

Konformitätsbewertung

3.9 A 7

Wirksamkeitsnachweis von fraglichen Medizinprodukten

Die Vorgehensweise von Benannten Stellen im Umgang mit Produkten, deren Wirksamkeit zweifelhaft ist, führte in der Vergangenheit zu zum Teil heftiger Kritik. Insbesondere die unterschiedlichen Erwartungshaltungen an die Bewertung einerseits der Sicherheit und Unbedenklichkeit, andererseits aber auch der Wirksamkeit waren Anlass zur Erarbeitung dieses Dokumentes.

Ziel ist, Behörden und Benannten Stellen Hilfestellung für die zu treffenden Entscheidungen sowohl bei Fragen der Einstufung als auch bei Fragen der Konformitätsbewertung an die Hand zu geben. Das Dokument soll auch dazu beitragen, die zum Teil noch stark unterschiedliche Vorgehensweise bei der „Prüfung der klinischen Bewertung“ anzugleichen und ein gemeinsames Verständnis zu schaffen.

Grundsätzlich muss in der Produktauslegungs-/Entwicklungsphase eines Medizinproduktes der Nachweis erbracht werden, dass bei normalen Einsatzbedingungen die in Anhang I Abschnitte 1 und 3 der Richtlinie 93/42/EWG genannten merkmals- und leistungsrelevanten Anforderungen von dem Produkt erfüllt werden. Hierzu hat der Hersteller klinische Daten gemäß Anhang X der Richtlinie 93/42/EWG zusammenzustellen und im Rahmen der Konformitätsbewertung zu bewerten.

Abhängig von der Produktklasse und dem vom Hersteller gewählten Konformitätsbewertungsverfahren wird auch eine Prüfung der klinischen Daten durch die Benannte Stelle notwendig.

Die Erfüllung der angegebenen Leistungen ist nach Richtlinie 93/42/EWG eine Voraussetzung für seine Verkehrsfähigkeit. Bestehen bei einem Produkt Zweifel an der Erfüllung der merkmals- und leistungsrelevanten Anforderungen für die angegebene Zweckbestimmungen, kann es erforderlich werden, dass die Benannte Stelle im Rahmen der Vertragsprüfung (Auftragserteilung) eine erste Prüfung der klinischen Daten und deren Bewertung durch den Hersteller – unabhängig von dem vom Hersteller ausgewählten Konformitätsbewertungsverfahren – vornimmt.

Die Prüfung der klinischen Bewertung im Rahmen der Vertragsprüfung wird auf dieselbe Art und Weise durchgeführt, die auch bei der Prüfung im Rahmen eines Konformitätsbewertungsverfahrens angewandt wird; dies gilt insbesondere für

- die Seriosität der Zweckbestimmung und Indikationen,
- die Qualität der klinischen Daten und
- deren wissenschaftliche Aussagekraft.

Kriterien für die Beurteilung von klinischen Daten finden sich im nächsten Abschnitt.

Bleibt am Ende der Vertragsprüfung strittig/unklar, ob es sich bei dem Erzeugnis um ein Medizinprodukt handelt, so kann die Benannte Stelle nach § 13 (2) Medizinproduktegesetz die Angelegenheit der zuständige Behörde zur Entscheidung vorzulegen. Die Entscheidung der zuständigen Behörde ist für die Benannte Stelle verbindlich.

Ergebnisse der Prüfung von klinischen Daten und deren Bewertung durch den Hersteller, die im Rahmen der Vertragsprüfung gewonnen wurden, können und sollen im anschließenden Konformitätsbewertungsverfahren verwendet werden.

Kriterien zur Beurteilung von klinischen Daten/Bewertungen

Es können zwei Stufen der Beurteilung vorgenommen werden:

- eine Prüfung auf Vollständigkeit, Plausibilität und Seriosität
- eine komplette fachliche Prüfung.

Die Prüfung auf Vollständigkeit, Plausibilität und Seriosität ist in jedem Fall durchzuführen.

Es ist darauf zu achten, dass die Daten strukturiert und als gelenktes Dokument im QM-System des Herstellers integriert sind.

Beispielhafte **Zusammenfassende klinische Bewertung anhand von klinischen Daten und/oder klinischen Prüfungen (je nach Sachlage)**

1. Verfasser der zusammenfassenden klinischen Bewertung/Lebenslauf
2. Produktbezeichnung/Typ
3. Hersteller des Produktes
4. Zweckbestimmungen/Indikationen
5. Produktbeschreibung mit Angabe der therapie-/diagnosespezifischen Parameter
6. Liste der herangezogenen Literaturstellen, die im Rahmen der klinischen Bewertung betrachtet wurden,
 - zum selben Produkt in der/den selben Zweckbestimmungen
 - zum selben Produkt in vergleichbaren Zweckbestimmungen
 - zu vergleichbaren Produkten in der/den selben Zweckbestimmungen (einschl. Begründung der Vergleichbarkeit)
7. Beschreibung der klinischen Prüfungen einschl. Methoden, die im Rahmen der klinischen Studien/Anwendungsbeobachtungen des Produktes angewendet wurden (Kurzfassung)
8. Bewertungskriterien
 - zum Nachweis der Wirksamkeit des Produktes
 - bzgl. Sicherheit
9. Zusammenfassung, Schlussfolgerungen
 - Verifizierung der Wirksamkeit
 - Sicherheit
 - Schlussfolgerungen

Erläuterungen und Hinweise

Im MEDDEV-Dokument 2.7.1 „Evaluation of Clinical Data: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies“ [1] sind **weiterführende Hinweise** zur Zusammenstellung und Beurteilung einer klinischen Bewertung auf der Basis vorhandener Literatur oder von klinischen Prüfungen zu finden. Dies schließt die Aufgaben einer Benannten Stelle bei der Analyse der klinischen Bewertung eines Herstellers ein.

In diesem Dokument sind unter anderem Anmerkungen und Kriterien enthalten zur Auswahl und kritischen Betrachtung der vorhandenen Literatur, insbesondere hinsichtlich ihrer Relevanz und Validität. Der Aspekt der Vergleichbarkeit von Medizinprodukten und damit der Übertragbarkeit von Daten aus der Literatur wird ebenfalls betrachtet.

Zu klinischen Prüfungen werden zu erfüllende Anforderungen, z.B. an den Abschlussbericht, aufgelