

Kommt der Hersteller zu dem Schluss, dass keine ausreichenden klinischen Nachweise vorliegen, um die Konformität mit den Grundlegenden Anforderungen zu erklären Konformität mit den Grundlegenden Anforderungen zu erklären, muss der Hersteller:

- das Inverkehrbringen der Produkte einstellen, bis die Konformität wiederhergestellt ist, und
- die erforderlichen Korrektur- und Präventivmaßnahmen ergreifen.

6.3 *Wie wird eine klinische Bewertung durchgeführt?*

Die klinische Bewertung stützt sich auf eine umfassende Analyse der verfügbaren klinischen Daten vor und nach dem Inverkehrbringen, die für die Zweckbestimmung des betreffenden Produkts relevant sind, einschließlich der klinischen Leistungsdaten und der klinischen Sicherheitsdaten.

Die Durchführung einer klinischen Bewertung erfolgt in verschiedenen Phasen:

- Stufe 0: Festlegung des Umfangs und Planung der klinischen Bewertung (auch als Scoping und Plan für die klinische Bewertung bezeichnet).
- Phase 1: Identifizierung relevanter Daten.
- Phase 2: Beurteilung jedes einzelnen Datensatzes im Hinblick auf seine wissenschaftliche Gültigkeit, Relevanz und Gewichtung.
- Stufe 3: Analyse der Daten, wobei Schlussfolgerungen gezogen werden über
 - Übereinstimmung mit den Grundlegenden Anforderungen (einschließlich ER1, ER3, ER6) an Leistung und Sicherheit des Produkts, einschließlich seines Nutzen-Risiko-Profiles,
 - den Inhalt des vom Hersteller bereitgestellten Informationsmaterials (einschließlich des Etiketts, der Packungsbeilage des Produkts, des verfügbaren Werbematerials, einschließlich der vom Hersteller möglicherweise vorgesehenen Begleitdokumente),
 - Restrisiken und Ungewissheiten oder unbeantwortete Fragen (auch zu seltenen

- Komplikationen, langfristige Leistung, Sicherheit bei weit verbreiteter Anwendung), ob diese für die CE-Kennzeichnung akzeptabel sind und ob sie während der PMS behandelt werden müssen.
- **Phase 4: Fertigstellung des Berichts über die klinische Bewertung**
Der Bericht über die klinische Bewertung umfasst die Bewertung aller relevanten klinischen Daten, die in anderen Teilen der technischen Dokumentation dokumentiert sind oder auf die Dokumentation. Der Bericht über die klinische Bewertung und die relevanten klinischen Daten bilden den klinischen Nachweis für die Konformitätsbewertung.

Jede dieser Phasen wird in separaten Abschnitten weiter unten in diesem Dokument behandelt (siehe Abbildung unten). Im Verlauf einer klinischen Bewertung sind die Phasen oft iterativ. In der Phase der Bewertung und Analyse können neue Informationen aufgedeckt und neue Fragen aufgeworfen werden, so dass es notwendig wird, den Umfang der Bewertung zu erweitern, den Plan für die klinische Bewertung zu verfeinern und zusätzliche Daten zu beschaffen, zu bewerten und zu analysieren.

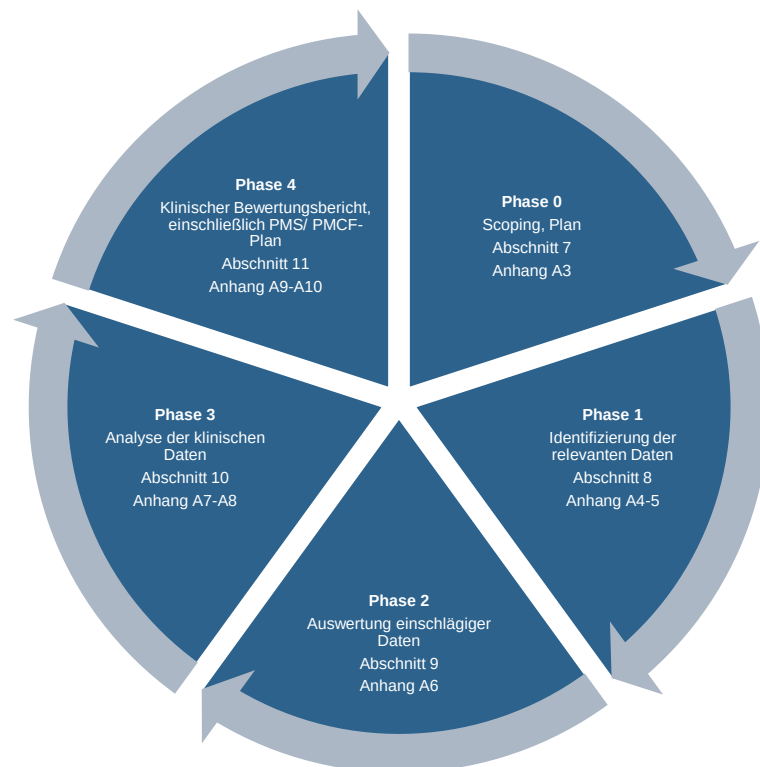


Figure: Stages of a clinical evaluation and references to sections and appendices of this document.

6.4 Wer sollte die klinische Bewertung durchführen?

Die klinische Bewertung sollte von einer entsprechend qualifizierten Person oder einem Team durchgeführt werden.

Der Hersteller sollte die folgenden Aspekte berücksichtigen:

- Der Hersteller legt Anforderungen an die Bewerter fest, die der Art des zu bewertenden Produkts und seiner klinischen Leistung und Risiken entsprechen.
- Der Hersteller sollte in der Lage sein, die Auswahl der Bewerter anhand ihrer Qualifikationen und dokumentierten Erfahrungen zu begründen und für jeden Bewerter eine Interessenerklärung vorzulegen. jeden Bewerter vorlegen.
- Generell sollten die Bewerter über Kenntnisse in folgenden Bereichen verfügen
 - Forschungsmethodik (einschließlich der Konzeption klinischer Prüfungen und Biostatistik);
 - Informationsmanagement (z. B. wissenschaftlicher Hintergrund oder bibliothekarischer Abschluss;
 - Erfahrung mit einschlägigen Datenbanken wie Embase und Medline);
 - regulatorische Anforderungen; und
 - medizinisches Schreiben (z. B. postgraduale Erfahrung in einer einschlägigen Wissenschaft oder in der Medizin; Ausbildung und Erfahrung in medizinischem Schreiben, systematischer Überprüfung und klinischer Datenauswertung).
- Im Hinblick auf das zu bewertende Produkt sollten die Bewerter außerdem über Kenntnisse verfügen über:
 - der Produkttechnologie und ihrer Anwendung;
 - Diagnose und Behandlung der Erkrankungen, die mit dem Produkt diagnostiziert oder behandelt werden sollen Diagnose und Behandlung der Erkrankungen, die mit dem Produkt diagnostiziert oder behandelt werden sollen, sowie Kenntnisse über medizinische Alternativen, Behandlungsstandards und Technologien (z. B. klinisches Fachwissen in dem betreffenden medizinischen Fachgebiet).
- Die Bewerter sollten zumindest über die folgende Ausbildung und Erfahrung auf dem betreffenden Gebiet verfügen Bereich verfügen:
 - einen Hochschulabschluss in dem betreffenden Fachgebiet und 5 Jahre dokumentierte Berufserfahrung; oder
 - 10 Jahre nachgewiesene Berufserfahrung, wenn ein Hochschulabschluss keine Voraussetzung für eine bestimmte Aufgabe ist.

Es kann Umstände geben, unter denen das Niveau der Fachkenntnisse des Bewerbers geringer oder anders ist; dies sollte dokumentiert und ordnungsgemäß begründet werden.

7 FESTLEGUNG DES UMFANGS DER KLINISCHEN BEWERTUNG (STUFE 0)

Bevor eine klinische Bewertung durchgeführt wird, sollte der Hersteller ihren Umfang auf der Grundlage der Grundlegenden Anforderungen, die aus klinischer Sicht behandelt werden müssen, sowie der Art und der Vorgeschichte des Produkts festlegen. Dies wird auch als Scoping bezeichnet.

Der Umfang dient als Grundlage für die weiteren Schritte, einschließlich der Ermittlung der relevanten Daten. Der Hersteller erstellt eine Beschreibung des zu bewertenden Produkts und einen Plan für die klinische Bewertung.

Eine klinische Bewertung muss kritisch⁴ sein. Daher muss sie sowohl günstige als auch ungünstige Daten ermitteln, bewerten und analysieren.

Je nach Phase im Lebenszyklus des Produkts sollten die Überlegungen zur Erstellung eines Plans für die klinische Bewertung unterschiedliche Aspekte umfassen. Typische Beispiele sind im Folgenden aufgeführt.

Aspekte (keine abschließende Liste)	Vor der CE-Kenn- zeich- nung	Für CE- gekenn- zeichnete Geräte
Die Gerätebeschreibung. Weitere Informationen finden Sie in Anhang A3 (Gerätebeschreibung - typische Inhalte)	X	X
Gibt es Auslegungsmerkmale des Produkts oder Indikationen oder Zielgruppen, die besondere Aufmerksamkeit erfordern? Die klinische Bewertung sollte sich auf alle Auslegungsmerkmale erstrecken, die besondere Leistungs- oder Sicherheitsbedenken aufwerfen (z. B. Vorhandensein medizinischer, menschlicher oder tierischer Bestandteile), auf die Zweckbestimmung und Anwendung	X	X

⁴ Abschnitte 1.1.1., 1.1.2, 1.1.3 MDD und AIMDD.

des Produkts (z. B. Behandlungszielgruppe und Krankheit, vorgeschlagene Warnhinweise, Kontraindikationen, Vorsichtsmaßnahmen und Anwendungsmethode) sowie auf die spezifischen Angaben des Herstellers zur klinischen Leistung und klinischen Sicherheit des Produkts.		
Informationen, die für die Bewertung der Gleichwertigkeit erforderlich sind, wenn die Gleichwertigkeit möglicherweise beansprucht werden kann.	X	
- Die Risikomanagementdokumente des Produkts, z. B. die Gefahren Identifizierungsliste, klinische Risiken, die bei der Risikoanalyse ermittelt wurden. Für den Umfang der klinischen Bewertung werden Daten aus den Risikomanagementdokumenten des Herstellers und Querverweise auf diese Dokumente benötigt. Es wird erwartet, dass die Risikomanagementdokumente die mit dem Produkt verbundenen Risiken und die Art und Weise, wie diese Risiken behandelt wurden, aufzeigen. Es wird erwartet, dass die klinische Bewertung auf die Bedeutung aller klinischen Risiken eingeht, die nach Anwendung von Strategien zur Risikominderung durch den Hersteller verbleiben.	X	X
Der aktuelle Wissensstand/Stand der Technik auf dem entsprechenden medizinischen Gebiet, z. B. geltende Normen und Leitfäden, Informationen über die mit dem Produkt behandelte Krankheit und ihren natürlichen Verlauf, Referenzprodukte, andere Produkte und medizinische Alternativen, die der Zielgruppe zur Verfügung stehen.	X	X
Datenquelle(n) und Art(en) der Daten, die bei der klinischen Bewertung verwendet werden sollen. Daten, die für die klinische Bewertung relevant sind, können vom Hersteller generiert und bereitgehalten werden oder aus der wissenschaftlichen Literatur entnommen werden.	X	X

Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 8.1 (Vom Hersteller erstellte und vorgehaltene Daten) und in Anhang A4 (Literaturquellen).		
- Hat der Hersteller relevante⁵ Änderungen vorgenommen bzw. beabsichtigt er, diese vorzunehmen, einschließlich - Konstruktionsänderungen, - Änderungen an Materialien und Herstellungsverfahren, - Änderungen an den vom Hersteller bereitgestellten Informationsmaterialien (Etikett, Packungsbeilage, verfügbares Werbematerial, einschließlich der vom Hersteller möglicherweise vorgesehenen Begleitdokumente) oder andere Angaben, - und ob die Behauptung der Gleichwertigkeit mit einem bestehenden Produkt noch angemessen ist.		X
Ob es besondere klinische Probleme gibt, die neu aufgetreten sind und behandelt werden müssen.		X
- PMS-Aspekte, die im Bericht über die klinische Bewertung regelmäßig zu aktualisieren sind⁶: - neue klinische Daten⁷, die für das zu bewertende Produkt vorliegen; - neue klinische Daten, die für das gleichwertige Produkt verfügbar sind (wenn Gleichwertigkeit behauptet wird);		X

⁵ Viele Änderungen sind nicht klinisch relevant (z. B. verwaltungstechnische Änderungen der Kennzeichnung) und müssen bei der Erstellung eines klinischen Bewertungsplans nicht berücksichtigt werden.

⁶ Anforderung gemäß Buchstabe 1.1.c des Anhangs X der MDD und Abschnitt 1.4 der AIMDD: "Die klinische Bewertung und ihre Dokumentation müssen aktiv mit Daten aus der Überwachung nach dem Inverkehrbringen aktualisiert werden....".

⁷ Referenzen: Anhang 1, Grundlegende Anforderungen 1, 2, 5, 5a, und Anhang 7 AIMDD; und Anhang I, Grundlegende Anforderungen 1, 3, 6, 6a, und Anhang X MDD.

- neue Erkenntnisse über bekannte und potenzielle Gefahren, Risiken⁸, Leistung, Nutzen⁹ und Angaben¹⁰, einschließlich - Daten über klinische Gefahren, die bei anderen Produkten beobachtet wurden (Gefahr durch Stoffe und Technologien); - Änderungen des aktuellen Wissensstandes/des Standes der Technik, wie z. B. Änderungen der anwendbaren Normen und Leitfäden, neue Informationen über die mit dem Produkt behandelte Krankheit und ihren natürlichen Verlauf, medizinische Alternativen, die der Zielgruppe zur Verfügung stehen; - sonstige während der PMS ermittelte Aspekte.		
• Erfordernisse für die Planung von PMS-Aktivitäten.		X

Es ist wichtig zu erkennen, dass es eine beträchtliche Vielfalt bei den Arten und der Geschichte der in Medizinprodukten verwendeten Technologien und den damit verbundenen Risiken gibt. Viele Produkte werden schrittweise entwickelt oder modifiziert, so dass sie nicht völlig neu sind. Es kann möglich sein, auf klinische Erfahrungen und Literaturberichte über die Sicherheit und Leistung eines gleichwertigen Produkts zurückzugreifen, um den klinischen Nachweis zu erbringen, so dass weniger klinische Daten benötigt werden, die durch klinische Prüfungen des zu bewertenden Produkts gewonnen werden. Ebenso kann es möglich sein, die Einhaltung harmonisierter Normen zu nutzen, um die Anforderungen an den klinischen Nachweis für Produkte zu erfüllen, die auf Technologien mit bewährten Sicherheits- und Leistungsmerkmalen basieren.

⁸ Weitere Einzelheiten sind der Norm EN ISO 14971 und anderen harmonisierten Normen zu entnehmen.

⁹ Weitere Einzelheiten sind der Norm EN ISO 14971 und anderen harmonisierten Normen zu entnehmen.

¹⁰ Angaben des Herstellers über die klinische Leistung und die klinische Sicherheit des zu bewertenden Produkts.

8 ERMITTLUNG DER EINSCHLÄGIGEN DATEN (STUFE 1)

8.1 *Vom Hersteller erzeugte und vorgehaltene Daten*

Zu den vom Hersteller erzeugten und aufbewahrten Daten gehören in der Regel die folgenden Elemente (keine vollständige Liste):

- Alle klinischen Prüfungen vor dem Inverkehrbringen
- Alle klinischen Daten, die aus den Risikomanagementaktivitäten und den PMS-Programmen stammen, die der Hersteller in Europa und in anderen Ländern durchgeführt hat, einschließlich der folgenden Punkte (keine vollständige Liste):
 - PMCF-Studien, wie z. B. klinische Prüfungen nach dem Inverkehrbringen und alle vom Hersteller gesponserten Produktregister
 - PMS-Berichte, einschließlich Vigilanzberichte und Trendberichte
 - die Literaturrecherche und Bewertungsberichte für PMS
 - an den Hersteller übermittelte Berichte über Zwischenfälle (einschließlich der eigenen Bewertung und des Berichts des Herstellers)
 - an den Hersteller übermittelte Beschwerden über Leistung und Sicherheit, einschließlich der die eigene Bewertung und den Bericht des Herstellers
 - Analyse der explantierten Produkte (soweit verfügbar)
 - Einzelheiten zu allen Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld
 - Verwendung als Sonderanfertigung
 - Verwendung im Rahmen von "compassionate use"- bzw. humanitären Ausnahmeprogrammen
 - andere Anwenderberichte
- Relevante vorklinische Studien (z. B. Prüfstandsberichte einschließlich Verifizierungs- und Validierungsdaten)

In Bezug auf diese Daten:

- Alle Daten, die vom Hersteller erzeugt wurden und sich in seinem Besitz befinden, müssen identifiziert werden.
- Vollständige Daten müssen vollständig offengelegt und den Bewertern zur Verfügung gestellt werden; dies schließt Daten aus Europa und anderen Ländern ein; es schließt klinische Studien ebenso ein wie Anwendungsdaten.

- Alle Datensätze sollten in der klinischen Bewertung dokumentiert (adäquat zusammengefasst¹¹, bewertet, analysiert und referenziert) im Bericht über die klinische Bewertung dokumentiert werden.

8.2. Aus der Literatur entnommene Daten

Die Literaturrecherche dient dazu, Daten zu ermitteln, die nicht im Besitz des Herstellers sind und für die klinische Bewertung benötigt werden.

Durch die Literatursuche werden potenzielle Quellen für klinische Daten ermittelt:

- Klinische Daten, die für das zu bewertende Produkt relevant sind, d. h. Daten, die sich entweder auf das zu bewertende Produkt oder auf das gleichwertige Produkt (falls Gleichwertigkeit beansprucht wird).
- Aktueller Wissensstand/ Stand der Technik.

Dazu gehören geltende Normen und Leitfäden, Daten, die sich auf Vergleichsprodukte, andere Produkte, kritische Komponenten und medizinische Alternativen oder auf die spezifischen medizinischen Bedingungen und Patientengruppen beziehen, die mit dem Produkt behandelt werden sollen. Die Daten werden in der Regel benötigt, um

- den klinischen Hintergrund zu beschreiben und den aktuellen Wissensstand/Stand der Technik in dem entsprechenden medizinischen Bereich zu ermitteln,
- potenzielle klinische Gefahren zu ermitteln (einschließlich Gefahren aufgrund von Substanzen und Technologien, Herstellungsverfahren und Verunreinigungsprofilen),
- die Gültigkeit der für den Nachweis der Gleichwertigkeit verwendeten Kriterien zu begründen (falls Gleichwertigkeit behauptet wird),
- die Gültigkeit von Surrogatmarker zu begründen (falls Surrogatmarker verwendet werden).

Bei der Literaturrecherche sollten die folgenden Aspekte berücksichtigt werden:

- Die Suchstrategie sollte gründlich und objektiv sein, d. h. sie sollte alle relevanten günstigen und ungünstigen Daten ermitteln.

Bei einigen Produkten stellen die durch die Literaturrecherche gewonnenen klinischen Daten den größten Teil (wenn nicht alle) der klinischen Nachweise dar. Daher sollte bei der Durchführung einer Literaturübersicht eine umfassende Suche durchgeführt werden. Wird eine umfassende Suche nicht für notwendig erachtet, sollten die Gründe dafür dokumentiert werden.

¹¹ in dem Maße, in dem sie von anderen kritisch überprüft werden können

- In der Regel sind mehrere Recherchen mit unterschiedlichen Suchkriterien oder Schwerpunkten erforderlich, um die notwendigen Daten zu erhalten. Weitere Informationen sind in Anhang A4 (Literaturquellen) zu finden.
- Eine Literaturrecherche und andere Datenbeschaffungen werden auf der Grundlage eines Suchprotokolls durchgeführt.
- Das Suchprotokoll dokumentiert die Planung der Suche vor der Durchführung. Weitere Informationen finden Sie in Anhang A5 (Protokoll zur Literatursuche und Literaturrecherche, Schlüsselemente) und Anhang A6 (Protokoll zur Literaturrecherche und Literaturrecherche, Schlüsselemente). Elemente) und Anhang A6 (Bewertung der klinischen Daten - Beispiele für Studien, denen es an wissenschaftliche Validität für den Nachweis einer angemessenen klinischen Leistung und/oder klinischen Sicherheit).
- Nach Durchführung der Recherchen sollte die Angemessenheit der Recherchen überprüft und ein Bericht über die Literaturrecherche erstellt werden, in dem die Einzelheiten der Durchführung, etwaige Abweichungen vom Literaturrechercheprotokoll und die Ergebnisse der Recherche.
- Es ist wichtig, dass die Literaturrecherche so weit dokumentiert wird, dass die Methoden dass die Methoden kritisch gewürdigt, die Ergebnisse überprüft und die Recherche bei Bedarf nachvollzogen werden kann.

Zusammenfassungen sind nicht detailliert genug, um eine gründliche und unabhängige Bewertung der Themen zu ermöglichen, aber können aber ausreichen, um eine erste Bewertung der Relevanz einer Arbeit zu ermöglichen. Kopien der Volltexte und Dokumente sollten für die Beurteilungsphase eingeholt werden.

Das/die Literaturrechercheprotokoll(e), der/die Literaturrecherchebericht(e) und die Volltextkopien der relevanten Dokumente werden Teil des klinischen Nachweises und damit der technischen Dokumentation für das Medizinprodukts.

9 BEWERTUNG DER EINSCHLÄGIGEN DATEN (STUFE 2)

9.1 *Allgemeine Überlegungen*

Um den Wert der in Stufe 1 ermittelten Daten zu bestimmen, sollen die Bewerter folgendes beurteilen jedes einzelne Dokument im Hinblick auf seinen Beitrag zur Bewertung der klinischen Leistung und der klinischen Sicherheit des Produkts.

Die Unsicherheit ergibt sich aus zwei Quellen: der methodischen Qualität der Daten und der Relevanz der Daten für die Bewertung des Produkts in Bezug auf die verschiedenen Aspekte¹² seiner Zweckbestimmung.

Beide Quellen der Unsicherheit sollten analysiert werden, um eine Gewichtung für jeden Datensatz zu bestimmen.

Die Bewerter sollen daher:

- die in den einzelnen Dokumenten enthaltenen Informationen identifizieren,
- die methodische Qualität der von den Autoren geleisteten Arbeit und damit die wissenschaftliche Validität der Informationen bewerten,
- die Relevanz der Informationen für die klinische Bewertung bestimmen und
- systematische Gewichtung des Beitrags jedes Datensatzes zur klinischen Bewertung.

9.2 Der Beurteilungsplan

Um eine systematische und unvoreingenommene Beurteilung der Daten zu gewährleisten, sollten die Bewerter einen Beurteilungsplan aufstellen, der das Verfahren und die Kriterien für die Beurteilung beschreibt.

- Der Beurteilungsplan enthält in der Regel
 - Kriterien zur Bestimmung der methodischen Qualität und der wissenschaftlichen Validität der einzelnen Datensätze.
 - Kriterien zur Bestimmung der Relevanz für die klinische Bewertung (Relevanz für das Produkt und für die verschiedenen Aspekte seiner Zweckbestimmung).
 - Kriterien für die Gewichtung des Beitrags der einzelnen Datensätze zur klinischen Gesamtbewertung.
- Die Bewertung sollte gründlich und objektiv sein, d. h. sie sollte Folgendes ermitteln und gewichten
- eine angemessene Gewichtung sowohl der positiven als auch der negativen Inhalte der einzelnen Dokumente.
- Die für die Bewertung gewählten Kriterien sollten die Art, die Vorgeschichte und die vorgesehene klinische Anwendung des Produkts widerspiegeln. Verwendung des Produkts widerspiegeln. Sie sollten dokumentiert und auf der Grundlage des aktuellen Stand der Technik und unter Anwendung anerkannter wissenschaftlicher Standards dokumentiert und begründet werden.

¹² Zum Beispiel unterschiedliche medizinische Indikationen, Zielgruppen, vorgesehene Nutzer.

- Es gibt viele akzeptable Methoden, sowohl qualitative als auch quantitative, mit denen die Bewertung durchgeführt werden kann¹³. Für viele gut eingeführte Produkte und Produkte mit geringerem Risiko können qualitative Daten ausreichen, um die Anforderungen der MDD und der AIMDD zu erfüllen. Die Bewertungskriterien sollten entsprechend angepasst werden.
- Der Beurteilungsplan sollte im Bericht über die klinische Bewertung dokumentiert werden.

9.3 Durchführung der Begutachtung

Die Bewerter sollten

- sich strikt an den vorgegebenen Bewertungsplan halten und dessen Kriterien während der gesamten Bewertung konsequent anwenden;
- sich bei der Beurteilung auf den Volltext der Veröffentlichungen und anderer Dokumente (nicht auf Zusammenfassungen) stützen, um den gesamten Inhalt, die angewandte Methodik, die Darstellung der Ergebnisse und die Gültigkeit der aus der Untersuchung oder dem Bericht gezogenen Schlussfolgerungen zu überprüfen und alle Einschränkungen und potenziellen Fehlerquellen in den Daten zu bewerten;
- die Beurteilung im Bericht über die klinische Bewertung so zu dokumentieren, dass sie von anderen kritisch überprüft werden kann.

9.3.1 Bewertung der methodischen Qualität und wissenschaftlichen Validität

Die Bewerter sollten die zur Generierung/Erhebung der Daten angewandten Methoden untersuchen und beurteilen, inwieweit die beobachtete Wirkung (Leistungs- oder Sicherheitsergebnisse) auf die Intervention mit dem Produkt oder auf folgende Faktoren zurückzuführen ist

- Störende Einflüsse (z. B. der natürliche Verlauf der zugrunde liegenden Erkrankung / Regression zum Mittelwert, Begleitbehandlungen)
- Voreingenommenheit
- Zufallsfehler
- unzureichende Offenlegung von Informationen
- Fehlinterpretation

¹³ Ein Beispiel finden Sie in Anhang D des GHTF SG5-Dokuments N2R8:2007 zur klinischen Bewertung (Anhang D: Eine mögliche Beurteilungsmethode)

Einige Arbeiten, die wegen mangelhafter Elemente des Studiendesigns oder unzureichender Analyse als ungeeignet für den Nachweis einer angemessenen Leistung Elemente des Studiendesigns oder der unzureichenden Analyse als ungeeignet angesehen werden, können dennoch Daten enthalten, die für die Analyse geeignet sind oder umgekehrt.

Beispiele für Aspekte, die bei der Bewertung der methodischen Qualität und der wissenschaftlichen Validität der Nachweise berücksichtigt werden können und der wissenschaftlichen Validität der Nachweise berücksichtigt werden können, sind im Folgenden aufgeführt.

a. Studiendesign von klinischen Prüfungen vor und nach dem Inverkehrbringen

Zu berücksichtigen sind unter anderem:

- Angemessenheit des Stichprobenumfangs und Berechnung der Aussagekraft
- Angemessenheit und Relevanz der Endpunkte (einschließlich der Gültigkeit von Ersatzendpunkten, falls verwendet)
- Angemessenheit der angewandten Kontrollen (einschließlich der Wahl des Studientyps und der Komparatoren, falls gegebenenfalls)
- prospektive Randomisierung der Patienten (im Falle mehrerer Behandlungsarme)
- Angemessenheit der Ein- und Ausschlusskriterien und der Stratifizierung der Patienten (z. B. in Bezug auf Alter, medizinische Indikation, Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht, andere prognostische Faktoren)
- Verteilung der prognostischen Faktoren (bei mehreren Gruppen: waren die Gruppen hinsichtlich dieser Faktoren vergleichbar? für diese Faktoren?)
- Verblindung der Patienten (kann die Verwendung von Scheingeräten oder Scheinoperationen beinhalten), der professionellen Anwender, Ergebnisbeurteiler (verblindete Endpunkte)
- Angemessenheit des Nachbeobachtungszeitraums, einschließlich der Frage, ob die Nachbeobachtung lang genug war, um Ergebnisse zu erzielen und ob die Nachbeobachtung häufig genug erfolgte, um vorübergehende Nebenwirkungen und Komplikationen (wie z. B. eine verlängerte Wundheilung)
- Zuverlässigkeit der für die Quantifizierung der Symptome und Ergebnisse verwendeten Methoden (einschließlich Validierung
- der Methoden)
- angemessene Aufzeichnung und Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Produktmängel
- angemessener Umgang mit Medikamenten und begleitenden Eingriffen
- Angemessenheit der Verfahren zur Beschaffung vollständiger Informationen (z. B. Verfahren, die anzuwenden sind Verfahren für den Fall, dass der Kontakt zu den Patienten

verloren geht, Offenlegung der Gründe für das Ausscheiden von Patienten aus der Studie, Durchführung von Sensitivitätsanalysen, um festzustellen, ob fehlende Daten die Schlussfolgerungen beeinflussen)

Die Bewerter sollten überprüfen, ob die klinischen Prüfungen so definiert wurden, dass sie die Behauptungen des Herstellers für das Produkt bestätigen oder widerlegen, und ob diese Prüfungen eine ausreichende Anzahl von Beobachtungen umfassen, um die wissenschaftliche Gültigkeit der Schlussfolgerungen zu gewährleisten.

b. Zusätzliche Aspekte für die Bewertung der Qualität der vom Hersteller erstellten und vorgehaltenen klinischen Prüfungen

Wurde eine klinische Prüfung von einem Hersteller oder in seinem Auftrag durchgeführt, wird erwartet, dass die für die klinische Bewertung erforderlichen Unterlagen über Konzeption, ethische und behördliche Genehmigungen, Durchführung, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Prüfung gegebenenfalls zur Verfügung stehen. Dazu können gehören:

- den klinischen Prüfplan;
- Änderungen des klinischen Prüfplans und die Begründung für diese Änderungen;
- Vorlagen für Fallberichte, Überwachungs- und Prüfprotokolle;
- die einschlägigen Unterlagen der Ethik-Kommission;
- Genehmigungen der Aufsichtsbehörden gemäß den geltenden Vorschriften;
- den unterzeichneten und datierten Bericht über die klinische Prüfung (bei abgebrochenen Prüfungen);
- der letzte verfügbare Zwischenbericht und die letzte Zusammenstellung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bei laufenden Prüfungen);
- wenn eine klinische Prüfung außerhalb der EU durchgeführt wird, eine Analyse, ob die Ergebnisse auf die europäische Bevölkerung übertragbar sind;
- eine Gap-Analyse, wenn eine klinische Prüfung nach Normen durchgeführt wird, die von der EN ISO 14155 durchgeführt wird; die GAP-Analyse sollte ausreichende Informationen enthalten, um von einer unabhängigen Partei gelesen und verstanden zu werden. von einer unabhängigen Partei gelesen und verstanden werden können.

Der Plan für die klinische Prüfung legt fest, wie die Studie durchgeführt werden soll. Er enthält wichtige Informationen über das Studiendesign, wie z. B. die Auswahl und Zuweisung der Teilnehmer zur Behandlung, die Maskierung (Verblindung der Teilnehmer und Prüfer) und die Messung der Reaktionen auf die Behandlung, die wichtige Quellen für Verzerrungen sein können, die bewertet und die bei der Bestimmung der tatsächlichen Leis-

tung des Geräts bewertet und möglicherweise außer Acht gelassen werden können. Darüber hinaus der Plan für die klinische Prüfung die geplante Nachbeobachtung der Teilnehmer, die Ansätze für statistische Analysen und Methoden zur Aufzeichnung der Ergebnisse, die sich auf die Qualität, die Vollständigkeit und Validität der für die Leistungs- und Sicherheitsergebnisse erzielten Ergebnisse auswirken können.

Durch die Verfügbarkeit des klinischen Prüfplans, seiner Änderungen und des Berichts über die klinische Prüfung Bericht zur Verfügung stehen, können die Bewerter auch beurteilen, inwieweit die Prüfung wie geplant durchgeführt wurde und, falls Abweichungen vom ursprünglichen Plan aufgetreten sind, welche Auswirkungen Abweichungen auf den Wahrheitsgehalt der gewonnenen Daten und die Schlussfolgerungen, die aus der Untersuchung aus der Prüfung über die Leistung und Sicherheit des Produkts gezogen werden können.

Der Bericht über die klinische Prüfung sollte vom Sponsor und dem koordinierenden oder Hauptprüfer unterzeichnet werden, um zu gewährleisten, dass der Bericht die Durchführung und Durchführung und die Ergebnisse der klinischen Prüfung wiedergibt.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Bewertung ist die Beurteilung, ob die Durchführung der Prüfung in Übereinstimmung mit den geltenden Vorschriften und den derzeit geltenden ethischen Standards erfolgte, die ihren Ursprung in der Erklärung von Helsinki haben. Klinische Prüfungen, die nicht mit den geltenden ethischen Standards, den Normen für Medizinprodukte (z. B. EN ISO 14155 oder vergleichbaren Normen) oder den Vorschriften übereinstimmen, sollten nicht zum Nachweis der Leistung und/oder Sicherheit des Produkts herangezogen werden. Die Gründe hierfür sind im Bericht zu vermerken.

c. Informationen aus Vigilanzdaten, Produktregisterdaten, Fallserien, Patientendossiers und anderen Anwendungsdaten

Die Evaluatoren müssen wesentliche Unterschiede zwischen den Informationsquellen in Bezug auf folgende Aspekte berücksichtigen

- Verfahren zum Abrufen von Informationen über Ergebnisse
- Qualitätsaspekte von Registern und Patientendossiers

Bei Informationen, die auf Vigilanzmeldungen beruhen, sollten die Bewerter berücksichtigen, dass erwartete unerwünschte Nebenwirkungen und Komplikationen von Produkten im Rahmen des Vigilanzmeldesystems nicht meldepflichtig sind. Es kommt häufig vor, dass Anwender erwartete Nebenwirkungen oder Komplikationen nicht oder nur unzureichend melden. Daher liefert das Vigilanzsystem in der Regel keine angemessenen Informationen über die tatsächliche Häufigkeit der erwarteten unerwünschten Nebenwirkungen und Komplikationen.

Für solche Zwecke werden systematische wissenschaftliche Daten benötigt. Vigilanzdaten, einschließlich Trendanalysen, sollten zur Ermittlung unerwarteter Risiken herangezogen werden.

Im Falle von Informationen, die auf Produktregistern, Fallserien, retrospektiven Analysen von Patientendossiers Fallserien, retrospektiven Analysen von Patientendossiers und anderen Anwendungsdaten, kann der Abruf von Informationen über Ergebnisse unvollständig und unzuverlässig sein (wurden alle Patienten berücksichtigt? sind die Patienten repräsentativ für die Verwendung des Produkts? (wurden alle Patienten berücksichtigt? sind die Patienten repräsentativ für die Verwendung des Produkts? hat das Register/die Fachkraft den Kontakt zu den Patienten verloren, wenn diese zu anderen Fachkräften wechselten? die beteiligten Fachkräfte die Patienten passiv oder aktiv weiterverfolgt? beteiligten Fachleute? wie lange?). Zwischen den Produktregistern können erhebliche Unterschiede bestehen. Für Sie können beispielsweise ein Land in großem Umfang oder nur in begrenztem Umfang abdecken. Die Bewerber sollten die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass Patienten aus dem Erfassungsbereich eines Registers oder aus der Nachsorge eines einer Fachkraft verlassen, wenn sie schwerwiegende unerwünschte Ergebnisse erleiden. In der Routinepraxis gibt es außerdem in der Routinepraxis erhebliche Unterschiede in der Dauer der Nachsorge von Patienten durch Chirurgen und andere Chirurgen und anderen Fachleuten sowie in der Qualität der Patientendossiers und der Datenabfrage.

Für klinische Erfahrungsdaten ist es wichtig, dass alle Berichte oder Zusammenstellungen von Daten (z. B. die PMS-Berichte des Herstellers) ausreichende Informationen enthalten, damit die Bewerber eine rationale und objektive Bewertung der Informationen vorzunehmen und eine Schlussfolgerung über ihre Bedeutung in Bezug auf die Leistung und Sicherheit des betreffenden Produkts zu ziehen. Berichte über klinische Erfahrungen, die nicht angemessen durch Daten untermauert sind, wie z. B. anekdotische oder Meinungen, können einen Beitrag zur Bewertung leisten, z. B. zur Ermittlung unerwarteter Risiken, sollten aber nicht als Beweis für eine angemessene klinische Leistung und klinische Sicherheit des Produkts verwendet werden.

d. Datenverarbeitung und Statistik

Zu den zu berücksichtigenden Aspekten können gehören

- Eignung der Methoden zur Datenverarbeitung (Umwandlung von Daten, die für die Analyse geeignet sind), Konvertierung von Daten in ein einheitliches Format, Rekonstruktion fehlender Statistiken aus anderen Statistiken, Umgang mit fehlenden Daten;

- Ausschlüsse von der Analyse und ihre Auswirkungen (einschließlich Offenlegung und Angemessenheit der der Intention-to-treat- und Per-Protocol-Populationen, Offenlegung der Ergebnisse sowohl aus der Intention-to-treat- und Per-Protocol-Populationen);
- Angemessenheit der statistischen Methoden.

e. Sicherung der Qualität

- Einhaltung der Guten Klinischen Praxis (GCP), z. B. EN ISO 14155 oder gleichwertige Normen;
- Einhaltung des klinischen Prüfplans, unabhängige Überwachung und Audits;
- Einhaltung der gesetzlichen Bestimmungen.

Eine Veröffentlichung in einer renommierten, von Experten begutachteten wissenschaftlichen Fachzeitschrift wird zwar allgemein als Indikator für wissenschaftliche Qualität akzeptiert, gilt aber nicht als akzeptabler Grund für die Umgehung oder Einschränkung von Prüfungsaktivitäten.

f. Qualität des Berichts

Die Evaluatoren sollten Folgendes berücksichtigen

- Angemessenheit der Offenlegung der verwendeten Methoden
- Angemessenheit der Offenlegung von Daten, einschließlich
 - Vollständigkeit der Berichterstattung über unerwünschte Ereignisse und Ergebnisse
 - ausreichende Beschreibung der Verteilung der prognostischen Faktoren in der Studienpopulation und in den verschiedenen Studienarmen
 - Offenlegung aller Ergebnisse, die mit der Studie ursprünglich erzielt werden sollten
- Gültigkeit der von den Autoren gezogenen Schlussfolgerungen (Beispiel: Schlussfolgerungen, die nicht mit dem Ergebnisteil des Dokuments übereinstimmen)

Mögliche Interessenkonflikte der Autoren der Veröffentlichungen sollten ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Es wird anerkannt, dass in Fällen, in denen die Hersteller die in der wissenschaftlichen Literatur berichteten klinischen Prüfdaten wissenschaftliche Literatur berichtet werden, die Dokumentation, die dem Hersteller zur Einbeziehung in die klinische Bewertung zur Verfügung steht, wahrscheinlich nicht mehr als die veröffentlichte Arbeit selbst sein wird. Im Falle fehlender Informationen muss die Bewertung der methodischen Qualität einer Veröffentlichung möglicherweise herabgestuft werden.

Weitere Informationen finden Sie in Anhang A6 (Bewertung klinischer Daten - Beispiele für Studien, die wissenschaftliche Validität für den Nachweis einer angemessenen klinischen Leistung und/oder klinischen Sicherheit fehlt).

9.3.2 Wie wird die Relevanz eines Datensatzes für die klinische Bewertung bestimmt?

Bei der Bewertung der Relevanz der gesammelten Daten ist es wichtig zu berücksichtigen, ob die Daten die angemessene klinische Leistung und klinische Sicherheit des Produkts direkt nachweisen sollen (oft als "Schlüsseldaten" bezeichnet), oder ob die Daten eine indirekte unterstützende Funktion haben.

a. Schlüsseldaten

- Schlüsseldaten müssen die Datenqualität aufweisen, die für den Nachweis einer angemessenen klinischen Leistung und klinischen Sicherheit des zu bewertenden Produkts nötig sind (siehe Anhang A6, Beurteilung klinischer Daten - Beispiele für Studien, denen die wissenschaftliche Validität für den Nachweis einer angemessenen klinischen Leistung und/oder klinischen Sicherheit);
- Sie müssen entweder mit dem zu bewertenden Produkt oder mit einem gleichwertigen Produkt, das für seine (für ein gleichwertiges Produkt muss die Gleichwertigkeit nachgewiesen werden; siehe Anlage A1, Nachweis der Gleichwertigkeit).

b. Sonstige Daten

Daten, die nicht ausschlaggebend sind, werden im Allgemeinen bewertet und nach ihrem Beitrag zu folgenden Zwecken gewichtet wie zum Beispiel:

- Identifizierung und Definition des aktuellen Wissensstandes/Standes der Technik in dem entsprechenden medizinischen Bereich Stand der Technik auf dem entsprechenden medizinischen Gebiet, um Akzeptanzkriterien für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles und der spezifischer Nebenwirkungen des zu bewertenden Produkts;
- Ermittlung von Gefährdungen (einschließlich Gefährdungen durch Stoffe und Technologien), Einzelfallberichte Fallberichte können zur Identifizierung neuer und bisher unbekannter Gefahren herangezogen werden, die mit dem die mit dem Produkt verbunden sind;
- Begründung der Gültigkeit der für den Nachweis der Gleichwertigkeit herangezogenen Kriterien (falls die Gleichwertigkeit behauptet wird);
- Begründung der Gültigkeit von Surrogatendpunkten (falls Surrogatendpunkte verwendet werden).
- Bereitstellung von Informationen für die Planung von Zulassungsstudien.

- Die entsprechenden Informationen werden in der Regel in einem Abschnitt zur Literaturübersicht im klinischen Bewertungsberichts zusammengefasst.

c. Aspekte, die bei der Bestimmung der Relevanz zu berücksichtigen sind

Die nachstehende Tabelle enthält Beispiele für Aspekte, anhand derer bestimmt werden kann, ob und in welcher Hinsicht in welcher Hinsicht Daten für die klinische Bewertung relevant sind.

Beschreibung	Beispiel
Inwieweit sind die gewonnenen Daten repräsentativ für das zu bewertende Produkt?	- zu beurteilendes Gerät - gleichwertiges Gerät - Benchmark-Produkt - andere Produkte und medizinische Alternativen - Daten zu den mit dem Produkt behandelten Erkrankungen
Welche Aspekte werden abgedeckt?	- pivotale Leistungsdaten - pivotale Sicherheitsdaten - Ansprüche - Identifizierung von Gefahren - Abschätzung und Management von Risiken - Ermittlung des aktuellen Wissensstandes/des Standes der Technik - Festlegung und Begründung von Kriterien für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses - Festlegung und Begründung von Kriterien für die Bewertung der Akzeptanz unerwünschter Nebeneffekte - Feststellung der Gleichwertigkeit - Begründung der Validität von Surrogatendpunkten
Sind die Daten für die Zweckbestimmung des Produkts oder für Aussagen über das Produkt relevant?	- repräsentativ für den gesamten Verwendungszweck Zweckbestimmung bei allen Patientengruppen und allen

	für das zu bewertende Produkt vorgesehene Ansprüche Bewertung - sich auf bestimmte Modelle/Größen/Einstellungen bezieht, oder sich auf spezifische Aspekte der Zweckbestimmung der Zweckbestimmung oder der Ansprüche - - betrifft nicht die Zweckbestimmung oder Ansprüche
Wenn die Daten für bestimmte Aspekte der Zweckbestimmung oder der Angaben relevant sind, beziehen sie sich dann auf ein bestimmtes - Modell, Größe oder Einstellung des Produkts?	- kleinste / mittlere / größte Größe - niedrigste / mittlere / höchste Dosis - - usw.
- Benutzergruppe?	- Fachärzte - Allgemeinmediziner - Krankenschwestern - erwachsene gesunde Laien - behinderte Personen - Kinder - usw.
- eine medizinische Indikation (falls zutreffend)?	- Migräneprophylaxe - Behandlung der akuten Migräne - Rehabilitation nach Schlaganfall - usw.
- Altersgruppe?	- Frühgeborene / Neugeborene / Kinder / Jugendliche / Erwachsene / ältere Menschen
- Geschlecht?	- weiblich/ männlich
- Art und Schweregrad des medizinischen Zustands?	- Früh-/Spätstadium - leichte / mittlere / schwere Form - akute / chronische Phase - usw.

- Zeitspanne?	- Dauer der Anwendung oder Verwendung - Anzahl der wiederholten Expositionen - Dauer der Nachbeobachtung
---------------	--

9.3.3 Gewichtung des Beitrags der einzelnen Datensätze

Auf der Grundlage ihrer wissenschaftlichen Gültigkeit und Relevanz sollten die Daten entsprechend ihrem relativen Beitrag gewichtet werden.

Aufgrund der Vielfalt der Medizinprodukte gibt es keine einheitliche, gut etablierte Methode zur Gewichtung klinischer Daten:

- Die Bewerter sollten geeignete Kriterien festlegen, die für eine bestimmte Bewertung anzuwenden sind;
- Diese vordefinierten Kriterien sollten von den Bewertern strikt befolgt werden.

In der Regel sollten klinische Daten die höchste Gewichtung erhalten, wenn sie durch eine gut konzipierte und überwachte randomisierte kontrollierte klinische Untersuchung (auch randomisierte kontrollierte Studie genannt) gewonnen wurden, die mit dem zu bewertenden Produkt in seiner Zweckbestimmung mit Patienten und Anwendern durchgeführt wurde, die für die Zielpopulation repräsentativ sind.

Anmerkung: Es wird anerkannt, dass randomisierte klinische Prüfungen nicht immer durchführbar und/oder angemessen sind und dass die Verwendung alternativer Studiendesigns relevante klinische Informationen mit angemessener Gewichtung liefern kann.

Bei der Ablehnung von Nachweisen sollten die Bewerter die Gründe dafür dokumentieren (sowohl für Studien und Berichte, die bereits erstellt wurden und sich im Besitz des Herstellers befinden, als auch für andere Dokumente, die in Phase 1 identifiziert wurden).

10 ANALYSE DER KLINISCHEN DATEN (STUFE 3)

10.1 Allgemeine Überlegungen

Ziel der Analysephase ist es, festzustellen, ob die bewerteten Datensätze, die für ein Medizinprodukt zur Verfügung stehen, insgesamt die Übereinstimmung mit den einzelnen Grundlegenden Anforderungen an die klinische Leistung und die klinische Sicherheit des Produkts belegen, wenn das Produkt entsprechend seiner Zweckbestimmung verwendet wird.

Um die Übereinstimmung nachzuweisen, sollten die Bewerter

- solide Methoden anwenden;
- eine umfassende Analyse durchführen;
- feststellen, ob zusätzliche klinische Prüfungen oder andere Maßnahmen erforderlich sind;
- den PMCF-Bedarf ermitteln.

10.2 Besondere Erwägungen

a. Verwendung solider Methoden

Es sollte eine Literaturübersicht erstellt werden, die den aktuellen Wissensstand bzw. den Stand der Technik beschreibt, wobei die relevante Literatur in Phase 1 ermittelt und in Phase 2 bewertet werden sollte.

Mit Hilfe von Gewichtungskriterien, die während der Bewertungsphase entwickelt und zugewiesen wurden, können die Datensätze ermittelt werden, die als entscheidend angesehen werden können.

Für die Analyse der klinischen Daten stehen im Allgemeinen qualitative oder quantitative Methoden zur Verfügung.

Je nach Art des Medizinprodukts und den Umständen ist es wahrscheinlich, dass für einige Produkte qualitative (d. h. beschreibende) Methoden verwendet werden müssen. Der Rückgriff auf qualitative Methoden sollte begründet werden. Im Allgemeinen sollten die verfügbaren klinischen Daten, wie z. B. die Zahl der Vorkommnisse in der Phase nach dem Inverkehrbringen, quantitativ in Bezug auf den aktuellen Wissensstand/den Stand der Technik bewertet werden.

Die Ergebnisse der maßgeblichen Datensätze sollten untersucht werden, um die Konsistenz der Ergebnisse in Bezug auf bestimmte Leistungsmerkmale des Produkts und identifizierte Risiken zu prüfen. Wenn die verschiedenen Datensätze ähnliche Ergebnisse liefern, steigt das Vertrauen in die Robustheit. Werden in den verschiedenen Datensätzen unterschiedliche Ergebnisse festgestellt, ist es hilfreich, den Grund für diese Unterschiede zu ermitteln. Unabhängig davon sollten alle Datensätze berücksichtigt und einbezogen werden. Die Gutachter sollten bei der Behandlung widersprüchlicher Informationen die Gewichtung berücksichtigen, die den Datensätzen in Phase 2 zugewiesen wurde. Gegebenenfalls ist zu begründen, warum ein Datensatz keinen Wert für die Bewertung hat.

Im Allgemeinen sollten Daten, die methodisch nicht fundiert sind (z. B. Berichte einzelner Patienten), nicht zum Nachweis einer angemessenen klinischen Leistung und klinischen Sicherheit eines Produkts verwendet werden.

Weitere Informationen finden Sie in Anhang A6 (Bewertung klinischer Daten - Beispiele für Studien, denen es für den Nachweis einer angemessenen klinischen Leistung und/oder klinischen Sicherheit an wissenschaftlicher Validität fehlt).

In Ausnahmesituationen, in denen sich eine Bewertung auf begrenzte Daten stützt, ist dies im Bericht über die klinische Bewertung zu beschreiben und zu begründen. Siehe zusätzliche Informationen und spezifische Erwägungen in Anhang A8 (Produkte für ungedeckten medizinischen Bedarf - zu berücksichtigende Aspekte).

b. Durchführung einer umfassenden Analyse

Die Bewerter sollten:

- Feststellung der Übereinstimmung mit jeder der Grundlegenden Anforderungen an die klinische Leistung und die klinische Sicherheit des Produkts. Ausführliche Informationen zu den spezifischen Grundlegenden Anforderungen finden Sie in Anhang A7 (Analyse der klinischen Daten - Einhaltung der spezifischen Grundlegenden Anforderungen).
- Die Bewertung umfasst
 - die Angemessenheit der präklinischen Prüfungen (z. B. Laborversuche, Tierversuche) zur Überprüfung der Sicherheit
 - Risiken für Patienten, Anwender oder andere Personen im Zusammenhang mit der Zweckbestimmung des Produkts
 - Nutzen für die Patienten
 - Bestätigung, dass das Produkt die vom Hersteller vorgesehene(n) Leistung(en) erbringt, einschließlich aller vom Hersteller gemachten Angaben
 - Bestätigung der Gebrauchstauglichkeit, dass die Auslegung das Risiko von Anwendungsfehlern so weit wie möglich verringert und dass die Auslegung für die vorgesehenen Anwender (Laien, Fachleute, Behinderte oder sonstige Anwender, falls zutreffend) angemessen ist
 - Angemessenheit des vom Hersteller bereitgestellten Informationsmaterials, einschließlich der Frage, ob die Maßnahmen zur Risikominderung in der Gebrauchsanweisung korrekt behandelt werden (Anweisungen zur Handhabung, Beschreibung der Risiken, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Kontraindikationen, Anweisungen zum Umgang mit vorhersehbaren unerwünschten Situationen)
- Berücksichtigung aller von der klinischen Bewertung erfassten Produkte und aller Aspekte ihres Verwendungszwecks. Etwaige Lücken in der Evidenz müssen identifiziert werden, auch in Bezug auf Informationen, die relevant sind für:

- das Verständnis der Wechselwirkung zwischen dem Produkt und dem Körper
 - die Vollständigkeit der verfügbaren Daten unter Berücksichtigung folgender Aspekte
 - das gesamte Spektrum der von der Bewertung erfassten Produkte/Modelle/Größen/Einstellungen
 - das gesamte Spektrum der Anwendungsbedingungen und der Zweckbestimmung
 - die geschätzte Anzahl der Patienten, die dem Produkt ausgesetzt sind
 - die Art und Angemessenheit der Patientenüberwachung
 - Anzahl und Schweregrad der unerwünschten Ereignisse
 - die Angemessenheit der Schätzung des damit verbundenen Risikos für jede festgestellte Gefahr
 - den Schweregrad und den natürlichen Verlauf der zu diagnostizierenden oder zu behandelnden Erkrankung
 - aktuelle Behandlungsstandards, einschließlich der Verfügbarkeit und der Nutzen-Risiko-Profile anderer Produkte und medizinischer Alternativen
 - Bewertung, ob die klinische Bewertung, das vom Hersteller zur Verfügung gestellte Informationsmaterial und die Risikomanagementdokumentation für das zu bewertende Produkt kohärent sind und übereinstimmen; etwaige Diskrepanzen sollten ermittelt werden, um sicherzustellen, dass alle Gefahren und sonstigen klinisch relevanten Informationen angemessen ermittelt und analysiert wurden.
 - Es ist zu prüfen, ob eine Übereinstimmung zwischen den oben genannten Dokumenten und dem aktuellen Wissensstand/dem Stand der Technik besteht.
- c. Feststellen, ob zusätzliche klinische Prüfungen oder andere Maßnahmen erforderlich sind

Die Bewerter sollten feststellen, ob zusätzliche klinische Prüfungen oder andere Maßnahmen erforderlich sind, um fehlende Daten zu ermitteln und Probleme mit der Einhaltung der Vorschriften zu beseitigen.

Die Daten, die zur Behebung der festgestellten Lücken benötigt werden, sollten so bestimmt werden, dass zuverlässige Schlussfolgerungen in Bezug auf die Konformität mit den grundlegenden Anforderungen gezogen werden können, einschließlich:

- Bewertung der Sicherheit, der Leistung und des Nutzen-Risiko-Profils
- die Vereinbarkeit mit einem hohen Schutzniveau für Gesundheit und Sicherheit (das unter Berücksichtigung des aktuellen Wissensstandes/des Standes der

Technik, unter Bezugnahme auf Normen und verfügbare Alternativen, Risikominimierung, Patientenbedürfnisse und -präferenzen ermittelt werden kann)

- die Akzeptanz von unerwünschten Nebenwirkungen
- das Risiko von Anwendungsfehlern und die Angemessenheit der IFU für die vorgesehenen Nutzer,
- die Kohärenz der verfügbaren Informationen

Ausführliche Informationen darüber, wann zusätzliche klinische Prüfungen durchgeführt werden sollten, finden Sie in Anhang A2.

d. Ermittlung des PMCF-Bedarfs

Um den Bedarf zu ermitteln, sollen die Evaluatoren die Restrisiken und alle Ungewissheiten oder unbeantworteten Fragen beschreiben. Die Bewerter sollen auch Aspekte wie seltene Komplikationen, Unsicherheiten hinsichtlich der mittel- und langfristigen Leistungsfähigkeit oder der Sicherheit bei weitverbreiteter Anwendung einbeziehen.

10.3 Wenn der Nachweis der Konformität auf der Grundlage klinischer Daten nicht als angemessen erachtet wird

Wird der Nachweis der Konformität mit den Grundlegenden Anforderungen auf der Grundlage klinischer Daten als nicht angemessen erachtet, muss eine angemessene Begründung für einen solchen Ausschluss gegeben werden:

- Die Begründung muss sich auf die Ergebnisse des Risikomanagementprozesses stützen. Dies sollte eine Bewertung der aus der Literatur ermittelten klinischen Hintergrunddaten und eine
- Bewertung ihrer Relevanz für das zu bewertende Produkt.
- Die Wechselwirkung zwischen Produkt und Körper, die beabsichtigten klinischen Leistungen und die Behauptungen des Herstellers müssen besonders berücksichtigt werden.
- Die Angemessenheit des Nachweises der Konformität mit den Grundlegenden Anforderungen auf der Grundlage von Leistungsbewertungen, Prüfstandsversuchen und vorklinischen Bewertungen bei fehlenden klinischen Daten ist ordnungsgemäß zu begründen.
- Eine klinische Bewertung ist nach wie vor erforderlich, und die oben genannten Informationen und evidenzbasierten Begründungen sollten in dem Bericht über die klinische Bewertung dargelegt werden.

11 DER BERICHT ÜBER DIE KLINISCHE BEWERTUNG (CER, STUFE 4)

Es ist ein Bericht über die klinische Bewertung zu erstellen, um die klinische Bewertung und ihre Ergebnisse zu dokumentieren.

Der Bericht über die klinische Bewertung sollte so viele Informationen enthalten, dass er von einer unabhängigen Partei (z. B. einer Zulassungsbehörde oder einer benannten Stelle) gelesen und verstanden werden kann. Daher sollte er ausreichend detailliert sein, um die von den Bewertern angewandten Suchkriterien, die verfügbaren Daten, alle getroffenen Annahmen und alle Schlussfolgerungen zu verstehen.

Der Inhalt des Berichts über die klinische Bewertung ist mit Querverweisen auf die einschlägigen Dokumente zu versehen, die ihn stützen. Es sollte deutlich werden, welche Aussagen durch welche Daten belegt sind und welche die Schlussfolgerungen oder Meinungen der Bewerter widerspiegeln. Der Bericht sollte Verweise auf literaturbasierte Daten sowie die Titel und Prüfcodes (falls relevant und verfügbar) aller klinischen Prüfberichte enthalten, mit Querverweisen auf die Stelle in der technischen Dokumentation des Herstellers.

Der Umfang der Informationen kann je nach der Geschichte des Produkts oder der Technologie unterschiedlich sein. Wurde ein neues Produkt oder eine neue Technologie entwickelt, muss der Bericht einen Überblick über den Entwicklungsprozess und die Punkte im Entwicklungszyklus enthalten, an denen alle klinischen Daten gewonnen wurden.

Es ist wichtig, dass der Bericht die verschiedenen Phasen der klinischen Bewertung skizziert:

- Stufe 0, Umfang der klinischen Bewertung:
 - Erläuterung des Umfangs und des Kontexts der Bewertung, einschließlich der Produkte/Modelle/Größen/Einstellungen, die von dem Bericht über die klinische Bewertung abgedeckt werden, der Technologie, auf der das Medizinprodukt basiert, der Anwendungsbedingungen und der Zweckbestimmung des Produkts;
 - Dokumentation aller Aussagen über die klinische Leistung oder die klinische Sicherheit des Produkts.
- Stufe 1, Identifizierung einschlägiger Daten:
 - erläutert die Strategie der Literatursuche;
 - Darstellung von Art und Umfang der klinischen Daten und der relevanten vorklinischen Daten, die identifiziert wurden.
- Phase 2, Bewertung der einschlägigen Daten:

- Erläuterung der Kriterien, die von den Bewertern für die Bewertung der Datensätze verwendet wurden;
- fasst die einschlägigen Datensätze zusammen (Methoden, Ergebnisse, Schlussfolgerungen der Autoren);
- bewertet die methodische Qualität, die wissenschaftliche Validität, die Relevanz für die Bewertung, die Gewichtung der Belege und etwaige Einschränkungen;
- legt Begründungen für die Ablehnung bestimmter Daten oder Dokumente vor.
- Stufe 3, Analyse der klinischen Daten:
 - Erläutert, ob und wie die referenzierten Informationen, z. B. die Bestätigung der Einhaltung der Anforderungen an klinische Daten aus den geltenden harmonisierten Normen und die klinischen Daten, einen ausreichenden klinischen Nachweis für den Nachweis der klinischen Leistung und der klinischen Sicherheit des zu bewertenden Produkts darstellen;
 - erläutert, ob für alle Aspekte der Zweckbestimmung und für alle Produkte/Modelle/Größen/Einstellungen, die von der klinischen Bewertung abgedeckt werden, ausreichende Daten vorliegen.
 - beschreibt die Vorteile und Risiken des Produkts (Art, Wahrscheinlichkeit, Ausmaß, Dauer und Häufigkeit);
 - erläutert die Annehmbarkeit des Nutzen-/Risikoprofils gemäß dem aktuellen Wissensstand/dem Stand der Technik in den betreffenden medizinischen Bereichen unter Bezugnahme auf geltende Normen und Leitfäden, verfügbare medizinische Alternativen sowie die Analyse und die Schlussfolgerungen der Bewerter zur Erfüllung aller Grundlegenden Anforderungen an die klinischen Eigenschaften des Produkts (MDD ER1, ER3, ER6; AIMDD ER1, ER2, ER5);
 - Analyse der Kohärenz zwischen den klinischen Daten, dem vom Hersteller bereitgestellten Informationsmaterial und der Risikomanagement-Dokumentation für das zu bewertende Produkt;
 - ob eine Übereinstimmung zwischen diesen Dokumenten und dem aktuellen Wissensstand/dem Stand der Technik besteht;
 - identifiziert Lücken und Diskrepanzen;
 - Ermittlung von Restrisiken und Unsicherheiten oder unbeantworteten Fragen (z. B. seltene Komplikationen, Unsicherheiten in Bezug auf die mittel- und langfristige Leistung, Sicherheit bei weit verbreiteter Anwendung), die während der PMS, auch in PMCF-Studien, weiter bewertet werden sollten.

Die Bewerter sollten den Bericht über die klinische Bewertung prüfen, bestätigen, dass er eine genaue Darstellung ihrer Analyse und ihrer Meinungen enthält, und den Bericht unterzeichnen. Sie sollten dem Hersteller ihren Lebenslauf und ihre Interessenerklärung übermitteln.

Der Bericht über die klinische Bewertung sollte datiert und in seiner Version kontrolliert werden.

Ein Formatvorschlag für den Bericht über die klinische Bewertung findet sich in Anhang A9 (Bericht über die klinische Bewertung - vorgeschlagenes Inhaltsverzeichnis, Beispiele für den Inhalt).

Vorschläge für Aspekte, die bei der Freigabe eines klinischen Bewertungsberichts überprüft werden sollten, sind in Anhang A10 (Vorgeschlagene Checkliste für die Freigabe des klinischen Bewertungsberichts) zusammengefasst.

Informationen über die Erklärung von Interessen sind in Anhang A11 (Informationen über Interessenerklärungen) zu finden.

12 DIE ROLLE DER BENANNTEN STELLE BEI DER BEWERTUNG VON BERICHTEN ÜBER KLINISCHE BEWERTUNGEN

Die benannte Stelle spielt eine Schlüsselrolle bei der Bewertung und Überprüfung der Berichte über die klinische Bewertung und der ergänzenden Unterlagen, die von den Herstellern von Medizinprodukten zum Nachweis der Konformität eines Produkts mit den Grundlegenden Anforderungen der einschlägigen Richtlinie vorgelegt werden.

Detaillierte Empfehlungen für benannte Stellen sind in Anhang A12 (Tätigkeiten der benannten Stellen) enthalten. Diese beinhalten:

- Leitlinien für benannte Stellen zur Bewertung von Berichten über klinische Bewertungen, die von Medizinprodukteherstellern als Teil der technischen Dokumentation (einschließlich Auslegungsdossiers) vorgelegt werden, und
- Leitlinien für benannte Stellen bei der Entwicklung ihrer internen Verfahren zur Bewertung klinischer Aspekte von Medizinprodukten.

Darüber hinaus sollten auch die Dokumente der Notified Bodies Operations Group (NBOG) konsultiert werden. Zu den Dokumenten der NBOG gehören Leitfäden für bewährte Verfahren, Checklisten und Formulare.

Gemäß Abschnitt 6a des Anhangs I MDD und Abschnitt 5a des Anhangs 1 AIMDD muss der Nachweis der Konformität mit den Grundlegenden Anforderungen eine klinische Bewertung

umfassen, die gemäß Anhang X der Richtlinie 93/42/EWG oder gemäß Anhang 7 AIMDD durchgeführt wird. Dies gilt für alle Klassen von Medizinprodukten.

Wird der Nachweis der Konformität mit den Grundlegenden Anforderungen auf der Grundlage klinischer Daten als nicht angemessen erachtet, so muss dies vom Hersteller angemessen begründet werden und auf den Ergebnissen des Risikomanagementprozesses basieren. Die Wechselwirkung zwischen Produkt und Körper, die Zweckbestimmung und die Angaben des Herstellers müssen besonders berücksichtigt werden. Die Angemessenheit des Konformitätsnachweises auf der Grundlage von Leistungsbewertung, Prüfstandsversuchen und präklinischer Bewertung bei fehlenden klinischen Daten ist ordnungsgemäß zu begründen. Die benannte Stelle muss die Begründung des Herstellers, die Angemessenheit der vorgelegten Daten und die Frage, ob die Konformität nachgewiesen ist oder nicht, überprüfen. Dennoch ist eine klinische Bewertung erforderlich, und die oben genannten Informationen und eine beweiskräftige Begründung sollten als klinische Bewertung für das betreffende Produkt vorgelegt werden.

ANHÄNGE

A1. NACHWEIS DER GLEICHWERTIGKEIT

Gemäß Anhang X der Richtlinie MDD und Anhang 7 AIMDD muss die Bewertung der klinischen Daten (d. h. die klinische Bewertung), gegebenenfalls unter Berücksichtigung einschlägiger harmonisierter Normen, nach einem definierten und methodisch einwandfreien Verfahren erfolgen, das auf Folgendem beruht

- a. entweder einer kritischen Bewertung der derzeit verfügbaren einschlägigen wissenschaftlichen Literatur über die Sicherheit, Leistung, Auslegungsmerkmale und Zweckbestimmung des Produkts, wenn:
 - die Gleichwertigkeit des Produkts mit dem Produkt, auf das sich die Daten beziehen, nachgewiesen ist und
 - die Daten die Erfüllung der einschlägigen Grundlegenden Anforderungen hinreichend belegen.
- b. oder eine kritische Bewertung der Ergebnisse aller durchgeführten klinischen Prüfungen.
- c. oder eine kritische Bewertung der kombinierten klinischen Daten aus 1 und 2.

Für den Nachweis der Gleichwertigkeit sind klinische, technische und biologische Merkmale zu berücksichtigen:

- Klinisch:
 - für denselben klinischen Zustand verwendet werden (einschließlich, falls zutreffend, ähnlicher Schweregrad und Stadium der Krankheit, dieselbe medizinische Indikation) und
 - für denselben Verwendungszweck verwendet werden, und
 - an der gleichen Stelle im Körper verwendet werden, und
 - in einer ähnlichen Bevölkerungsgruppe verwendet werden (dies kann sich auf Alter, Geschlecht, Anatomie, Physiologie und möglicherweise andere Aspekte beziehen), und
 - keine signifikant unterschiedlichen Leistungen zu erwarten sind (bei den relevanten kritischen Leistungen wie der erwarteten klinischen Wirkung, dem spezifischen Verwendungszweck, der Dauer der Anwendung usw.).
- Technisch:
 - Sie müssen von ähnlicher Konstruktion sein und
 - unter denselben Verwendungsbedingungen eingesetzt werden und
 - ähnliche Spezifikationen und Eigenschaften aufweisen (z. B. physikalisch-chemische Eigenschaften wie Art und Intensität der Energie, Zugfestigkeit, Viskosität, Oberflächenmerkmale, Wellenlänge, Oberflächentextur, Porosität, Partikelgröße, Nanotechnologie, spezifische Masse, atomare Einschlüsse wie Nitrocarburierung, Oxidierbarkeit), und
 - ähnliche Einsatzmethoden verwenden (falls zutreffend) und
 - ähnliche Funktionsprinzipien und kritische Leistungsanforderungen haben.
- Biologisch: Verwendung der gleichen Materialien oder Stoffe in Kontakt mit den gleichen menschlichen Geweben oder Körperflüssigkeiten.

Ausnahmen können für Produkte vorgesehen werden, die mit intakter Haut in Berührung kommen, sowie für kleinere Komponenten von Produkten; in diesen Fällen können die Ergebnisse der Risikoanalyse die Verwendung ähnlicher Materialien erlauben, wobei die Rolle und die Art des ähnlichen Materials zu berücksichtigen sind. Verschiedene Aspekte der Gleichwertigkeit und der Erfüllung verschiedener Grundlegender Anforderungen können durch Materialien beeinflusst werden. Die Bewerter sollten die biologische Sicherheit (z. B. in Übereinstimmung mit ISO 10993) sowie andere Aspekte berücksichtigen, die für einen umfassenden Nachweis der Gleichwertigkeit erforderlich sind. Für jede Abweichung sollte eine Begründung geliefert werden, die die Situation erklärt.

Für die Annahme der Gleichwertigkeit,

- kann die Gleichwertigkeit nur auf ein einziges Produkt gestützt werden¹⁴;
- alle drei Merkmale (klinisch, technisch, biologisch) müssen erfüllt sein;
- ähnlich bedeutet, dass die Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Produkt und dem als gleichwertig angenommenen Produkt keinen klinisch bedeutsamen Unterschied in der Leistung und Sicherheit des Produkts auslösen würden;
- die Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Produkt und dem Produkt, das als gleichwertig gilt, müssen ermittelt, vollständig offengelegt und bewertet werden; es sollte erläutert werden, warum die Unterschiede die klinische Leistung und die klinische Sicherheit des zu bewertenden Produkts voraussichtlich nicht signifikant beeinträchtigen;
- Der Hersteller sollte untersuchen, ob das Medizinprodukt, von dem angenommen wird, dass es gleichwertig ist, durch eine spezielle Behandlung hergestellt wurde (z. B. eine Oberflächenmodifikation, ein Verfahren, das die Materialeigenschaften verändert); wenn dies der Fall ist, könnte die Behandlung Unterschiede in Bezug auf die technischen und biologischen Merkmale verursachen; dies sollte beim Nachweis der Gleichwertigkeit berücksichtigt und in der CER dokumentiert werden;
- Wenn Messungen möglich sind, sollten klinisch relevante Spezifikationen und Eigenschaften sowohl bei dem zu bewertenden Produkt als auch bei dem als gleichwertig angenommenen Produkt gemessen und in vergleichenden Tabellen dargestellt werden;
- Vergleichszeichnungen oder -bilder sollten beigefügt werden, um Formen und Größen von Elementen zu vergleichen, die mit dem Körper in Berührung kommen;
- vom Hersteller wird erwartet, dass er:
 - die unterstützenden nichtklinischen Informationen (z. B. präklinische Studienberichte) in die technische Dokumentation des Produkts aufzunehmen und
 - im Bericht über die klinische Bewertung die Informationen zusammenfasst und angibt, wo sie in der technischen Dokumentation zu finden sind;
- Bei der Bewertung der technischen Merkmale können Produkte, mit denen dasselbe therapeutische Ergebnis auf unterschiedliche Weise erzielt wird, nicht als gleichwertig betrachtet werden;
- für die Bewertung der biologischen Merkmale:
 - Wenn eine detaillierte chemische Charakterisierung der Materialien, die mit dem Körper in Berührung kommen, erforderlich ist, kann die ISO 10993-18 Anhang C

¹⁴ Es kann vorkommen, dass die Bewerter auf mehrere gleichwertige Geräte verweisen wollen. In einer solchen Situation sollte die Gleichwertigkeit jedes einzelnen Produkts mit dem zu bewertenden Produkt vollständig untersucht, nachgewiesen und im klinischen Bewertungsbericht beschrieben werden.

verwendet werden, um die toxikologische Gleichwertigkeit nachzuweisen, aber dies ist nur ein Teil der Bewertung der biologischen Kriterien;

- Beschaffungs- und Herstellungsverfahren können sich nachteilig auf die Verunreinigungsprofile auswirken; die für die Charakterisierung von Medizinprodukten gewählten Analysemethoden sollten die Kenntnisse über die zu erwartenden Verunreinigungsprofile angemessen berücksichtigen (bei Änderungen der Produktionsmethoden oder der Beschaffung müssen die Tests möglicherweise wiederholt werden);
 - Es kann erforderlich sein, anhand von histopathologischen Studien nachzuweisen, dass bei der vorgesehenen Anwendung und der vorgesehenen Kontaktdauer in vivo die gleiche Reaktion des Wirts erzielt wird;
 - bei Tierversuchen können die Unterschiede zwischen den Tierarten den Vorhersagewert des Tests einschränken; die Wahl des Tests und sein Vorhersagewert sollten begründet werden;
 - Abrieb, sofern relevant, und die Reaktion des Wirts auf die Partikel müssen gegebenenfalls ebenfalls berücksichtigt werden.
- die einzigen klinischen Daten, die als relevant angesehen werden, sind die Daten, die gewonnen werden, wenn das gleichwertige Produkt ein CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt ist, das entsprechend seiner in der Gebrauchsanweisung dokumentierten Zweckbestimmung verwendet wird.

Anmerkung: Ausnahmen können in Betracht gezogen werden. Handelt es sich bei dem gleichwertigen Produkt nicht um ein Produkt mit CE-Kennzeichnung, sollten Informationen über den rechtlichen Status des gleichwertigen Produkts und eine Begründung für die Verwendung seiner Daten in den Bericht über die klinische Bewertung aufgenommen werden. In der Begründung sollte erläutert werden, ob die klinischen Daten auf die europäische Bevölkerung übertragbar sind, und es sollte eine Analyse etwaiger Lücken in Bezug auf die gute klinische Praxis (z. B. ISO 14155) und einschlägige harmonisierte Normen erfolgen.

A2. WANN SOLLTEN ZUSÄTZLICHE KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN DURCHGEFÜHRT WERDEN?

- a. Wie sollten Hersteller und Bewerter entscheiden, ob ein ausreichender klinischer Nachweis vorliegt?

Wenn klinische Daten erforderlich sind, um Schlussfolgerungen hinsichtlich der Konformität eines Produkts mit den Grundlegenden Anforderungen zu ziehen, müssen die Daten dem aktuellen Wissensstand/dem Stand der Technik entsprechen, wissenschaftlich fundiert sein, alle Aspekte der Zweckbestimmung und alle vom Hersteller vorgesehenen Produkte/Modelle/Größen/Einstellungen abdecken.

Wenn Lücken vorhanden sind, die nicht mit anderen Mitteln geschlossen werden können, sollten klinische Prüfungen geplant und durchgeführt werden.

b. Erwägungen

Bei Implantaten und Hochrisikoprodukten, bei Produkten, die auf Technologien beruhen, mit denen wenig oder keine Erfahrungen vorliegen, und bei Produkten, die die Zweckbestimmung einer bestehenden Technologie erweitern (d. h. eine neue klinische Anwendung), sind am ehesten Daten für klinische Prüfungen erforderlich.

Zur Einhaltung von Anhang X Abschnitt 1.1.a MDD und Anhang 7 AIMDD sind bei implantierbaren Produkten und Produkten der Klasse III klinische Prüfungen mit dem zu bewertenden Produkt erforderlich, es sei denn, die alleinige Verwendung vorhandener klinischer Daten kann hinreichend begründet werden.

Ob klinische Prüfungen erforderlich sind, hängt von der Fähigkeit der vorhandenen Daten ab, das Nutzen-/Risikoprofil, die Angaben und die Nebenwirkungen angemessen zu behandeln, um die geltenden Grundlegenden Anforderungen zu erfüllen. Klinische Prüfungen können daher auch für andere Produkte erforderlich sein, einschließlich für Produkte der Klassen I und IIa sowie für Produkte der Klasse IIb, die nicht implantierbar sind.

Bei der Entscheidung darüber, ob zusätzliche klinische Prüfungen durchgeführt werden müssen, sollte der Hersteller eine detaillierte Lückenanalyse durchführen. In der Lückenanalyse sollte festgestellt werden, ob die vorhandenen Daten ausreichen, um die Konformität des Produkts mit allen Grundlegenden Anforderungen in Bezug auf die klinische Leistung und die klinische Sicherheit zu überprüfen.

Besonderes Augenmerk sollte dabei auf folgende Aspekte gelegt werden

- neue Auslegungsmerkmale, einschließlich neuer Materialien,
- neue Zweckbestimmungen, einschließlich neuer medizinischer Indikationen, neuer Zielgruppen (Alter, Geschlecht usw.),
- neue Angaben, die der Hersteller zu verwenden beabsichtigt,
- neue Arten von Anwendern (z. B. Laien),
- Schwere der direkten und/oder indirekten Risiken,

- Kontakt mit Schleimhäuten oder Invasivität,
- zunehmende Dauer der Anwendung oder Anzahl der Wiederanwendungen,
- Beimischung von Arzneimitteln,
- Verwendung von tierischem Gewebe (außer bei Kontakt mit der intakten Haut),
- Fragen, die sich stellen, wenn medizinische Alternativen mit geringeren Risiken oder größerem Nutzen für die Patienten verfügbar sind oder neu verfügbar geworden sind¹⁵,
- Fragen, die sich stellen, wenn neue Risiken erkannt werden (auch aufgrund von Fortschritten in Medizin, Wissenschaft und Technik)
- die Frage, ob die besorgniserregenden Daten im Rahmen einer klinischen Prüfung bewertet werden können,
- usw.

Daten über die Sicherheit und Leistung anderer Produkte und alternativer Therapien, einschließlich Benchmark-Produkten und gleichwertigen Produkten, sollten verwendet werden, um den Stand der Technik zu definieren oder durch Stoffe und Technologien bedingte Gefahren zu ermitteln. Auf diese Weise können die Anforderungen an die klinischen Daten in Bezug auf die Zweckbestimmung eines Produkts genauer festgelegt werden. Durch die Präzision dieser Analyse und die Auswahl der medizinischen Indikationen und Zielgruppen kann die Menge der erforderlichen klinischen Daten aus zusätzlichen klinischen Prüfungen verringert werden.

A3. BESCHREIBUNG DES PRODUKTS - TYPISCHER INHALT

Die Beschreibung sollte so detailliert sein, dass eine valide Bewertung der Konformität mit den Grundlegenden Anforderungen, das Auffinden aussagekräftiger Literaturdaten und gegebenenfalls die Bewertung der Gleichwertigkeit mit anderen in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Produkten möglich ist:

- Name, Modelle, Größen, Bestandteile des Produkts, einschließlich Software und Zubehör
- Produktgruppe, zu der das Produkt gehört (z. B. biologische künstliche Aortenklappe)
- ob sich das Produkt in der Entwicklung befindet/eine erste CE-Kennzeichnung erfährt/eine CE-Kennzeichnung besitzt

¹⁵ Siehe Anhang A7.2 (Konformitätsbewertung mit Anforderung an ein akzeptables Nutzen-Risiko-Profil)

- ob das Produkt derzeit in Europa oder in anderen Ländern auf dem Markt ist, seit wann, Anzahl der auf dem Markt befindlichen Produkte
- Zweckbestimmung des Produkts
 - genaue medizinische Indikationen (falls zutreffend)
 - Bezeichnung der Krankheit oder des Leidens / klinische Form, Stadium, Schweregrad / Symptome oder Aspekte, die behandelt, behandelt oder diagnostiziert werden sollen
 - Patientenpopulationen (Erwachsene / Kinder / Säuglinge, sonstige Aspekte)
 - Verwendungszweck (Verwendung durch Angehörige der Gesundheitsberufe / Laien)
 - Organe/Körperteile/Gewebe oder Körperflüssigkeiten, mit denen das Produkt in Kontakt kommt
 - Dauer der Anwendung oder des Kontakts mit dem Körper
 - wiederholte Anwendungen, einschließlich etwaiger Beschränkungen hinsichtlich der Anzahl oder Dauer der erneuten Anwendungen
 - Kontakt mit Schleimhäuten/ Invasivität/ Implantation
 - Kontraindikationen
 - vom Hersteller vorgeschriebene Vorsichtsmaßnahmen
 - einmaliger Gebrauch/wiederverwendbar
 - sonstige Aspekte
- allgemeine Beschreibung des Medizinprodukts, einschließlich
 - eine kurze physikalische und chemische Beschreibung
 - technische Spezifikationen, mechanische Eigenschaften
 - Sterilität
 - Radioaktivität
 - wie das Produkt seine Zweckbestimmung erfüllt
 - Funktionsprinzipien
 - in dem Produkt verwendete Materialien, insbesondere Materialien, die (direkt oder indirekt) mit dem Patienten/Anwender in Berührung kommen, Beschreibung der betroffenen Körperteile
 - Angabe, ob ein (bereits auf dem Markt befindlicher oder neuer) Arzneimittel, tierisches Gewebe oder Blutbestandteile verwendet werden, und Angabe der Zweckbestimmung des Bestandteils
 - sonstige Aspekte

- ob das Produkt dazu bestimmt ist, einen anderweitig nicht gedeckten medizinischen Bedarf zu decken / ob es medizinische Alternativen zu dem Produkt gibt / ob das Produkt einem bestehenden Produkt gleichwertig ist, mit einer Beschreibung der Situation und etwaiger neuer Merkmale
- wenn das Produkt auf der Grundlage der Gleichwertigkeit auf den Markt gebracht werden soll:
 - Bezeichnung, Modelle, Größen, Einstellungskomponenten des als gleichwertig angesehenen Produkts, einschließlich Software und Zubehörteile
 - ob die Gleichwertigkeit bereits nachgewiesen wurde
- Beabsichtigte Leistung, einschließlich der vom Hersteller beabsichtigten technischen Leistung des Produkts, des beabsichtigten klinischen Nutzens, der Angaben zur klinischen Leistung und klinischen Sicherheit, die der Hersteller zu verwenden beabsichtigt
- Bei Produkten, die auf Vorgängerprodukten basieren: Name, Modelle, Größen des Vorgängerprodukts, ob das Vorgängerprodukt noch auf dem Markt ist, Beschreibung der Änderungen, Datum der Änderungen.
- Die aktuelle Versionsnummer oder das Datum des vom Hersteller bereitgestellten Informationsmaterials (Etikett, Gebrauchsanweisung, verfügbares Werbematerial und vom Hersteller möglicherweise vorgesehene Begleitdokumente).

A4. QUELLEN DER LITERATUR

Es gibt verschiedene Quellen der klinischen Literatur, die für die klinische Bewertung durchsucht werden können. Es ist eine umfassende Suchstrategie erforderlich, die normalerweise mehrere Datenbanken umfasst. Die Suchstrategie sollte dokumentiert und begründet werden. Wichtige Quellen sind unter anderem die folgenden:

- Datenbanken für wissenschaftliche Literatur
 - MEDLINE oder Pubmed können einen guten Ausgangspunkt für eine Suche bieten. Aufgrund der möglicherweise unvollständigen Abdeckung europäischer Zeitschriften und der eingeschränkten Suchfunktionen ist die Vollständigkeit der Suche jedoch nicht unbedingt gewährleistet.
 - Möglicherweise müssen zusätzliche Datenbanken verwendet werden, um eine angemessene Abdeckung der in Europa verwendeten Produkte und Therapien zu ge-

währleisten, um relevante klinische Studien und Veröffentlichungen über Anwendererfahrungen¹⁶ zu ermitteln und um die Suche nach Produktnamen und Herstellern zu erleichtern (z. B. EMBASE/Excerpta Medica, das Cochrane CENTRAL-Studienregister usw.).

- Der Umfang der Informationen und die Suchfunktionen in wissenschaftlichen Datenbanken können sich im Laufe der Zeit ändern. Die Kriterien für die Auswahl geeigneter Datenbanken müssen daher festgelegt und regelmäßig neu bewertet werden.

- Internet-Suchen

Die Recherchen liefern wichtige Daten, zum Beispiel Informationen über:

- harmonisierte Normen und andere Normen, die für das betreffende Produkt gelten und Informationen über die klinische Leistung und die klinische Sicherheit enthalten.
- Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld für das entsprechende und/oder andere Produkte. Diese können auf den Websites der Hersteller, der zuständigen europäischen Behörden, der U.S. Food and Drug Administration (FDA) und möglicherweise auf anderen Websites gefunden werden.
- Berichte von Implantatregistern.
- In Datenbanken für systematische Überprüfungen verfügbare Dokumente (z. B. Cochrane Database of Systematic Reviews, Prospero international prospective register of systematic reviews).
- Von medizinischen Fachverbänden erstellte Fachdokumente, die für die Bewertung des aktuellen Wissensstandes wichtig sind, einschließlich klinischer Praxisleitlinien und Konsenserklärungen.
- Meta-Analysen und Übersichten von Instituten und Netzwerken zur Bewertung von Gesundheitstechnologien (HTA).
- Identifizierung von Studien über die WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und ClinicalTrials.gov.

- Nicht-veröffentlichte Daten

Nicht veröffentlichte Daten sind für viele Produkte wichtig, und die Abfrage solcher Daten sollte in Betracht gezogen werden, auch zur Überwachung von Änderungen, z. B.

¹⁶ Studien mit negativen Ergebnissen oder Nutzererfahrungen (z. B. Veröffentlichungen über Risiken, die auf einem Fall oder einer Fallserie beruhen) kommen für eine Veröffentlichung in medizinischen Fachzeitschriften mit hohem Impact möglicherweise nicht in Frage. Daher müssen möglicherweise Zeitschriften mit geringem Einfluss, die europäischen Nutzern zur Verfügung stehen, und andere Quellen durchsucht werden.

- Die Kennzeichnung und die Gebrauchsanweisung des gleichwertigen Produkts (wenn der Hersteller die Gleichwertigkeit behauptet) und/oder von Vergleichsgeräten und anderen Produkten.
 - Daten, die den Herstellern von Implantatregistern zur Verfügung gestellt werden.
 - Auf Kongressen präsentierte Daten.
-
- Zitate in der wissenschaftlichen Literatur können wichtig sein und sollten geprüft werden. Literatur, die für relevant befunden wird, zitiert wahrscheinlich auch andere Literatur, die für den Hersteller von direktem Interesse ist. Darüber hinaus kann es notwendig sein, einen Teil der zitierten Literatur abzurufen, um die wissenschaftliche Qualität eines Dokuments beurteilen zu können.

A5. PROTOKOLL DER LITERATURRECHERCHE UND -BEWERTUNG, SCHLÜSSELEMENTE

Die Ergebnisse der Literaturrecherche und der Literaturübersicht sind:

- Literatur über das betreffende Gerät und das gleichwertige Gerät.
Hinweis: Wenn der Hersteller über eigene klinische Daten für das betreffende Produkt verfügt (z. B. eigene klinische Prüfungen vor dem Inverkehrbringen, PMCF-Studien, andere PMS-Daten), wird die Literatur zusammen mit diesen Daten für eine einheitliche Bewertung und Gesamtanalyse berücksichtigt.
- Eine Überprüfung des aktuellen Wissensstandes, der für die ordnungsgemäße Durchführung der Bewertung und Analyse der klinischen Daten des zu bewertenden Produkts und des gleichwertigen Produkts erforderlich ist (d. h. geltende Normen und Leitfäden, Informationen über die für die klinische Bewertung relevanten medizinischen Bedingungen, verfügbare Therapie-, Behandlungs- und Diagnoseoptionen für die vorgesehene Patientengruppe usw.).

Die gesammelte Literatur kann sich direkt auf das betreffende Produkt beziehen (z. B. Veröffentlichungen von klinischen Untersuchungen des betreffenden Produkts, die von Dritten durchgeführt wurden, seine Nebenwirkungen oder Komplikationen, Berichte über Vorkommnisse) und/oder auf gleichwertige Produkte, Referenzprodukte, andere Produkte und medizinische Alternativen, die für die vorgesehene Patientengruppe zur Verfügung stehen.

Das Protokoll für die Literatursuche und -durchsicht sollte den Hintergrund und das Ziel der Durchsicht behandeln und die Fragen der Literaturdurchsicht sowie die Methoden für die Identifizierung, Auswahl, Sammlung und Bewertung der relevanten Veröffentlichungen, die zur Beantwortung dieser Fragen erforderlich sind, angeben. Es sollte die Methodik der Literatursuche enthalten (Literaturrechercheprotokoll).

Die Auswahl der Literatur sollte objektiv und begründet sein, d. h. alle relevanten Daten, sowohl günstige als auch ungünstige, umfassen. Im Hinblick auf die klinische Bewertung ist es wichtig, dass die klinischen Bewerter in der Lage sind, zu beurteilen, inwieweit die ausgewählten Arbeiten die beabsichtigte Anwendung/den beabsichtigten Einsatz des Produkts widerspiegeln.

Es sollten objektive, unvoreingenommene, systematische Such- und Überprüfungsmethoden verwendet werden. Beispiele hierfür sind:

- PICO (Patientenmerkmale, Art der Intervention¹⁷, Kontrolle und Ergebnisabfrage)
- Cochrane-Handbuch für systematische Überprüfungen von Interventionen
- PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) Erklärung
- MOOSE-Vorschlag (Meta-Analyse von Beobachtungsstudien in der Epidemiologie)

Das Protokoll sollte die unten beschriebenen Elemente enthalten, die den Hintergrund, das Ziel und die Methoden zur Identifizierung, Auswahl und Sammlung der relevanten Publikationen zur Beantwortung der Fragen der Literaturübersicht behandeln.

A5.1. Hintergrund der Literatursuche und der Literaturübersicht

Dieser Abschnitt dokumentiert die Bedeutung und die Gründe für die Literaturrecherche und enthält unter anderem

- Geräte-/Gerätenamen/Modell
- Bedeutung der Literaturrecherche für den Risikomanagementprozess. Die Literaturrecherche liefert Daten zu aktuellen Interventionen¹⁸ für die vorgesehene Patientengruppe (Stand der Technik), um einen Beitrag zu den Bewertungen akzeptabler Nutzen-/Risikoprofile zu leisten, was derzeit als hohes Schutzniveau für Gesundheit und Sicherheit angesehen wird und welche Nebenwirkungen als akzeptabel gelten.

¹⁷ Der Begriff Intervention umfasst Therapien, diagnostische Maßnahmen, Maßnahmen zur Behandlung von Krankheiten oder medizinischen Zuständen.

¹⁸ Umfasst Therapien, diagnostische Maßnahmen, Maßnahmen zur Behandlung von Krankheiten oder medizinischen Zuständen.

- Frühere Literaturübersichten
- Bedeutung der Überprüfung für den Risikomanagementprozess
- Vom Hersteller durchgeführte frühere Literaturrecherchen
- Falls äquivalente oder vergleichbare Produkte einbezogen werden, Name und Modell der Produkte.
- Die CER muss die Gleichwertigkeit mit dem zu bewertenden Produkt oder die Relevanz von Vergleichsprodukten für die klinische Bewertung nachweisen.

A5.2. Zielsetzung

In diesem Abschnitt wird/werden die Forschungsfrage(n) dokumentiert, die mit dem Umfang der klinischen Bewertung übereinstimmen sollte(n) und sorgfältig anhand eines Verfahrens (z. B. PICO) formuliert wurde(n):

- Population(en)/Krankheit(en) oder Zustand(e)
- Intervention(en)
- Vergleichsgruppe(n)/Kontrolle(n)
- Ergebnis(e)/Endpunkt(e)

Die Inputs für die Überprüfungsfrage(n) (z. B. PICO) sind die Produktbeschreibung und die beabsichtigte Leistung des Produkts, einschließlich aller Angaben zur klinischen Leistung und klinischen Sicherheit, die der Hersteller verwenden möchte. Auch Informationen aus dem Risikomanagementprozess werden als Input benötigt.

A5.3. Methoden

Der Methodenteil des Prüfplans dokumentiert die Pläne für die Literatursuche, die Studienauswahl, die Datenerhebung und die Analysemethoden. Er definiert die Strategie der Literatursuche und die Ein- und Ausschlusskriterien für die gefundenen Dokumente.

Das Protokoll sollte Folgendes enthalten:

- die Methodik der Literatursuche
- Der Zweck eines Literaturrechercheprotokolls besteht darin, die Suche vor der Durchführung zu planen. Es sollte von Personen mit Fachkenntnissen in der Informationsbeschaffung entwickelt und durchgeführt werden, wobei
- unter Berücksichtigung des vom Hersteller festgelegten Umfangs der klinischen Bewertung. Die Einbeziehung von Experten für die Informationsbeschaffung trägt dazu bei, die Literaturrecherche zu optimieren und alle relevanten

- veröffentlichte Literatur.
- Die Bedeutung eines Literaturrechercheprotokolls liegt in der kritischen Beurteilung der Methoden. Die Suchstrategie sollte auf sorgfältig formulierten Überprüfungsfragen beruhen.
- die zu verwendenden Datenquellen und eine Begründung für deren Auswahl (siehe Anhang A4, Literaturquellen)
- den Umfang der Suche in wissenschaftlichen Literaturdatenbanken (die Suchstrategie für die Datenbanken);
- der Versuch, die gesamte veröffentlichte Literatur zu ermitteln
- welche elektronischen Datenbanken durchsucht werden sollen, mit Begründung
- den Umfang der Internetrecherche und der Suche nach nicht veröffentlichten Informationen, einschließlich der Suchstrategie und der Begründung
- genaue Suchbegriffe und etwaige Einschränkungen
- Grenzen für Start- und Enddatum jeder Suche
- die auf die veröffentlichte Literatur anzuwendenden Auswahl-/Kriterien (z. B. Einschluss-/Ausschlusskriterien) und die Begründung für deren Auswahl
- Strategien zur Vermeidung von Datenduplikaten in mehreren Veröffentlichungen;
- Strategien zur Vermeidung der Suche nach Veröffentlichungen von Daten, die vom Hersteller generiert wurden und bereits in seinem Besitz sind
- den Datenerfassungsplan, der die Datenverwaltungspraktiken zur Gewährleistung der Datenintegrität während der Extraktion festlegt (z. B. Qualitätskontrolle/zweite Überprüfung der extrahierten Daten durch einen zusätzlichen Prüfer)
- den Beurteilungsplan, der die Methoden zur Beurteilung jeder Veröffentlichung festlegt, einschließlich der Relevanz der Daten für den beabsichtigten klinischen Gebrauch und der methodischen Qualität der Daten
- den Analyseplan, in dem die Methoden für die Analyse der Daten einschließlich der Datenverarbeitung und -umwandlung festgelegt sind

Abweichungen vom Literaturrechercheprotokoll sind im Literaturrecherchebericht zu vermerken.

A6. BEWERTUNG DER KLINISCHEN DATEN - BEISPIELE FÜR STUDIEN, DENEN ES AN WISSENSCHAFTLICHER VALIDITÄT FÜR DEN NACHWEIS EINER ANGEMESSENEN KLINISCHEN LEISTUNG UND/ODER KLINISCHEN SICHERHEIT FEHLT

a. Fehlen von Informationen über elementare Aspekte:

Dazu gehören Berichte und Veröffentlichungen, die keine Angaben machen über

- die verwendeten Methoden
- die Identität der verwendeten Produkte
- die Anzahl der exponierten Patienten
- wie die klinischen Ergebnisse aussahen
- alle Ergebnisse, die im Rahmen der klinischen Studie oder Prüfung untersucht werden sollten
- unerwünschte Nebenwirkungen, die beobachtet wurden
- Konfidenzintervalle/Berechnung der statistischen Signifikanz
- wenn es Intent-to-treat- und per-Protokoll-Populationen gibt: Definitionen und Ergebnisse für die beiden Populationen

b. Zahlen, die für eine statistische Signifikanz zu klein sind

Dazu gehören Veröffentlichungen und Berichte mit nicht schlüssigen vorläufigen Daten, nicht schlüssigen Daten aus Durchführbarkeitsstudien, anekdotischen Erfahrungen, Hypothesenpapieren und nicht belegten Meinungen.

c. Ungeeignete statistische Methoden

Dazu gehören

- Ergebnisse, die nach mehrfachen Untergruppentests erzielt wurden, wenn keine Korrekturen für Mehrfachvergleiche vorgenommen wurden.
- Berechnungen und Tests auf der Grundlage eines bestimmten Verteilungstyps von Daten (z. B. Gauß-Verteilung mit ihren Berechnungen von Mittelwerten, Standardabweichungen, Konfidenzintervallen, t-Tests und anderen Tests), während der Verteilungstyp nicht getestet wird, der Verteilungstyp nicht plausibel ist oder die Daten nicht transformiert wurden. Daten wie Überlebenskurven, z. B. Implantatüberleben, Patientenüberleben, symptomfreies Überleben, folgen im Allgemeinen wahrscheinlich nicht einer Gauß-Verteilung.

d. Mangel an angemessenen Kontrollen

In den folgenden Situationen sind Verzerrungen oder Verwechslungen in einarmigen Studien und in anderen Studien, die keine geeigneten Kontrollen enthalten, wahrscheinlich:

- wenn die Ergebnisse auf subjektiven Endpunktbewertungen beruhen (z. B. Schmerzbewertung).
- wenn die bewerteten Endpunkte oder Symptome natürlichen Schwankungen unterworfen sind (z. B. Regression zum Mittelwert bei der Beobachtung von Patienten mit chronischen Krankheiten und schwankenden
- Symptomen, wenn eine natürliche Besserung eintritt, wenn der natürliche Krankheitsverlauf bei einem Patienten nicht eindeutig vorhersehbar ist).
- wenn Wirksamkeitsstudien mit Probanden durchgeführt werden, die wahrscheinlich wirksame Begleitmaßnahmen (einschließlich rezeptfreier Medikamente und anderer Therapien) einnehmen oder voraussichtlich einnehmen werden
- andere Therapien).
- wenn es andere Einflussfaktoren geben kann (z. B. Ergebnisse, die von der Variabilität der Patientenpopulation, der Krankheit, den Fähigkeiten der Anwender, der für die Planung/Intervention/Nachsorge verfügbaren Infrastruktur, der Verwendung von prophylaktischen Medikamenten und anderen Faktoren beeinflusst werden).
- wenn es signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen bestehender Veröffentlichungen gibt, die auf variable und schlecht kontrollierte Einflussfaktoren hindeuten.

In den oben beschriebenen Situationen ist es im Allgemeinen nicht angemessen, Schlussfolgerungen auf der Grundlage direkter Vergleiche mit externen oder historischen Daten zu ziehen (z. B. Schlussfolgerungen durch Vergleich von Daten aus einer klinischen Prüfung mit Daten aus einem Produktregister oder mit Daten aus der veröffentlichten Literatur).

Verschiedene Studiendesigns können in diesen Situationen direkte Vergleiche und Schlussfolgerungen ermöglichen, z. B. randomisiertes kontrolliertes Design, Cross-over-Design oder Split-body-Design.

e. Unsachgemäße Erhebung von Daten zur Mortalität und zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Der Nachweis eines angemessenen Nutzens und der Sicherheit basiert manchmal auf Daten zur Sterblichkeit oder zum Auftreten anderer schwerwiegender Folgen, die die Fähigkeit eines Probanden einschränken, in seinem Zuhause zu leben und für Folgekontakte zur Verfügung zu stehen. Bei dieser Art von Studie,

- sollte während der Rekrutierung das Einverständnis der Probanden für die Kontaktaufnahme mit Referenzpersonen/-institutionen zur Einholung medizinischer Informationen eingeholt werden; wenn die Probanden nicht mehr gefunden werden können, sollten die Ergebnisse mit den Referenzpersonen/-institutionen untersucht werden;
- sollten die Auswirkungen fehlender Daten auf die Ergebnisse analysiert werden (z. B. mit einer Sensitivitätsanalyse); wenn Patienten nicht mehr auffindbar sind und ihre Ergebnisse nicht ermittelt werden können, sollte davon ausgegangen werden, dass sie den untersuchten SAE-Endpunkt erfüllen (z. B. den Mortalitätsendpunkt einer Studie).

Bei Mortalitätsstudien (und anderen Studien, die sich mit schwerwiegenden Ergebnissen befassen) sollten die Verfahren zur Untersuchung schwerwiegender Patientenergebnisse, die Anzahl der Probanden, die zur Nachbeobachtung verloren wurden, die Gründe für das Ausscheiden von Probanden aus der Studie und die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in Berichten und Veröffentlichungen vollständig offengelegt werden.

f. Fehlinterpretation durch die Autoren

Dazu gehören Schlussfolgerungen, die nicht mit dem Ergebnisteil des Berichts oder der Veröffentlichung übereinstimmen, wie z. B.

- Berichte und Veröffentlichungen, die nicht korrekt auf fehlende statistische Signifikanz/Konfidenzintervalle eingehen, die die Nullhypothese einschließen.
- Effekte, die für die klinische Relevanz zu klein sind.

g. Illegale Aktivitäten

Umfasst klinische Prüfungen, die nicht in Übereinstimmung mit den örtlichen Vorschriften durchgeführt werden. Von klinischen Prüfungen wird im Allgemeinen erwartet, dass sie in Übereinstimmung mit EN ISO 14155 oder einem vergleichbaren Standard sowie in Übereinstimmung mit den örtlichen Vorschriften und der Deklaration von Helsinki konzipiert, durchgeführt und berichtet werden.

A7. ANALYSE DER KLINISCHEN DATEN - EINHALTUNG DER SPEZIFISCHEN GRUNDLEGENDEN ANFORDERUNGEN

In dieser Anlage werden die Anforderungen an die klinische Bewertung beschrieben (MDD ER1, ER3, ER6; AIMDD ER1, ER2, ER5), doch kann es zusätzliche grundlegende Anforderungen geben, die durch ausreichende klinische Nachweise für die Konformitätsbewertung unterstützt werden müssen.

A7.1. Konformitätsbewertung mit der Sicherheitsanforderung (MDD ER1 / AIMDD ER1)

Das vom Hersteller zur Verfügung gestellte Informationsmaterial (einschließlich Etikett, Packungsbeilage, verfügbarem Werbematerial, einschließlich der vom Hersteller möglicherweise vorgesehenen Begleitdokumente) sollte überprüft werden, um sicherzustellen, dass es mit den in Stufe 2 bewerteten relevanten klinischen Daten übereinstimmt und dass alle Gefahren, Informationen zur Risikominderung und andere klinisch relevante Informationen in geeigneter Weise ermittelt wurden.

Input aus dem Risikomanagement und die Verwendung von Standards:

- In den Unterlagen zum Risikomanagement sollte festgestellt werden, ob alle ermittelten Gefahren vollständig durch harmonisierte Normen oder andere relevante Normen abgedeckt sind oder ob es Lücken gibt, die durch klinische Daten abgedeckt werden müssen.
- In den Risikomanagementdokumenten sollte festgestellt werden, ob alle ermittelten Risiken im Zusammenhang mit der Patientenbehandlung, der Funktionsweise des Produkts oder den Risiken im Zusammenhang mit der Verwendbarkeit minimiert wurden oder ob es Fragen zu den klinischen Risiken gibt, die geklärt werden müssen.
- Im Allgemeinen wird erwartet, dass die harmonisierten Normen vollständig angewandt werden, um eine Konformitätsvermutung zu begründen.
- Wenn technische Entwicklungen ein höheres Sicherheitsniveau als die geltenden harmonisierten Normen bieten, sollte das höhere Sicherheitsniveau Vorrang haben, um die Grundlegenden Anforderungen zu erfüllen, d. h. die Risiken müssen so weit wie möglich verringert werden, die Risiken müssen mit einem hohen Maß an Gesundheitsschutz und Sicherheit vereinbar sein, und die Nebenwirkungen müssen akzeptabel sein (MDD ER2 und ER3 und ER6; AIMDD ER1 und ER5).

Beispiele:

- Elektrische Gefahren sollten durch die Einhaltung der Norm EN 60601-1 und der geltenden Nebennormen für medizinische elektrische Geräte abgedeckt werden, damit das Produkt die Sicherheit und Gesundheit der Patienten oder Anwender nicht gefährdet. Unter diesen Umständen sind Restrisiken in Bezug auf elektrische Gefahren akzeptabel, und zusätzliche klinische Daten sind nicht erforderlich, es sei denn, bei den PMS-Aktivitäten werden negative Aspekte festgestellt.

- Es wird erwartet, dass harmonisierte Normen zur Gebrauchstauglichkeit (EN 62366 und ggf. EN 60601-1-6) angewandt werden, um sicherzustellen, dass Aspekte der Gebrauchstauglichkeit während der Produktentwicklung berücksichtigt werden. Sie geben jedoch keine Anleitung für eine detaillierte Auslegungsebene, obwohl bekannt ist, dass Aspekte der Gebrauchstauglichkeit einen großen Teil der Zwischenfälle verursachen oder zu ihnen beitragen. Daher können klinische Daten erforderlich sein, um nachzuweisen, dass das Risiko von Anwendungsfehlern aufgrund der ergonomischen Merkmale des Produkts und der Umgebung, in der das Produkt verwendet werden soll, so weit wie möglich reduziert wurde.

A7.2. Konformitätsbewertung mit Anforderung an ein akzeptables Nutzen-Risiko-Profil (MDD ER1 / AIMDD ER1)

Es wird erwartet,

- dass die klinische Bewertung zeigt, dass alle Risiken, die mit dem beabsichtigten Zweck verbunden sein können, minimiert und akzeptabel sind, wenn sie gegen den Nutzen für den Patienten abgewogen werden, und dass sie mit einem hohen Schutzniveau für Gesundheit und Sicherheit vereinbar sind; und
- dass die Gebrauchsanweisung die Zweckbestimmung des Produkts korrekt beschreibt, was durch ausreichende klinische Nachweise belegt ist; und
- dass die Gebrauchsanweisung korrekte Informationen zur Verringerung des Risikos von Anwendungsfehlern, Informationen über Restrisiken und deren Management enthält, die durch ausreichende klinische Nachweise belegt sind (z. B. Handhabungsanweisungen, Beschreibung von Risiken, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Kontraindikationen, Anweisungen für den Umgang mit vorhersehbaren unerwünschten Situationen).

a. Bewertung der Beschreibung der Zweckbestimmung des Produkts

Das vom Hersteller bereitgestellte Informationsmaterial (einschließlich Etikett, Gebrauchsanweisung, verfügbare Werbematerialien einschließlich der vom Hersteller möglicherweise vorgesehenen Begleitdokumente) ist zu überprüfen. Die Bewerter sollten beurteilen, ob die vom Hersteller vorgelegte Beschreibung die medizinischen Bedingungen und Zielgruppen, für die die Konformität mit den einschlägigen Grundlegenden Anforderungen durch ausreichende klinische Nachweise nachgewiesen wurde, korrekt angibt. Bei der Lektüre der Packungsbeilage sollte für die Anwender keine Unsicherheit darüber bestehen, wann ein bestimmter medizinischer Zustand oder eine bestimmte medizinische Indikation oder Zielgruppe von der CE-Kennzeichnung abgedeckt ist oder wann sie vollständig in die eigene Verantwortung des Anwenders fällt (Off-Label-Use).

b. Bewertung des Nutzens des Produkts für den Patienten

Positive Auswirkungen eines Produkts auf die Gesundheit einer Person sollten sinnvoll (relevant für den Patienten) und messbar sein. Art, Umfang, Wahrscheinlichkeit und Dauer des Nutzens sollten berücksichtigt werden. Der Nutzen kann Folgendes umfassen:

- positive Auswirkungen auf das klinische Ergebnis (z. B. verringerte Wahrscheinlichkeit unerwünschter Folgen, z. B. Mortalität, Morbidität; oder Verbesserung beeinträchtigter Körperfunktionen),
- die Lebensqualität des Patienten (signifikante Verbesserungen, u. a. durch Vereinfachung der Pflege oder Verbesserung der klinischen Behandlung der Patienten, Verbesserung der Körperfunktionen, Linderung von Symptomen),
- Ergebnisse im Zusammenhang mit der Diagnose (z. B. Ermöglichung einer korrekten Diagnose, frühere Diagnose von Krankheiten oder Krankheitsmerkmalen oder Identifizierung von Patienten, die eher auf eine bestimmte Therapie ansprechen),
- positive Auswirkungen von Diagnosegeräten auf klinische Ergebnisse oder
- Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit (z. B. die Fähigkeit eines medizinischen Diagnosegeräts, eine bestimmte Krankheit zu erkennen und somit ihre Ausbreitung zu verhindern, Phasen, Stadien, Ort, Schweregrad oder Varianten einer Krankheit, Vorhersage künftiger Krankheitsausbrüche).

c. Quantifizierung des/der Nutzen(s) für die Patienten

Die Festlegung bestimmter Endpunkte ist unerlässlich für die Durchführung klinischer Prüfungen und die ordnungsgemäße Ermittlung, Bewertung und Analyse der klinischen Daten.

- Der Nutzen wird häufig anhand einer Skala oder anhand bestimmter Endpunkte oder Kriterien (Arten von Nutzen) bewertet, oder es wird beurteilt, ob ein zuvor festgelegter Gesundheitsschwellenwert erreicht wurde.
- Die Veränderung des Zustands oder des klinischen Managements der Probanden, die auf dieser Skala gemessen oder durch eine Verbesserung oder Verschlechterung des Endpunkts bestimmt wird, bestimmt das Ausmaß des Nutzens bzw. der Nutzen für die Probanden. Schwankungen im Ausmaß des Nutzens innerhalb einer Population können ebenfalls berücksichtigt werden.
- Die klinische Relevanz dieser Veränderungen sollte erörtert und begründet werden.
- Idealerweise sollten diese Parameter direkt klinisch relevant sein.
- In bestimmten Fällen kann ein Nutzen angenommen werden, wenn validierte Surrogatendpunkte erfüllt sind (z. B. das Erzielen bestimmter Ergebnisse bei Labortests oder Messungen anatomischer oder physiologischer Eigenschaften).

- Auf der Grundlage des aktuellen Stands der medizinischen Erkenntnisse müssen die Bewerter die klinische Relevanz der für die klinische Bewertung eines Produkts verwendeten Endpunkte begründen und dokumentieren und die Validität aller Surrogat-Endpunkte nachweisen (falls Surrogat-Endpunkte verwendet wurden).

Die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient einen oder mehrere Nutzen erfährt, ist ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Bewertung des Nutzens und der klinischen Leistung eines Produkts.

- Auf der Grundlage der vorgelegten klinischen Daten und eines soliden statistischen Ansatzes sollte eine vernünftige Vorhersage des Anteils der "Responder" in der Zielgruppe oder den Untergruppen getroffen werden.
- Die Daten können zeigen, dass ein Nutzen nur bei einem kleinen Teil der Patienten in der Zielpopulation auftritt, oder aber, dass ein Nutzen bei Patienten in der gesamten Zielpopulation häufig auftritt. Es ist auch möglich, dass die Daten zeigen, dass verschiedene Patientenuntergruppen wahrscheinlich einen unterschiedlichen Nutzen oder ein unterschiedliches Ausmaß desselben Nutzens erfahren.
- Wenn die Untergruppen identifiziert werden können, kann das Produkt nur für diese Untergruppen angezeigt sein.
- In manchen Fällen können die Untergruppen jedoch nicht identifiziert werden. Bei der Abwägung von Nutzen und Risiken müssen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des klinischen Nutzens berücksichtigt werden.
- Ein großer Nutzen bei einem kleinen Teil der Probanden kann zu anderen Überlegungen führen als ein kleiner Nutzen bei einem großen Teil der Probanden. So kann beispielsweise ein großer Nutzen, selbst wenn er bei einer kleinen Population auftritt, signifikant genug sein, um die Risiken aufzuwiegen, während ein kleiner Nutzen nicht signifikant sein kann, es sei denn, er tritt bei einer großen Population von Probanden auf.

Die Dauer der Wirkung(en) (d. h. wie lange der Nutzen für den Patienten voraussichtlich anhält, sofern das Produkt dafür in Frage kommt)

- Die Dauer sollte auf der Grundlage solider klinischer Daten und geeigneter statistischer Ansätze beschrieben werden (z. B. als statistische Verteilung).
- Die PMCF wird entscheidend sein, um vernünftige Vorhersagen im Laufe der Zeit zu verfeinern und zu untermauern.

- Die Art der Wirkung kann eine wichtige Rolle spielen: Einige Behandlungen sind kurativ, während andere im Laufe des Lebens des Patienten möglicherweise häufig wiederholt werden müssen.
- Soweit bekannt, kann die Dauer der Wirkung einer Behandlung einen direkten Einfluss darauf haben, wie ihr Nutzen definiert wird. Behandlungen, die im Laufe der Zeit wiederholt werden müssen, können ein größeres Risiko mit sich bringen, oder der erfahrene Nutzen kann bei jeder Wiederholung der Behandlung abnehmen.
- Bei der Bewertung der Wirkungsdauer sollten die aktuellen Erkenntnisse/ den Stand der Technik und die verfügbaren Alternativen berücksichtigen.

d. Bewertung der klinischen Risiken von Produkten

In den Unterlagen zum Risikomanagement wird erwartet, dass die mit dem Produkt verbundenen Risiken und die Art und Weise, wie diesen Risiken begegnet wurde, genannt werden. Es wird erwartet, dass die klinische Bewertung auf die Bedeutung der Risiken eingeht, die nach Anwendung von Strategien zur Risikominderung durch den Hersteller verbleiben.

Die PMS-Berichte werden vom Hersteller erstellt und enthalten häufig Einzelheiten zum Zulassungsstatus des Produkts (Länder, in denen das Produkt vermarktet wird, und Datum des Beginns der Bereitstellung), zu den während des Berichtszeitraums ergriffenen behördlichen Maßnahmen (z. B. Rückrufe, Meldungen), eine tabellarische Auflistung der Vorkommnisse (insbesondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse/Vorkommnisse, einschließlich Todesfälle, aufgeschlüsselt danach, ob sie nach Ansicht des Herstellers mit dem Produkt zusammenhängen oder nicht) und Schätzungen zur Häufigkeit der Vorkommnisse.

Daten über Vorkommnisse nach dem Inverkehrbringen sind im Allgemeinen aussagekräftiger, wenn sie sich auf die Verwendung beziehen, doch ist Vorsicht geboten. Das Ausmaß der Anwendermeldungen im Rahmen des Vigilanzsystems für Medizinprodukte kann je nach Land, Anwender und Art des Vorfalls erheblich variieren. Es ist davon auszugehen, dass die Anwender eine beträchtliche Dunkelziffer melden. Die Analyse der Daten in diesen Berichten kann jedoch für einige Produkte eine angemessene Gewähr für die klinische Sicherheit und Leistung bieten.

Es kann hilfreich sein, eine Tabelle mit einer Zusammenfassung der produktbezogenen Vorkommnisse vorzulegen, wobei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen/Vor-

kommissionen besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird, und zu erläutern, ob die beobachteten produktbezogenen Vorkommnisse auf der Grundlage der Wirkungsweise des Produkts vorhersehbar sind.

Um das Ausmaß des wahrscheinlichen Risikos/der wahrscheinlichen Schäden aufzuzeigen, sollten die folgenden Faktoren - einzeln und in ihrer Gesamtheit - berücksichtigt werden:

- Art, Schwere, Anzahl und Häufigkeit der schädlichen Ereignisse im Zusammenhang mit der Verwendung des Produkts:
 - Produktbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse/Vorfälle: Ereignisse, die auf die Verwendung des Produkts zurückgeführt werden können oder wurden und zu einer lebensbedrohlichen Verletzung oder Erkrankung führen, die eine dauerhafte Beeinträchtigung oder Schädigung des Körpers zur Folge haben oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eine dauerhafte Schädigung des Körpers zu verhindern.
 - Gerätebedingte nicht schwerwiegende/nicht meldepflichtige schädliche Ereignisse: Ereignisse, die auf die Verwendung des Produkts zurückgeführt werden können oder wurden und die nicht die Kriterien für eine Einstufung als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Produkt erfüllen.
 - Verfahrensbedingte Zwischenfälle: Schäden für den Patienten, die sich aus der Anwendung des Produkts ergeben, aber nicht durch das Produkt selbst verursacht werden. Zum Beispiel anästhesiebedingte Komplikationen im Zusammenhang mit der Implantation eines Produkts.
- Wahrscheinlichkeit eines schädlichen Ereignisses: Der Anteil der vorgesehenen Population, bei dem zu erwarten ist, dass ein schädliches Ereignis eintritt; bei der Messung der Wahrscheinlichkeit kann berücksichtigt werden, ob ein Ereignis einmal oder wiederholt auftritt.
- Dauer der schädlichen Ereignisse (d. h. wie lange die schädlichen Folgen anhalten): Einige Produkte können vorübergehende, geringfügige Schäden verursachen; einige Produkte können wiederholte, aber reversible Schäden verursachen; und andere Produkte können dauerhafte, schwächende Verletzungen verursachen. Die Schwere der Schädigung sollte zusammen mit ihrer Dauer berücksichtigt werden.
- Risiko von falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnissen bei medizinischen Diagnoseprodukten:

- Wenn ein Diagnosegerät ein falsch-positives Ergebnis liefert, könnte der Patient beispielsweise eine unnötige Behandlung erhalten und sich allen damit verbundenen Risiken aussetzen, oder es könnte fälschlicherweise eine schwere Krankheit diagnostiziert werden;
 - Wenn ein Diagnosegerät ein falsch-negatives Ergebnis liefert, kann es sein, dass der Patient keine wirksame Behandlung erhält (wodurch ihm die Vorteile einer solchen Behandlung entgehen) oder dass die richtige Krankheit oder der richtige Zustand nicht diagnostiziert wird;
 - andere Risiken, die mit falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen verbunden sind.
- Es ist auch wichtig, die Gesamtheit der schädlichen Ereignisse im Zusammenhang mit dem Gerät zu betrachten.
 - Die Anzahl der verschiedenen Arten von schädlichen Ereignissen, die sich aus der Verwendung des Produkts ergeben können, und der Schweregrad ihrer Gesamtwirkung müssen berücksichtigt werden. Wenn mehrere schädliche Ereignisse gleichzeitig auftreten, haben sie eine größere Gesamtwirkung.
 - Kommentieren Sie speziell alle klinischen Daten, die Gefahren aufzeigen, die zuvor nicht in der Risikomanagementdokumentation berücksichtigt wurden, und geben Sie an, welche zusätzlichen Abhilfemaßnahmen erforderlich sind (z. B. Änderung der Auslegung, Änderung des vom Hersteller bereitgestellten Informationsmaterials wie die Aufnahme von Kontraindikationen in die Gebrauchsanweisung).

e. Bewertung der Annehmbarkeit des Nutzen/Risiko-Profiles

- Bewertung, ob die klinischen Daten zum Nutzen und zu den Risiken im Vergleich zum aktuellen Stand der Technik in dem entsprechenden medizinischen Bereich für alle medizinischen Bedingungen und Zielgruppen, die durch den beabsichtigten Zweck abgedeckt werden, akzeptabel sind und ob Einschränkungen für bestimmte Bevölkerungsgruppen und/oder medizinische Bedingungen berücksichtigt werden müssen.
- Der aktuelle Wissensstand/Stand der Technik muss daher ermittelt und definiert werden, möglicherweise auch relevante Vergleichsgeräte und medizinische Alternativen, die für die Zielgruppen verfügbar sind. Die Dokumentation des klinischen Hintergrunds umfasst in der Regel die folgenden Informationen:
 - klinischer Hintergrund
 - Informationen über den/die zu behandelnden, zu verwaltenden oder zu diagnostizierenden klinischen Zustand(e)

- Prävalenz der Erkrankung(en)
 - natürlicher Verlauf der Erkrankung(en)
- andere Produkte und medizinische Alternativen, die für die Zielgruppe zur Verfügung stehen, einschließlich Nachweisen für die klinische Leistungsfähigkeit und Sicherheit
 - frühere Behandlungen
 - für die Zielgruppe verfügbare medizinische Optionen (einschließlich konservativer, chirurgischer und medikamentöser Maßnahmen)
 - bestehende Produkte, Benchmark-Produkte
- Der klinische Hintergrund muss hinreichend detailliert sein, damit der Stand der Technik in Bezug auf die klinische Leistung und das klinische Sicherheitsprofil genau charakterisiert werden kann. Die Auswahl der klinischen Daten, die den Stand der Technik charakterisieren, sollte objektiv sein und nicht auf der Grundlage von Daten selektiert werden, die für das zu bewertende Produkt günstig sind.
- Es sollten Informationen über alternative Ansätze, die verwendet oder in Betracht gezogen wurden
- und deren Vor- und Nachteile. Unzulänglichkeiten der derzeitigen Therapien sollten anhand einer kritischen und umfassenden Überprüfung der einschlägigen veröffentlichten Literatur ermittelt werden. Aus der Literaturübersicht sollte hervorgehen, ob das Produkt eine wesentliche Lücke in der Gesundheitsversorgung schließt. Besteht kein solcher klinischer Bedarf, muss die Designlösung ein verbessertes oder zumindest gleichwertiges Nutzen/Risiko-Profil im Vergleich zu bestehenden Produkten oder Therapien aufweisen.
- Wenn die Vergleichbarkeit mit einer anerkannten Therapie zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens nicht gegeben ist, sollte dies in der IFU des Produkts klar beschrieben werden.
- Selbst wenn ein Produkt nicht mit einer anerkannten Erstlinientherapie oder dem Klassenbesten konkurrieren kann, kann es das Portfolio akzeptabler Behandlungen ergänzen, da es selbst bei einer Erstlinientherapie wahrscheinlich Kontraindikationen oder Non-Responder geben wird.
- Produkte, die vielleicht nicht zu den Klassenbesten gehören, können ausreichende klinische Nachweise für ein akzeptables Nutzen/Risiko-Profil für bestimmte, definierte Untergruppen oder sogar eine überlegene klinische Leistung unter bestimmten Bedingungen (z. B. bei Notfällen im Freien) liefern.

- Die Position innerhalb des Behandlungsportfolios muss im Bericht über die klinische Bewertung und in anderen einschlägigen Unterlagen ordnungsgemäß angegeben werden.

Beispiel: Ein System zur Tiefenhirnstimulation hat sich bei der Behandlung von Depressionen als wirksam erwiesen. Die Implantation von Elektroden in das Gehirn ist jedoch mit großen Risiken verbunden. Für Patienten, die an Depressionen leiden, gibt es weniger invasive Behandlungsmöglichkeiten. Unter Berücksichtigung des verfügbaren Behandlungsportfolios hat der Hersteller die medizinische Indikation des Geräts auf "therapieresistente Depressionen" beschränkt, was sich in der Gebrauchsanweisung und in anderen einschlägigen Unterlagen widerspiegelt.

A7.3. Konformitätsbewertung mit Anforderungen an die Leistung (MDD ER3 / AIMDD ER2)

Die Produkte müssen die vom Hersteller vorgesehenen Leistungen erbringen. Die Fähigkeit eines Medizinprodukts, die vom Hersteller angegebene Zweckbestimmung zu erfüllen, muss nachgewiesen werden, einschließlich aller direkten oder indirekten medizinischen Auswirkungen auf den Menschen sowie des klinischen Nutzens für den Patienten, der sich aus den technischen oder funktionellen, einschließlich diagnostischen, Merkmalen eines Produkts ergibt, wenn es wie vom Hersteller vorgesehen verwendet wird.

Die klinische Leistung umfasst alle Angaben über die klinischen Eigenschaften und die Sicherheit des Produkts, das der Hersteller zu verwenden beabsichtigt. Es wird erwartet:

- dass die Produkte unter normalen Verwendungsbedingungen die ihnen zugeordneten Leistungen erbringen, und
- dass die beabsichtigten Leistungen durch ausreichende klinische Nachweise belegt sind.

Die Bewertung der klinischen Leistung kann je nach Produktgruppe sehr unterschiedlich ausfallen, insbesondere zwischen therapeutischen und diagnostischen Produkten. Die folgende Liste enthält Beispiele für Leistungsdaten, die insbesondere für Diagnoseprodukte relevant sind:

- Reproduzierbarkeit der unabhängigen Aufnahme von Bildern (gleicher Patient, gleiches Gerät, unterschiedlicher Bediener und Interpret).
- Reproduzierbarkeit der unabhängigen Befundung von Bildern (gleicher Patient, gleiches Gerät, gleiche Bilder, unterschiedlicher Auswerter/Analysator).

- Diagnostische Sensitivität und Spezifität des Tests für die wichtigsten klinischen Indikationen; positiver und negativer Vorhersagewert entsprechend den unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten vor dem Test.
- Vergleiche der Leistung neuer Iterationen der Diagnosesoftware mit früheren Softwareversionen.
- Normalwerte nach Alter und Geschlecht, für alle Gruppen, in denen das Diagnosesystem verwendet werden kann.

A7.4. Konformitätsbewertung mit Anforderung an die Akzeptanz von unerwünschten Nebenwirkungen (MDD ER6 / AIMDD ER5)

Jede unerwünschte Nebenwirkung muss ein vertretbares Risiko darstellen, wenn man sie gegen die beabsichtigten Leistungen abwägt.

Um die Annehmbarkeit der Nebenwirkungen eines Produkts bewerten zu können, müssen

- müssen klinische Daten zur Bewertung von Art, Schwere und Häufigkeit möglicher unerwünschter Nebenwirkungen vorliegen;
- Die klinischen Daten sollten eine ausreichende Anzahl von Beobachtungen (z. B. aus klinischen Prüfungen oder PMS) enthalten, um die wissenschaftliche Gültigkeit der Schlußfolgerungen in bezug auf unerwünschte Nebenwirkungen und die Leistung des Produkts zu gewährleisten;
- Um zu beurteilen, ob unerwünschte Nebenwirkungen akzeptabel sind, muss der Stand der Technik berücksichtigt werden, einschließlich der Eigenschaften von Vergleichsprodukten und medizinischen Alternativen, die den Patienten derzeit zur Verfügung stehen, sowie unter Bezugnahme auf objektive Leistungskriterien aus geltenden Normen und Leitfäden.

Fehlen klinische Daten oder ist die Zahl der Beobachtungen unzureichend, ist die Anforderung an die Akzeptanz unerwünschter Nebenwirkungen nicht erfüllt.

Beispiel:

Eine hinreichende Wahrscheinlichkeit (80 %) für das Auftreten mindestens einer unerwünschten Nebenwirkung bei der Untersuchung von 15 Probanden erfordert eine Nebenwirkung mit einer tatsächlichen Wahrscheinlichkeit von 10 %. Wenn nur 15 Patienten untersucht wurden, könnte es aus statistischer Sicht schwerwiegende Nebenwirkungen mit einer tatsächlichen Wahrscheinlichkeit von 10 % geben, die keine angemessene Chance hatten, entdeckt zu werden. Das Produkt wäre nur dann akzeptabel (für jede Art und Schwere unerwünschter Nebenwirkungen), wenn dieses Ausmaß im

Verhältnis zur Leistung des Produkts und zum derzeitigen Stand der Technik akzeptabel ist.

Die nachstehende Tabelle enthält entsprechende Zahlen für unerwünschte Nebenwirkungen mit einer tatsächlichen Wahrscheinlichkeit von 10 %, 5 % und 1 %.

	Fall 1	Fall 2	Fall 3
Wahrscheinlichkeit der Beobachtung von mindestens 1 Ereignis (P)	80%	80%	80%
Tatsächliche Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses	10%	5%	1%
Anzahl der untersuchten Personen (n)	15	32	161

Der Schwellenwert, der für jedes neue Produkt als akzeptabel vorgeschlagen wird, hängt von der Schwere und Nachweisbarkeit der betreffenden Nebenwirkungen ab.

A8. PRODUKTE FÜR UNERFÜLLTE MEDIZINISCHE BEDÜRFNISSE - ZU BEACHTENDE ASPEKTE

Wie alle Medizinprodukte müssen auch Medizinprodukte für unerfüllte medizinische Bedürfnisse die Grundlegenden Anforderungen vollständig erfüllen, um eine CE-Kennzeichnung zu erhalten. Die Bewerber sollten beurteilen, ob die Produkte den Patienten einen klinischen Nutzen bringen bei

- Krankheiten, die lebensbedrohlich sind oder eine dauerhafte Beeinträchtigung einer Körperfunktion verursachen und
- für die die derzeitigen medizinischen Alternativen unzureichend sind oder erhebliche Risiken bergen.

Entsprechende Produkte werden in dieser Anlage als "bahnbrechende Produkte" bezeichnet.

a. Bahnbrechende Produkte

In Ausnahmefällen kann der große Nutzen ein relativ hohes Maß an Unsicherheit rechtfertigen, und der Zugang zum Markt kann auf der Grundlage begrenzter klinischer Nachweise gewährt werden, wie z. B.

- Erfahrungen aus "compassionate use"- und humanitären Ausnahmeprogrammen, Verwendung von Sonderanfertigungen, Ergebnisse von Durchführbarkeitsstudien;
- begrenzte Langzeitdaten.

Zusätzlich zu den in diesem MEDDEV-Dokument beschriebenen allgemeinen Aspekten sollten die Bewerter die Situation vollständig offenlegen und im Bericht über die klinische Bewertung auf die folgenden Punkte eingehen

- die genaue Zweckbestimmung, einschließlich der medizinischen Indikation (falls für das Produkt zutreffend), für die das Produkt entwickelt wurde, und ob Restrisiken und Unsicherheiten oder unbeantwortete Fragen bei dieser Indikation (oft eine Nischenindikation) als akzeptabel angesehen werden;
- Erläuterungen dazu, warum die derzeitigen medizinischen Alternativen als unzureichend oder mit erheblichen Risiken behaftet angesehen werden;
- Erläuterungen zu den Vorteilen des zu bewertenden Produkts;
- ob in der Gebrauchsanweisung klar beschrieben wird
 - den genauen Verwendungszweck (einschließlich der medizinischen Indikationen) und etwaige Einschränkungen,
 - die begrenzte klinische Erfahrung,
 - Unsicherheiten oder unbeantwortete Fragen zu Restrisiken und Nutzen für die Patienten¹⁹;
- die Notwendigkeit, einen strengen PMCF-Plan aufzustellen mit Informationen über
 - die Art und Qualität der Daten, die in der Phase nach dem Inverkehrbringen gewonnen werden müssen, um die klinische Leistung und die klinische Sicherheit des Produkts weiter zu bewerten;
 - wie die Daten rechtzeitig gewonnen werden können und welche Aspekte dabei zu berücksichtigen sind, einschließlich Prognosen über die Anzahl der Patienten, die pro Jahr mit dem Produkt behandelt werden sollen;
 - In den folgenden Fällen sollte der Hersteller anstreben, alle Patienten in PMCF-Studien einzubeziehen:

¹⁹ Beispiel: "Bislang wurden keine schwerwiegenden langfristigen unerwünschten Wirkungen gemeldet". Dies wäre eine unzureichende Beschreibung der begrenzten Erfahrungen und der Unsicherheiten hinsichtlich der Restrisiken.

- ein Produkt, das erhebliche Risiken birgt (d. h. bei dem schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu erwarten sind), oder
- ein Produkt für seltene Krankheiten.
- die Notwendigkeit, den Bericht über die klinische Bewertung aktiv zu aktualisieren, wenn neue wichtige Informationen vorliegen, und zwar in Übereinstimmung mit Abschnitt 6.2.3 b des vorliegenden Dokuments.

In diesen Ausnahmefällen sollten die benannten Stellen jährliche Bewertungen der aktualisierten klinischen Bewertungsberichte und der Ergebnisse der PMCF-Studien durchführen.

b. Nachfolgende Produkte

Produkte, die im Anschluss an einen therapeutischen/diagnostischen Durchbruch auf den Markt kommen, können nicht nach denselben Kriterien beurteilt werden, die oben für bahnbrechende Produkte aufgeführt sind. Bei der klinischen Bewertung dieser Produkte sollten die folgenden Überlegungen berücksichtigt werden:

- Wenn ein Produkt im Anschluss an einen therapeutischen/diagnostischen Durchbruch auf den Markt kommt, hat sich die klinische Evidenz wahrscheinlich rasch weiterentwickelt, seit das erste bahnbrechende Produkt auf den Markt kam.
- Angesichts der sich entwickelnden Beweislage ist ein Markteintritt mit großer Unsicherheit möglicherweise nicht mehr legitim
- wenn PMCF-Daten erforderlich sind, sollten PMCF-Studien auch für Produkte vorgesehen werden, die nach einem therapeutischen/diagnostischen Durchbruch auf den Markt kommen

A9. KLINISCHER BEWERTUNGSBERICHT - VORGESCHLAGENES INHALTSVERZEICHNIS, BEISPIELE FÜR DEN INHALT

Die in der Tabelle aufgeführten Beispiele für den Inhalt dienen der Veranschaulichung. Der Inhalt des Berichts über die klinische Bewertung wird je nach Art und Vorgeschichte des zu bewertenden Produkts variieren.

Inhaltsverzeichnis	Beispiel eines Inhaltsverzeichnisses
--------------------	--------------------------------------

1. Zusammenfassung	Kurzfassung, Zusammenfassung für externe Zwecke. In diesem Abschnitt sollte die Bestimmung des Nutzen-Risiko-Profiles für die vorgesehenen Zielgruppen und medizinischen Indikationen sowie der Nachweis der Akzeptanz dieses Profils auf der Grundlage des Stands der Technik in den betreffenden medizinischen Bereichen zusammengefasst werden.
2. Umfang der klinischen Bewertung	Siehe Abschnitt 7 und Anhang A3. Identifizierung der Produkte, die Gegenstand dieses Berichts über die klinische Bewertung sind, Produkte, Modelle, Größen, Softwareversionen, Zubehör, ihre geschützten Bezeichnungen, während der Produktentwicklung vergebene Codenamen. Name und Anschrift des Herstellers. Angabe, ob diese klinische Bewertung für die AIMDD in der Fassung der Richtlinie 2007/47/EG oder für die MDD in der Fassung der Richtlinie 2007/47/EG vorgelegt wird. Kurze physikalische und chemische Beschreibung, einschließlich der Materialien. Angabe, ob das Produkt (bereits auf dem Markt befindliche oder neue) Arzneimittel, Gewebe oder Blutprodukte enthält. Mechanische und physikalisch-chemische Merkmale; andere (wie steril vs. unsteril, Radioaktivität usw.); Bild oder Zeichnung des Produkts. Verwendete Technologien, unabhängig davon, ob das Produkt auf einer neuen Technologie beruht, eine neue klinische Anwendung einer bestehenden Technologie darstellt oder das Ergebnis einer schrittweisen Änderung einer bestehenden Technologie ist.

	Beschreibung der innovativen Aspekte des Produkts. Gerätegruppe, zu der das Produkt gehört. Wie das Produkt seine Zweckbestimmung erfüllt. Positionierung im Vergleich zu den verfügbaren Behandlungsoptionen, Management- und Diagnoseoptionen. Genaue Beschreibung der Zweckbestimmung gemäß der Gebrauchsanweisung²⁰ des Produkts, mit genauen medizinischen Indikationen (falls zutreffend) und Kontraindikationen; Angaben in verfügbarem Werbematerial. Bezeichnung der Krankheit oder des Leidens, klinische Form, Stadium, Schweregrad, zu behandelnde/behandelnde/diagnostizierende Symptome oder Aspekte, Patienten-Zielgruppe, Anwender-Zielgruppe. Vorgesehene Anwendung des Produkts, einmalig/wiederverwendbar, invasiv/nicht invasiv, implantierbar, Dauer der Anwendung oder des Kontakts mit dem Körper, maximale Anzahl der wiederholten Anwendungen. Identifizierung der Organe, Gewebe oder Körperflüssigkeiten, mit denen das Produkt in Kontakt kommt. Vorsichtsmaßnahmen. Vom Hersteller vorgesehene Angaben zur klinischen Leistung und klinischen Sicherheit. Ob das Gerät bereits mit der CE-Kennzeichnung versehen ist, ob es auf dem Markt ist, seit wann, in welchen Regionen, Geschichte des Geräts, einschließlich Datum früherer Änderungen mit Begründung und Beschreibung, Verkaufsmengen.
--	---

²⁰ In Ausnahmefällen, in denen eine Gebrauchsanweisung nicht erforderlich ist, sind die allgemein anerkannten Anwendungsmodalitäten zu beschreiben

	Änderungen seit dem letzten Bericht, ob das Produkt geändert wurde, Identifizierung neuer Produkte, Modelle, Größen, Software, Zubehör, neue Zweckbestimmung, neue Ansprüche, neue Ereignisse im Zusammenhang mit dem Produkt, die sich auf die klinische Bewertung auswirken. Identifizierung der Abschnitte des Berichts über die klinische Bewertung, die die sich auf die neuen Informationen beziehen und geändert wurden. Sonstige Aspekte.
3. Klinischer Hintergrund, aktueller Wissensstand, Stand der Technik	Siehe Abschnitte 8-10 und Anhänge A4-A5. Identifizierung der betroffenen medizinischen Bereiche/ relevanten medizinischen Bedingungen. Kurze Zusammenfassung und Begründung der Strategie für die Literaturrecherche, die zur Beschaffung von Informationen über den aktuellen Wissensstand/den Stand der Technik angewandt wurde, einschließlich der verwendeten Quellen, Suchfragen, Suchbegriffe, Auswahlkriterien für die Ergebnisse der Suche, Qualitätskontrollmaßnahmen, Ergebnisse, Anzahl und Art der als relevant befundenen Literatur. Verwendete Beurteilungskriterien. Anwendbare Normen und Leitfäden. Beschreibung, natürlicher Verlauf und Folgen der betreffenden Krankheitsbilder. Ob es verschiedene klinische Formen, Stadien und Schweregrade der Erkrankungen gibt. Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung, nach Altersgruppe, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, familiären Veranlagungen, genetischen Aspekten. Beschreibung der verfügbaren therapeutischen/medizinischen/diagnostischen Optionen, historischer Kontext und Entwicklungen, Zusammenfassung der

	Vor- und Nachteile der verschiedenen Optionen, Nutzen-/Risikoprofile und Grenzen in Bezug auf die verschiedenen klinischen Formen, Stadien und Schweregrade der Erkrankungen und in Bezug auf die verschiedenen Zielgruppen. Beschreibung des Nutzens und der Risiken (Art, Ausmaß, Wahrscheinlichkeit, Dauer, Häufigkeit), Akzeptanz unerwünschter Nebenwirkungen und sonstiger Risiken (einschließlich Art, Schwere, Wahrscheinlichkeit und Dauer des akzeptablen Schadens). Gefahren, die von Stoffen und Technologien ausgehen, die für das zu bewertende Produkt von Bedeutung sein könnten. Mechanismen der Schädigung, klinische Aspekte der Minimierung und des Managements von Nebenwirkungen und anderen Risiken. Arten von Anwendern. Unterschiedliche Meinungen von Fachleuten über die Verwendung der verschiedenen medizinischen Optionen. Unerfüllte medizinische Bedürfnisse.
4. Das zu bewertende Gerät	
4.1. Art der Bewertung	Stützt sich die klinische Bewertung auf - derzeit verfügbare wissenschaftliche Literatur und/oder - durchgeführte klinische Prüfungen oder - ob der Nachweis der Konformität mit den grundlegenden Anforderungen auf der Grundlage klinischer Daten als nicht angemessen erachtet wird. Wenn klinische Daten nicht als angemessen erachtet werden, sind Überlegungen gemäß Abschnitt 10.3 anzustellen.

4.2. Nachweis der Gleichwertigkeit
(nur wenn Gleichwertigkeit behauptet
wird)

Siehe Anhang A1.

Kennzeichnung des gleichwertigen Produkts und seines Herstellers. Genaue Bezeichnung, Modelle, Größen, Softwareversionen, Zubehör usw. Name des Herstellers. Beziehung zu dem zu bewertenden Gerät (Vorgänger/Nachfolger, andere). Regulatorischer Status. Wenn das Produkt nicht CE-gezeichnet ist, Begründung für die Verwendung der Daten.

Vergleich der klinischen, biologischen und technischen Merkmale (siehe Anhang A1 für Einzelheiten). Begründung der Gleichwertigkeit, Beschreibung der relevanten klinischen, biologischen und technischen Merkmale, die sich auf die klinischen Eigenschaften des Produkts auswirken, Unterschiede zwischen der Zweckbestimmung des zu bewertenden Produkts und des gleichwertigen Produkts (Indikationen, Kontraindikationen, Vorsichtsmaßnahmen, Patientenzielgruppen, Zielanwender, Art der Anwendung, Dauer der Anwendung/Anzahl der Wiederanwendungen, andere), Art der Wechselwirkung zwischen Produkt und Körper. Auswahl, Begründung und Gültigkeit von Parametern und Modellen für die nichtklinische Bestimmung von Merkmalen.

Angabe der durchgeführten präklinischen Studien und der verwendeten Literatur, kurze Zusammenfassungen der Studien und der Literatur (Methoden, Ergebnisse, Schlussfolgerungen der Autoren), Bewertung der methodischen Qualität der Studie oder des Dokuments, der wissenschaftlichen Validität der Informationen.

Vergleichstabellen für das zu bewertende Gerät und das gleichwertige Gerät mit den für die Bewertung

	der drei Merkmale relevanten Parametern. Vergleichende Zeichnungen oder Bilder des Produkts und des gleichwertigen Produkts, die die Elemente zeigen, die mit dem Körper in Berührung kommen. Ermittlung der Unterschiede, Bewertung, ob die Unterschiede die klinische Leistung und die klinische Sicherheit des Produkts voraussichtlich beeinflussen werden oder nicht, Begründung der getroffenen Annahmen. Schlussfolgerungen zur Gleichwertigkeit. Angabe, ob sich der durchgeführte Vergleich auf alle Produkte/Modelle/Größen/Einstellungen/Zubehörteile und die gesamte Zweckbestimmung des zu bewertenden Produkts oder nur auf bestimmte Produkte/Modelle/Größen/Einstellungen/Zubehörteile oder ausgewählte Aspekte der Zweckbestimmung bezieht und welche. Schlussfolgerungen, ob die Gleichwertigkeit nachgewiesen ist oder nicht; falls sie nachgewiesen ist, Bestätigung, dass die Unterschiede die klinische Leistung und die klinische Sicherheit des zu bewertenden Produkts voraussichtlich nicht beeinträchtigen werden; Beschreibung etwaiger Einschränkungen und Lücken.
4.3. Klinische Daten, die vom Hersteller erstellt wurden und ihm vorliegen	Siehe Abschnitt 8.1. Identifizierung der klinischen Daten, die vom Hersteller erstellt wurden und in seinem Besitz sind.
4.4. Klinische Daten aus der Literatur	Siehe Abschnitt 8.2 und Anhänge A4-A5. Kurze Zusammenfassung und Begründung der für die Suche nach klinischen Daten angewandten Literaturrecherche-Strategie, einschließlich der Ziele, der verwendeten Quellen, der Suchfragen, der Suchbegriffe, der auf die Ergebnisse der Suche angewandten Auswahlkriterien, der Maßnahmen zur

	Qualitätskontrolle, der Ergebnisse sowie der Anzahl und Art der als relevant befundenen Literatur.
4.5. Zusammenfassung und Bewertung der klinischen Daten	Siehe Abschnitt 9 und Anhang A6. - Durchführbarkeitsstudien - Klinische Pivotaluntersuchungen - PMCF-Studien - Andere Verwendungsdaten Zusammenfassungen von klinischen Daten, die vom Hersteller erstellt wurden und ihm vorliegen, sowie von wissenschaftlicher Literatur, die für relevant befunden wurde. Einschließlich einer kurzen Zusammenfassung der Studien oder Referenzen (Methoden, Ergebnisse, Schlussfolgerungen der Autoren), Bewertung ihrer methodischen Qualität, der wissenschaftlichen Validität des Inhalts, der Relevanz für die klinische Bewertung, der Gewichtung der Daten, des verwendeten Inhalts (Leistungsdaten, Sicherheitsdaten, beides), der Gründe für die Ablehnung einer Studie oder eines Dokuments, der Gründe für die Ablehnung eines Teils des Inhalts.
4.6. Analyse der klinischen Daten	
4.6.1. Anforderung an die Sicherheit (MDD ER1/ AIMDD ER1)	Siehe Abschnitt 10 und Anhang A7.1. Zusammenfassung der Konformitätsbewertung mit der Anforderung an die Sicherheit (MDD ER1 / AIMDD ER1). Analyse, ob es besondere Auslegungsmerkmale gibt, die besondere Sicherheitsbedenken aufwerfen (z. B. Vorhandensein von medizinischen, menschlichen oder tierischen Bestandteilen), die in der Risikomanagementdokumentation des Produkts identifiziert wurden und die aus klinischer Sicht bewertet

	werden mussten, und ob diese angemessen berücksichtigt wurden. ob die in der Risikomanagement-Dokumentation und in der Literatur genannten Risiken angemessen behandelt wurden. Wurden alle Gefahren und andere klinisch relevante Informationen (z. B. klinische Vorsichtsmaßnahmen zur Risikominderung, klinisches Risikomanagement) in angemessener Weise ermittelt? Ob die Sicherheitsmerkmale und die Zweckbestimmung des Produkts eine Schulung des Endanwenders oder andere Vorsichtsmaßnahmen erfordern, ob die vorgesehenen Anwender angemessen sind und ob die Schulungsanforderungen und andere Vorsichtsmaßnahmen in der Gebrauchsanweisung beschrieben sind. Ob eine vollständige Übereinstimmung zwischen dem aktuellen Wissensstand/dem Stand der Technik, den verfügbaren klinischen Daten, dem vom Hersteller bereitgestellten Informationsmaterial und der Risikomanagement-Dokumentation für das Produkt besteht.
4.6.2. Anforderung an das akzeptable Nutzen-Risiko-Profil (MDD ER1 / AIMDD ER1)	Siehe Abschnitt 10 und Anhang A7.2. Zusammenfassung der Konformitätsbewertung mit Anforderung an das annehmbare Nutzen-Risiko-Profil (MDD ER1 / AIMDD ER1). Zusammenfassung der Gesamterfahrung mit dem Produkt, einschließlich der geschätzten Anzahl und Merkmale der Patienten, die dem Produkt in klinischen Prüfungen, PMCF, aus anderen Anwendererfahrungen und auf dem Markt ausgesetzt waren; Dauer der Nachbeobachtung. Art, Ausmaß/Schweregrad, Wahrscheinlichkeit/Häufigkeit und Dauer

	des Nutzens für die Patienten sowie der unerwünschten Nebenwirkungen und sonstigen Risiken. Für jeden Aspekt des Verwendungszwecks ist zu prüfen, ob das Nutzen-/Risikoprofil einschließlich seiner Unsicherheiten oder unbeantworteten Fragen mit einem hohen Schutzniveau für Gesundheit und Sicherheit vereinbar ist; entsprechende Begründungen.
4.6.3. Anforderung an die Leistung (MDD ER3 / AIMDD ER2)	Siehe Abschnitt 10 und Anhang A7.3. Zusammenfassung der Konformitätsbewertung mit der Anforderung an die Leistung (MDD ER3 / AIMDD ER2). Beschreibung der klinischen Leistung. Für jede vorgesehene Leistung, Ausmaß, in dem eine Bewertung des Nutzens auf der Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, Einschränkungen der Daten, Beschreibung von Lücken, Unsicherheiten oder unbeantworteten Fragen und Annahmen. ob die verfügbaren Daten eine angemessene Bewertung der Leistung ermöglichen, Einschränkungen der Daten, Lücken, Unsicherheiten oder unbeantwortete Fragen. Ob es für jede beabsichtigte Leistung einen ausreichenden klinischen Nachweis gibt.
4.6.4. Anforderung an die Akzeptanz von Nebenwirkungen (MDD ER6 / AIMDD ER5)	Siehe Abschnitt 10 und Anhang A7.4. Zusammenfassung der Konformitätsbewertung mit der Anforderung an die Akzeptanz von unerwünschten Nebenwirkungen (MDD ER6 / AIMDD ER5). Ob die verfügbaren Daten von ausreichender Menge und Qualität sind, um unerwünschte Nebenwirkungen und deren Häufigkeit zu erkennen, Einschränkungen der Daten, Beschreibung von Lücken, Unsicherheiten oder unbeantworteten Fragen und Annahmen.

	Ob die unerwünschten Nebenwirkungen akzeptabel sind und entsprechende Begründungen.
5. Schlussfolgerungen	Siehe Abschnitt 11. Klare Aussage zur Einhaltung der Grundlegenden Anforderungen. Annehmbarkeit des Nutzen-Risiko-Profiles gemäß dem aktuellen Wissensstand/dem Stand der Technik in den betreffenden medizinischen Bereichen und gemäß den verfügbaren medizinischen Alternativen. Angemessenheit des vom Hersteller zur Verfügung gestellten Informationsmaterials, Angemessenheit der Zweckbestimmung und der Risikominderungsmaßnahmen; Unstimmigkeiten. Eignung des Produkts, einschließlich seiner Gebrauchsanweisung, für die vorgesehenen Anwender und Aspekte der Benutzerfreundlichkeit; Unstimmigkeiten. Angemessenheit der vom Hersteller vorgesehenen Angaben; Unstimmigkeiten. Kohärenz zwischen den klinischen Daten, dem vom Hersteller bereitgestellten Informationsmaterial und der Risikomanagementdokumentation für das zu bewertende Produkt; Unstimmigkeiten. Besteht eine Übereinstimmung zwischen diesen Dokumenten und dem aktuellen Wissensstand/dem Stand der Technik; Unstimmigkeiten. Beschreibung von Restrisiken und Unsicherheiten oder unbeantworteten Fragen, ob diese für die CE-Kennzeichnung akzeptabel sind, wie diese während der PMS beachtet werden sollten (Unsicherheiten in Bezug auf die mittel- und langfristige Leistung, Sicherheit bei weit verbreiteter Anwendung, Restrisiken wie

	unerwünschte Nebenwirkungen und Komplikationen, die mit Raten auftreten, die unter den Erfassungsmöglichkeiten der derzeit verfügbaren klinischen Daten liegen, andere). Ob diese bereits in laufenden PMS-Aktivitäten, z. B. in derzeit laufenden PMCF-Studien, behandelt werden. Ob neue oder zusätzliche PMS-Aktivitäten, einschließlich PMCF-Studien, vorgesehen werden sollten.
6. Datum der nächsten klinischen Bewertung	Siehe Abschnitt 6.2.3. Vorgeschlagenes Datum, Begründung für das Datum.
7. Daten und Unterschriften	Siehe Abschnitt 11. Datum des klinischen Bewertungsberichts. Erklärung, dass die Bewerter mit dem Inhalt des Berichts einverstanden sind. Daten, Namen und Unterschriften der Bewerter. Endgültige Freigabe durch den Hersteller. Datum, Name und Unterschrift.
8. Qualifizierung der verantwortlichen Evaluatoren	Siehe Abschnitt 6.4.
9. Referenzen	Siehe Abschnitt 11.

A10. VORGESCHLAGENE CHECKLISTE FÜR DIE FREIGABE DES BERICHTS ÜBER DIE KLINISCHE BEWERTUNG

Bei der Freigabe eines klinischen Bewertungsberichts sollten die folgenden Aspekte geprüft werden:

- Kann der Bericht von einem Dritten gelesen und verstanden werden, ist er ausreichend detailliert, um die verfügbaren Daten, alle getroffenen Annahmen und alle Schlussfolgerungen zu verstehen?
- Falls klinische Daten generiert wurden und sich im Besitz des Herstellers befinden, werden alle Daten im Bericht erwähnt und angemessen zusammengefasst?

- Wenn Gleichwertigkeit behauptet wird,
 - Ist der Nachweis der Gleichwertigkeit im Bericht enthalten?
 - Legt der Bericht alle Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Produkt und dem gleichwertigen Produkt offen?
 - Wird erläutert, warum die Unterschiede die klinische Leistung und die klinische Sicherheit des Produkts voraussichtlich nicht beeinträchtigen werden?
- Falls das Produkt bereits in Europa oder anderswo auf dem Markt ist, wurden die neuesten PMS/PMCF-Daten berücksichtigt und wurden diese im Bericht zusammengefasst und referenziert?
- Im Hinblick auf den aktuellen Wissensstand/den Stand der Technik
 - Wurde der Bericht aktualisiert?
 - Ist der aktuelle Stand des Wissens/der Technik im Bericht zusammengefasst und ausreichend durch Literatur belegt?
 - Entspricht der Inhalt des Gutachtens in vollem Umfang dem Stand des Wissens/des Standes der Technik?
 - Erläutert der Bericht, warum das Nutzen-Risiko-Profil und die unerwünschten Nebenwirkungen im Verhältnis zum aktuellen Wissensstand/ Stand der Technik akzeptabel sind?
- Wenn der Bericht mehrere Modelle/Größen/Einstellungen und/oder unterschiedliche klinische Situationen abdeckt, gibt es ausreichende klinische Belege und sind die Schlussfolgerungen des Berichts korrekt für
 - alle Geräte?
 - alle Größen, Modelle und Einstellungen?
 - (einschließlich der kleinsten/größten Größe, der höchsten/geringsten Dosis usw.)
 - jede medizinische Indikation?
 - (wie in der Packungsbeilage beschrieben/ nicht durch Kontraindikationen in der Packungsbeilage ausgeschlossen)
 - die gesamte Zielpopulation?
 - (von Frühgeborenen bis zum hohen Alter, für Männer und Frauen usw., sofern in der Packungsbeilage nicht eingeschränkt)
 - jede Form, jedes Stadium und jeden Schweregrad der Erkrankung, sofern zutreffend?
(einschließlich der schwersten/gutartigsten Formen, akutes/chronisches Stadium, sofern in der Gebrauchsanweisung nicht ausgeschlossen)
 - alle vorgesehenen Anwender?

- (einschließlich Laien, falls in der Gebrauchsanweisung nicht ausgeschlossen, und jede ungewöhnliche Anwendergruppe)
- die gesamte Dauer der Produktverwendung, einschließlich der maximalen Anzahl wiederholter Expositionen?
 - (wie in der Gebrauchsanweisung erlaubt)
- werden etwaige Unstimmigkeiten in Bezug auf die oben genannten Punkte in den Schlussfolgerungen des Berichts genannt?
- Ist die Konformität mit jeder der relevanten Grundlegenden Anforderungen (AIMDD ER1,2,5 / MDD ER1,3,6) klar dargelegt und sind alle Abweichungen in den Schlussfolgerungen des Berichts angegeben?
- Stimmt das vom Hersteller bereitgestellte Informationsmaterial mit dem Inhalt des Berichts überein, und werden alle Abweichungen in den Schlussfolgerungen des Berichts genannt?
- Werden in den Schlussfolgerungen des Berichts alle verbleibenden Risiken und Ungewissheiten oder unbeantworteten Fragen genannt, die mit PMS/PMCF-Studien behandelt werden sollten?
- Ist der Bericht datiert?
- Ist die Qualifikation der Bewerter in dem Bericht enthalten und korrekt?
- Verfügt der Hersteller über einen Lebenslauf und eine Interessenerklärung jedes der Bewerter und sind diese auf dem neuesten Stand?

A11. INFORMATIONEN ÜBER INTERESSENERKLÄRUNGEN

Die Interessenerklärungen der Evaluatoren sollen beim Hersteller aufbewahrt werden und relevante finanzielle Interessen außerhalb der aktuellen Arbeit als Evaluator abdecken.

Die Interessenerklärungen sollen Aussagen enthalten, die den Umfang der Erklärung verdeutlichen.

Zum Beispiel:

- der Zeitraum, der einbezogen wird (z. B. Zuschüsse, Einnahmequellen oder Zuwendungen, die in den 36 Monaten vor der Bewertung gezahlt oder in Aussicht gestellt wurden)
- ob finanzielle Interessen von Familienmitgliedern eingeschlossen sind oder nicht (d.h. Ehe- oder Lebenspartner, die mit dem Bewerter am selben Wohnort leben, Kinder und Erwachsene, für die der Bewerter gesetzlich verantwortlich ist)

Typische Inhalte:

- Beschäftigung beim Hersteller
- Teilnahme als Prüfer an klinischen Studien mit dem Produkt oder an vorklinischen Tests des Produkts
- Eigentumsverhältnisse/Aktienbesitz, die möglicherweise durch das Ergebnis der Bewertung beeinflusst werden
- vom Hersteller gesponserte Zuschüsse
- Vergünstigungen wie Reisen oder Bewirtung (wenn sie über das für die Arbeit als Angestellter oder externer Bewerter vernünftigerweise erforderliche Maß hinausgehen)
- Interessen im Zusammenhang mit der Herstellung des Produkts oder seiner Bestandteile
- Interessen im Zusammenhang mit geistigem Eigentum, wie Patenten, Urheberrechten und Lizenzgebühren (unabhängig davon, ob sie angemeldet, erteilt oder lizenziert sind), die möglicherweise vom Ergebnis der Bewertung betroffen sind
- sonstige Interessen oder Einnahmequellen, die durch das Ergebnis der Bewertung beeinflusst werden könnten

Die Interessenerklärung ist zu datieren und vom Evaluator und vom Hersteller zu unterzeichnen.

A12. TÄTIGKEITEN DER BENANNTEN STELLEN

A12.1. Bewertung der klinischen Bewertung durch die benannte Stelle auf dem Weg der Konformitätsbewertung

Die Bewertung der klinischen Bewertungsberichte und der von den Herstellern vorgelegten unterstützenden Daten durch die benannte Stelle ist für alle Medizinprodukte erforderlich. Der Zeitpunkt und die Häufigkeit der Überprüfungen durch die benannte Stelle hängen von dem mit dem Produkt verbundenen Risiko, der Etabliertheit des Produkts (siehe Abschnitt 6.2.3) und dem angewandten Konformitätsbewertungsverfahren ab.

Dies gilt auch für Medizinprodukte gemäß der Richtlinie 93/42/EWG:

- Ein Audit als Teil eines Genehmigungsverfahrens für das Qualitätssicherungssystem (Anhang II, Abschnitt 3):

- Die benannte Stelle bewertet das Verfahren des Herstellers für die klinische Bewertung, den PMS-Plan und den PMCF-Plan sowie (falls zutreffend) die Ergebnisse der PMCF.
- Im Rahmen der repräsentativen Probenahme von Produkten²¹ bewertet die benannte Stelle den Bericht über die klinische Bewertung, der für Produkte der Klassen IIa²² und IIb vorgelegt wird, wie im Folgenden für ein Auslegungsdossier beschrieben.
- Bewertung eines Auslegungsdossiers (Anhang II, Abschnitt 4) oder eines Baumusterprüfungs dossiers (Anhang III):
 - Die benannte Stelle bewertet die im Bericht über die klinische Bewertung enthaltenen Daten,
 - bewertet die Gültigkeit der vom Hersteller gezogenen Schlussfolgerungen und
 - die Konformität des Produkts mit den einschlägigen grundlegenden Anforderungen.

Für aktive implantierbare medizinische Geräte gemäß der Richtlinie 90/385/EWG:

- Bewertung des Auslegungsdossiers (Anhang 2, Abschnitt 4) oder des Baumusterprüfungs dossiers (Anhang 3):
 - Die benannte Stelle bewertet die im Bericht über die klinische Bewertung enthaltenen Daten,
 - bewertet die Gültigkeit des Berichts über die klinische Bewertung und die vom Hersteller gezogenen Schlussfolgerungen sowie
 - die Konformität des Produkts mit den einschlägigen grundlegenden Anforderungen.

Die benannte Stelle sollte auch über dokumentierte Verfahren für die Überprüfung von Aktualisierungen der Berichte über die klinische Bewertung während ihrer planmäßigen Überwachungstätigkeiten und bei Änderungen oder Verlängerungen von EG-Auslegungsprüfungs-/Baumusterprüfbescheinigungen verfügen. Bei der Überprüfung sollten die in Abschnitt 6.2.3 beschriebenen Aspekte berücksichtigt werden. Dies ergibt sich aus der Verpflichtung des Herstellers, die klinische Bewertung aktiv mit Daten aus dem PMS, z. B. PMCF

und laufenden Literaturübersichten/Erhebungen.

Darüber hinaus sollten die benannten Stellen die Leitlinien, Checklisten und anderen Dokumente zur Bewertung klinischer Bewertungen durch benannte Stellen der Notified Body Ope-

²¹ In Übereinstimmung mit der NBOG BPG 2009-4

²² Alternativ könnte auch Anhang VII in Verbindung mit Anhang IV, V oder VI anstelle von Anhang II.3 gelten

rations Group (NBOG) heranziehen. Diese sollten zusätzlich zu diesem Leitfaden berücksichtigt werden. Solche Checklisten sind nur als Gedächtnisstütze für die Bewertung gedacht und sollten nicht den Clinical Evaluation Bewertungsbericht (CEAR), wie unten beschrieben.

A12.2. Prüfung eines Entwurfsdossiers (Anhang II.4; Anhang 2.4) oder eines Baumusterprüfdossiers (Anhang III; Anhang 3)

Die benannte Stelle prüft die eingereichten Unterlagen zur klinischen Bewertung (einschlägige Unterlagen, auf die in den vorhergehenden Abschnitten dieser MEDDEV verwiesen wird), bewertet die Ermittlung, Beurteilung und Analyse dieser Daten durch den Hersteller und validiert die vom Hersteller gezogenen Schlussfolgerungen. Zu diesem Zweck sollte die benannte Stelle über ausreichende Kenntnisse und Erfahrungen im Bereich der klinischen Bewertung verfügen, wie in den vorangegangenen Abschnitten dieses Dokuments beschrieben.

A12.2.1. Entscheidungsfindung durch die benannte Stelle

Bei der Überprüfung der Bewertung der vom Hersteller vorgelegten klinischen Daten prüft die benannte Stelle und kommt zu dem Schluss, dass der Hersteller in angemessener Weise:

- die Dokumentation der klinischen Bewertung vorgelegt hat (wie in den vorhergehenden Abschnitten beschrieben);
- die einschlägigen Verfahren eingehalten hat (wie in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben);
- die vorgesehenen Merkmale und Leistungen in Bezug auf klinische Aspekte beschrieben und überprüft hat Aspekte;
- eine angemessene Risikoanalyse durchgeführt und die unerwünschten Nebenwirkungen abgeschätzt, die mit der klinischen Bewertung in Einklang stehen;
- angemessene klinische Fachkenntnisse in die klinische Bewertung und in die Erstellung der Risikoanalyse einbezogen, um sicherzustellen, dass Risiken und Nutzen im Zusammenhang mit der tatsächlichen klinischen Anwendung angemessen definiert sind definiert sind;
- eine solide Begründung als Grundlage für ihre Schätzungen des Nutzens, der Risiken, der unerwünschten Nebenwirkungen, der Indikationen und der Kontraindikationen des fraglichen Produkts vorgelegt haben;
- die gewählte(n) Art(en) der Beschaffung klinischer Daten (gemäß den vorangegangenen Abschnitten) begründet;

- Ermittlung, Beurteilung, Analyse und Bewertung der klinischen Daten (gemäß den vorangegangenen Abschnitten) sowie Nachweis der Relevanz und etwaiger Einschränkungen der klinischen Daten, die zum Nachweis der Einhaltung bestimmter Anforderungen der Richtlinie ermittelt wurden oder die in bestimmte Aspekte der Risikoanalyse;
- alle günstigen und ungünstigen klinischen Daten, die für das Produkt relevant sind, unter Verwendung einer angemessenen robusten, reproduzierbaren und systematischen Suchstrategie ermittelt hat;
- ausreichende klinische Nachweise für die Sicherheit, einschließlich des Nutzens für die Patienten, die vom Hersteller beabsichtigte klinische Leistung (einschließlich etwaiger klinischer Angaben für das Produkt, das der Hersteller zu verwenden beabsichtigt), die Auslegungsmerkmale und die Zweckbestimmung des Produkts vorgelegt, um die Konformität mit jeder der einschlägigen grundlegenden Anforderungen nachzuweisen;
- eine kritische Bewertung der einschlägigen wissenschaftlichen Literatur und Daten über Sicherheit, Nutzen, Leistung, Auslegungsmerkmale und Zweckbestimmung des Produkts durchgeführt und vorgelegt;
- die Gleichwertigkeit des zu bewertenden Produkts mit dem Produkt, auf das sich die Daten beziehen, in allen erforderlichen Bereichen, d. h. klinisch, technisch und biologisch, nachgewiesen hat und dass die verfügbaren Daten die Konformität mit jeder der einschlägigen grundlegenden Anforderungen angemessen berücksichtigen (wenn eine kritische Bewertung der einschlägigen wissenschaftlichen Literatur als einzige Quelle für klinische Daten vorgelegt wird);
- gegebenenfalls geeignete klinische Prüfungen zu konzipieren, um spezifische Fragen zu beantworten, die sich aus der kritischen Prüfung der wissenschaftlichen Literatur ergeben, und jede der einschlägigen grundlegenden Anforderungen zu erfüllen;
- eine besondere Begründung, wenn eine bestimmte klinische Prüfung für Produkte der Klasse III oder implantierbare Produkte nicht durchgeführt wurde;
- den Nachweis erbringen, dass die vorgelegten klinischen Prüfungen den geltenden rechtlichen und ethischen Anforderungen entsprechen, z. B. wissenschaftliche Validität, Genehmigung durch die Ethikkommission, Genehmigung durch die zuständige Behörde;
- detaillierte Angaben zu dem für das betreffende Produkt geltenden Plan für die klinische Bewertung und eine Begründung für die Angemessenheit und Eignung dieses Plans;

- klar dargelegt hat, welche Bereiche der klinischen Bewertung und der zugehörigen Daten in der Phase nach dem Inverkehrbringen weiter behandelt und bestätigt werden müssen, wobei ein besonderer Bezug zum PMCF hergestellt wurde;
- die Angemessenheit der geplanten PMCF begründet;
- begründet und dokumentiert, wenn die PMCF nicht als Teil des PMS-Plans für das Produkt geplant ist;
- die Quellen der klinischen Daten, die aus dem PMS-System des Herstellers gesammelt werden System und PMCF gesammelt werden;
- kam zu dem Schluss, dass der Inhalt der Gebrauchsanweisung durch klinische Nachweise gestützt wird (Beschreibung der Zweckbestimmung, Handhabungsanweisungen, Art und Häufigkeit der Risiken, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Kontraindikationen und andere) und mit der Risikoanalyse und der klinischen Bewertung übereinstimmt;
- auf der Grundlage dokumentierter Nachweise zu dem Schluss kommen:
 - a. dass die Risiken bei Abwägung mit dem beabsichtigten Nutzen akzeptabel sind und mit einem hohen Schutzniveau für Gesundheit und Sicherheit vereinbar sind
 - b. dass die vom Hersteller beschriebenen beabsichtigten klinischen Leistungen durch das Produkt erreicht werden, und
 - c. dass jede unerwünschte Nebenwirkung ein vertretbares Risiko darstellt, wenn man sie gegen die beabsichtigten Leistungen abwägt.

Die von der benannten Stelle durchgeführte Bewertung bestätigt darüber hinaus in der Regel Folgendes Aspekte der klinischen Bewertung durch den Hersteller:

- Beurteilung der Eignung und etwaiger Beschränkungen der vorgelegten Daten im Hinblick auf die Erfüllung der grundlegenden Anforderungen, insbesondere in Bezug auf die Sicherheit und die Leistung des Produkts, wie in den vorangegangenen Abschnitten dargelegt;
- die Stichhaltigkeit etwaiger Begründungen;
- Charakterisierung und evidenzbasierter Nachweis der klinischen Leistung des vom Hersteller vorgesehenen Produkts und des erwarteten Nutzens für die definierte(n) Patientengruppe(n);
- die Anwendung aller einschlägigen harmonisierten Normen oder, falls dies nicht der Fall ist, entsprechende Begründungen;
- ermittelte Gefahren, die durch die Analyse der klinischen Daten gemäß Abschnitt 10 behandelt werden;

- die angemessene Abschätzung der damit verbundenen Risiken für jede identifizierte Gefahr durch:
- Charakterisierung des Schweregrads der Gefahr;
 - Abschätzung und Charakterisierung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens, einer Beeinträchtigung der Gesundheit oder eines Nutzens der Behandlung (dokumentiert und erörtert auf der Grundlage wissenschaftlich gültigen klinischen Daten);
 - die adäquate Beschreibung und Einschätzung des aktuellen Stands der Technik auf dem entsprechenden medizinischen Fachgebiet;
 - eine vertretbare und begründete Grundlage für die Abschätzung der Risiken und Gefahren.

Enthält ein Produkt als festen Bestandteil einen Stoff, der bei getrennter Verwendung als Arzneimittel angesehen werden kann, so ist die benannte Stelle dafür verantwortlich, die Verwendbarkeit des Arzneimittels als Teil des Produkts zu überprüfen, bevor ein Antrag auf ein wissenschaftliches Gutachten bei einer Arzneimittelbehörde eingereicht wird.

Bei Kombinationsprodukten aus Arzneimitteln und Produkten, die stabile Derivate aus menschlichem Blut enthalten, sollte die benannte Stelle, wenn ein wissenschaftliches Gutachten einer zuständigen Arzneimittelbehörde oder der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eingeholt wurde, bei ihrer endgültigen Entscheidung über das Produkt alle Anmerkungen oder Überlegungen berücksichtigen, die in der medizinischen klinischen Bewertung gemacht wurden. Bei Produkten, die Derivate aus menschlichem Blut enthalten, darf die benannte Stelle keine positive Entscheidung zur Ausstellung einer Bescheinigung treffen, wenn das wissenschaftliche Gutachten der EMA negativ ausfällt.

A12.2.2. Der Bericht der benannten Stelle

Die benannte Stelle sollte einen Bericht über die Bewertung der klinischen Bewertung (CEAR) verfassen, der auf ihrer Bewertung des vorgelegten Berichts über die klinische Bewertung und der ergänzenden Dokumentation.

Wenn für das Produkt ein Bericht über das Auslegungsdossier vorliegt, kann der CEAR in diesen Bericht aufgenommen werden oder auf ihn verwiesen werden. Aus dem Bericht sollte klar hervorgehen, wie die benannte Stelle die Bewertung, die Überprüfung zu jedem der kritischen Elemente und die allgemeinen Schlussfolgerungen deutlich machen.

Die CEAR sollte zumindest die Bewertung des Antrags des Herstellers durch die benannte Stelle behandeln Antrag des Herstellers in Bezug auf die folgenden Punkte:

- Beschreibung des Produkts und Produktspezifikation
- Zweckbestimmung des Produkts
- die für das Produkt vorgeschlagene Klassifizierung
- vom Hersteller vorgelegte Daten der präklinischen Bewertung
- Risikoanalyse und Risikomanagement und Abgleich mit dem Bericht über die klinische Bewertung
- Prozess der klinischen Bewertung
- Verfasser des Berichts über die klinische Bewertung
- Bewertung der Gleichwertigkeit - wenn Daten von gleichwertigen Produkten verwendet werden
- Pläne und Berichte über klinische Prüfungen
- Rechtfertigung, wenn keine klinische Prüfung durchgeführt wurde
- Gebrauchsanweisung, Kennzeichnung und, falls erforderlich, Schulungsplan für die Anwender
- Begründung, wenn keine PMCF geplant ist
- PMS
- PMCF
- geplante Häufigkeit/Kriterien für Aktualisierungen der klinischen Bewertung
- Zusammenfassung der Bewertung
- Schlussfolgerung zum klinischen Nutzen/Risiko-Profil
- Konformität des Produkts mit den einschlägigen Grundlegenden Anforderungen

Der CEAR sollte auch Einzelheiten über die Einreichung und die Überprüfung durch die benannte Stelle enthalten (einschließlich der an der Prüfung beteiligten Mitarbeiter und Sachverständigen und der von ihnen jeweils bewerteten Aspekte, Unterschriften der verantwortlichen Prüfer usw.)

Die benannte Stelle sollte jeden Schritt des in Abschnitt A12.2.1 genannten Entscheidungsprozesses begründen und dokumentieren. Abschnitt A12.2.1 oben.

Die CEAR sollte mindestens eine Zusammenfassung der vom Hersteller bereitgestellten Informationen enthalten Hersteller zu folgenden Punkten enthalten:

- Aufzeichnung, ob die Dokumentation der klinischen Bewertung in Übereinstimmung mit diesem Dokument vollständig und angemessen ist, um die Konformität mit den Grundlegenden Anforderungen der einschlägigen Richtlinie nachzuweisen.

- Aufzeichnung, wie die benannte Stelle jeden Schritt des Prozesses der klinischen Bewertung überprüft hat, von der Planung der klinischen Bewertung, der Wahl des/der Prüfpfads/-pfade, der Ermittlung, Beurteilung, Analyse
- und Gesamtbewertung der klinischen Daten bis hin zu Abschluss und Berichterstattung
- Aufzeichnung der von der benannten Stelle vorgenommenen Bewertung der zusammengetragenen klinischen Prüfdaten und/oder der Literaturübersicht, der einschlägigen Verfahren und der Einhaltung der einschlägigen Normen
- Überprüfung, ob das Produkt die angegebene Leistung/Zweckbestimmung und den Nutzen erfüllt hat, und dass unerwünschte Nebenwirkungen und Risiken ordnungsgemäß bewertet wurden
- Aufzeichnung der von der benannten Stelle vorgenommenen Bewertung der klinischen Sicherheit, der klinischen Leistung und des Nutzen-Risiko-Profil
- Aufzeichnung der Bewertung der benannten Stelle zu den allgemeinen Schlussfolgerungen, die der Hersteller Hersteller aus den vorgelegten klinischen Daten gezogen hat
- Aufzeichnung der Bewertung der Gültigkeit der klinischen Bewertung und ihrer Schritte durch die benannte Stelle
- Aufzeichnung der Schlussfolgerungen der benannten Stelle zur klinischen Bewertung, wobei jeder Schritt des Entscheidungsprozesses des Entscheidungsprozesses gemäß Abschnitt A12.2.1.

A12.2.3. Klinische Daten von einem gleichwertigen Produkt und anderen Produkten

a. Gleichwertige Produkte

Die benannte Stelle sollte ihre Bewertung der klinischen Daten, die von einem gleichwertigen Produkt gleichwertigen Produkts im Rahmen einer klinischen Bewertung. Dabei sollte kritisch geprüft und festgestellt werden die Gleichwertigkeit oder Nicht-Gleichwertigkeit des zu bewertenden Produkts mit den als gleichwertig vorgelegten Produkten in Bezug auf ihre technischen, biologischen und klinischen Merkmale. Die Relevanz der einzelnen Datensätze eines gleichwertigen Produkts sollte klar ersichtlich sein und von der benannten Stelle bewertet werden.

Die benannte Stelle sollte auch den Umfang des Zugangs zu den technischen und klinischen Daten eines gleichwertigen Produkts bewerten und dokumentieren. klinischen Daten eines gleichwertigen Produkts, über die der Hersteller verfügt. Relevante Informationen können sein sensibel/vertraulich sein und dem Hersteller nicht zur Verfügung stehen. Die

benannte Stelle sollte die Fähigkeit des Herstellers in Frage stellen, Zugang zu Informationen zu erhalten, die für den Nachweis der Gleichwertigkeit. Der Nachweis der Gleichwertigkeit kann schwierig oder unmöglich sein, wenn der Zugang zur technischen Dokumentation der Produkte eingeschränkt ist.

b. Andere Produkte

Bei der Gefahrenermittlung und bei der Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles des Produkts sollte die benannte Stelle den aktuellen Wissensstand/den Stand der Technik berücksichtigen.

Die benannte Stelle sollte die Angemessenheit der Verwendung von Daten aus Benchmark-Produkten, anderen Produkten und medizinischen Alternativen.

A12.3 Bewertung im Rahmen von qualitätssystembezogenen Verfahren²³

A12.3.1 Überprüfung der Verfahren des Herstellers

Die benannte Stelle muss im Rahmen der Überprüfung des Qualitätssicherungssystems des Herstellers die Einrichtung, Aufrechterhaltung und Anwendung der dokumentierten Verfahren des Herstellers für die Bewertung klinischer Daten bewerten. Dies sollte Folgendes umfassen

- a. die ordnungsgemäße Zuweisung von Verantwortlichkeiten an entsprechend qualifizierte Personen, die an der klinischen Bewertung beteiligt sind (z. B. klinische(r) Bewerter, Experte(n) für Informationsbeschaffung, Experte(n) für klinische Forschung);
- b. die Integration der klinischen Bewertung in das Qualitätssicherungssystem als kontinuierlicher Prozess, der speziell mit der präklinischen Bewertung und dem Risikomanagement zusammenhängt und von diesen beeinflusst wird;
- c. Standardarbeitsanweisungen zur Sicherstellung einer ordnungsgemäßen Planung, Durchführung, Bewertung, Kontrolle und Dokumentation der klinischen Bewertung, der Ermittlung klinischer Daten (vorheriger Abschnitt), der Literaturrecherche (vorheriger Abschnitt), der Sammlung klinischer Erfahrungen (vorheriger Abschnitt), der klinischen Prüfung (vorheriger Abschnitt und EN ISO 14155), der Bewertung der klinischen Daten
- d. (vorheriger Abschnitt), Analyse der klinischen Daten (vorheriger Abschnitt), Schlussfolgerungen, Berichterstattung (vorheriger Abschnitt) und Aktualisierung der klinischen Bewertung, Verfahren, Berichterstattung und Aktualisierung auf der Grundlage von Daten
- e. aus dem PMS-System und aus dem PMCF (MEDDEV 2.12/2 rev.2);

²³ Gemäß Artikel 11 MDD (Anhang II.3 MDD, oder Anhang III MDD in Verbindung mit Anhang IV, V oder VI), und Artikel 9 AIMDD.

- f. Dokumentenkontrolle als Teil der Gesamtdokumentation der Verfahren, der Berichterstattung, der Qualifikationen und der technischen Dokumentation/Auslegungsdokumentation(en)
- g. Identifizierung und Bewertung unerwünschter Nebenwirkungen und der klinischen Leistung(en). Dies beinhaltet die Identifizierung bekannter oder vernünftigerweise vorhersehbarer Gefahren und die Überprüfung von ungünstigen und günstigen Ergebnissen, die Einstufung ihres Schweregrads und ihrer Eintrittswahrscheinlichkeit. (Sie ist Teil der dokumentierten Risikoanalyse des Herstellers, die sich auf günstige und ungünstige Daten stützt, die als relevant identifiziert wurden, um ein ausgewogenes Bild zu vermitteln).

A12.3.2. Überprüfung der technischen Dokumentation repräsentativer Muster

Die benannte Stelle ist verpflichtet, die technische Dokumentation für Produkte der Klassen IIa und IIb Produkte auf repräsentativer Basis zu bewerten. Der Bericht über die klinische Bewertung sollte von der benannten Stelle für mindestens eine repräsentative Stichprobe für jede Produktunterkategorie bei Produkten der Klasse IIa und für mindestens eine repräsentative Stichprobe für jede generische Produktgruppe bei Produkten der Klasse IIb bewertet werden. Weitere repräsentative Stichproben müssen im Rahmen des jährlichen Überwachungsbewertungszyklus bewertet werden.

Bei der Auswahl der repräsentativen Stichprobe(n) berücksichtigt die benannte Stelle die Neuartigkeit der Technologie, Ähnlichkeiten in der Auslegung, Technologie, Herstellungs- und Sterilisationsverfahren, die Verwendungszweck und die Ergebnisse früherer einschlägiger Bewertungen.

Die Bewertung repräsentativer Proben umfasst die Bewertung des Berichts über die klinische Bewertung und der verfügbaren klinischen Daten gemäß dem in diesem Dokument beschriebenen Überprüfungsverfahren und nicht nur die Bestätigung, dass der Hersteller über ein klinisches Bewertungsverfahren verfügt oder dass der Bericht über die klinische Bewertung verfügbar ist.

Die Kriterien für die Bewertung der technischen Dokumentation auf repräsentativer Basis, die in der NBOG BPG 2009-4 beschrieben sind, sollten angewendet werden.

Bei der Durchführung der Bewertung von Proben aus der klinischen Bewertung eines Herstellers wird die benannte Stelle die in den vorangegangenen Abschnitten dieses Dokuments beschriebenen Schritte durch.

Für jedes entnommene und bewertete Produkt sollte ein Bewertungsbericht über die klinische Bewertung ausgefüllt werden und vorliegen. Probenahme und Bewertung.

A12.4. Spezifische Verfahren und Fachkenntnisse der benannten Stelle

Eine benannte Stelle sollte über formelle, von ihrem Qualitätssicherungssystem kontrollierte Verfahren zur Bewertung der Berichte über die klinische Bewertung und der damit verbundenen Daten verfügen, die von den Herstellern von Medizinprodukten vorgelegt werden. Diese Verfahren sollten auch die Überprüfung von Aktualisierungen des Berichts über die klinische Bewertung während ihrer planmäßigen Überwachungstätigkeiten und zum Zeitpunkt von Änderungen oder Verlängerungen von EG-Auslegungsprüfungs-/Baumusterprüfbescheinigungen abdecken.

Die benannten Stellen sollten interne Strategien und Verfahren für die Bewertung der Berichte über die klinische Bewertung und der zugehörigen Daten festlegen und umsetzen, um:

- a. Sicherzustellen, dass innerhalb der benannten Stelle geeignete Ressourcen, insbesondere die für eine solche Bewertung erforderliche klinische Kompetenz, zur Verfügung stehen²⁴, um Bewertungen klinischer Bewertungen für die benannte Stelle durchzuführen und zu verwalten, in der Regel ein qualifizierter Arzt.

Dieses Fachwissen sollte ausreichen, um eine vollständige Überprüfung der für ein bestimmtes Produkt vorgelegten klinischen Daten und klinischen Bewertungen durchzuführen, die mit der Verwendung des Medizinprodukts verbundenen Risiken und Vorteile zu ermitteln und abzuschätzen und festzustellen, ob und welche spezifischen klinischen Fachkenntnisse für die vollständige Bewertung des Produkts erforderlich sind.

Das Bewertungsteam sollte in der Lage sein, eine Risikoanalyse, die Risikomanagementstrategie des Herstellers und die wissenschaftliche Validität der klinischen Untersuchungen und Veröffentlichungen.

Das Bewertungsteam sollte über ausreichendes Fachwissen über die Produkttechnologie und die damit verbundenen medizinischen Verfahren verfügen.

Eine solche Bewertung erfordert die Mitwirkung eines qualifizierten Mediziners (z. B. Arzt, Zahnarzt, Krankenschwester usw.), der über klinische Erfahrung mit dem Produkt oder

²⁴ Anhang XI.3 der Richtlinie 93/42/EWG. Dies setzt voraus, dass in der Organisation genügend wissenschaftliches Personal vorhanden ist, das über ausreichende Erfahrungen und Kenntnisse verfügt, um die medizinische Funktionalität und Leistung der Produkte, für die die Organisation benannt wurde, unter Berücksichtigung der Anforderungen dieser Richtlinie und insbesondere der in Anhang I aufgeführten Anforderungen zu bewerten.

ähnlichen Produkten, der Pathologie des zu behandelnden Leidens, der üblichen Behandlung, anderen medizinischen Alternativen usw. verfügt, soweit dies für das jeweilige Produkt angemessen ist.

Der klinische Bewerter der benannten Stelle kann mit externen klinischen Sachverständigen zusammenarbeiten. Der klinische Bewerter der benannten Stelle sollte sich vergewissern, dass die Experten mit den einschlägigen Rechtsvorschriften, Leitlinien und Normen vertraut sind und dass sie bestimmte Aspekte der klinischen Daten der klinischen Daten für ihre spezifische Überprüfung zu identifizieren.

Die benannten Stellen sollten über solide Verfahren für die Rekrutierung, Auswahl, Schulung, den Umgang mit Interessenkonflikten und die Interaktion mit externen klinischen Sachverständigen verfügen, einschließlich klarer Verfahren dafür, wie das Sachverständigengutachten dokumentiert und in die Bewertung der benannten Stelle einbezogen und als Teil der Gesamtentscheidung über die Bescheinigung berücksichtigt wird.

Bei der Prüfung der Ergebnisse klinischer Prüfungen muss das Bewertungsteam über Kenntnisse in der Planung, Durchführung und Interpretation klinischer Prüfungen verfügen. Alle Bewerter sollten entsprechend geschult und qualifiziert sein.

Besonderes Augenmerk sollte auf die Schulung der externen Sachverständigen in Bezug auf das/die Konformitätsbewertungsverfahren, die einschlägigen Leitlinien, Normen und den Kontext der von ihnen durchgeführten Bewertung gelegt werden. Die benannte Stelle sollte für die Überprüfung des Gutachtens dieser Experten verantwortlich sein und dabei deren Kenntnisstand in Bezug auf die Bestimmungen der Richtlinien berücksichtigen.

Das Gutachten eines externen klinischen Sachverständigen kann Teil der von der benannten Stelle durchgeführten Bewertung sein. Das Gutachten und die Schlussfolgerungen der benannten Stelle, die sich zum Teil auf dieses externe Gutachten stützen, sollten eindeutig dokumentiert werden.

Die Unparteilichkeit und das Potenzial für Interessenkonflikte eines externen Gutachters sollten von der benannten Stelle bewertet und dokumentiert werden.

- b. Den Bericht über die klinische Bewertung und die vom Hersteller vorgelegten klinischen Daten zu überprüfen. Die benannte Stelle sollte die Gültigkeit der wichtigsten Aussagen im Bericht über die klinische Bewertung überprüfen.

Die benannte Stelle sollte Folgendes berücksichtigen

- Aussagen, die auf veröffentlichter Literatur beruhen, unter Verwendung der Volltextversion der Veröffentlichungen;

- Aussagen, die auf klinischen Daten beruhen, die von PMS-Systemen, insbesondere PMCF, generiert wurden, und die Überprüfung der Quelle dieser Daten;
- Aussagen zur Gleichwertigkeit mit anderen Produkten unter Verwendung der Original-Volltextversion von Studienberichten aus der Zeit vor dem Inverkehrbringen, in denen die interessierenden Parameter bewertet wurden.
- Aussagen zu den Ergebnissen der eigenen klinischen Prüfungen des Herstellers unter Verwendung der Original-Volltextversion des klinischen Prüfplans und des klinischen Prüfberichts.

Die Überprüfung der benannten Stelle sollte die wissenschaftliche Validität des als Teil der klinischen Bewertung vorgelegten klinischen Datensatzes prüfen und entscheiden, ob er den Nachweis erbringt, dass der klinische Nutzen alle damit verbundenen Risiken überwiegt.

Die vom Hersteller vorgelegten Daten sollten wissenschaftlich fundiert und gut aufbereitet sein, sie sollten vollständig und klar in ihrer Argumentation sein und eine ausreichende Qualität und Validität aufweisen, um die gezogenen Schlussfolgerungen zu belegen.

Alle für das betreffende Produkt relevanten klinischen Daten, sowohl die günstigen als auch die ungünstigen, sollten vom Hersteller und ebenso von der benannten Stelle berücksichtigt, geprüft und bewertet werden. Das Fehlen von ungünstigen Daten zu einem Medizinprodukt sollte sorgfältig geprüft werden.

Klinische Bewertungsberichte, die auf unvollständigen, unklaren oder unsicheren Datensätzen beruhen, sollten nicht akzeptiert werden.

Berichte über klinische Bewertungen, die auf unvollständigen klinischen Prüfungen oder auf klinischen Prüfungen beruhen, die vorzeitig abgebrochen wurden, sollten sorgfältig geprüft werden, und es sollte eine stichhaltige Begründung für den Abbruch oder die Beendigung gesucht werden. Es ist unwahrscheinlich, dass die ursprünglichen Endpunkte, Ziele und statistischen Grundlagen der klinischen Prüfung des Herstellers ihre Gültigkeit behalten, wenn eine Prüfung vor ihrer ursprünglich geplanten Dauer abgeschlossen wird, so dass es unwahrscheinlich ist, dass wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen werden können.

- c. Die Stellungnahme mit Begründung aller beteiligten Experten zu dokumentieren.
- d. Das Ergebnis ihrer Bewertung zu dokumentieren. Dies geschieht durch einen speziellen Bericht über die Bewertung der klinischen Bewertung, der Teil des Gesamtauditberichts, des Berichts über die Entwurfs-/Baumusterprüfung (gemäß A12.2.2 dieses Dokuments)

oder des Berichts über die Bewertung der Dokumentation repräsentativer Stichproben sein kann oder auf den darin verwiesen wird.

- e. Die Vertraulichkeit der vom Hersteller erhaltenen Informationen und Daten, insbesondere im Rahmen der Bedingungen für die Beauftragung externer Sachverständiger zu wahren.
- f. Klar darzulegen, wie die benannte Stelle Daten aus von den Herstellern durchgeführten PMS, Vigilanz- und Marktüberwachungsinformationen der zuständigen Behörden, PMCF-Daten und Daten aus anderen einschlägigen Quellen (z. B. klinische Literatur) ermittelt und überprüft. Es sollte klar beschrieben werden, wie, wann und anhand welcher Kriterien die benannte Stelle entscheidet, wann eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Profiles eines bestimmten Produkts für erforderlich gehalten wird.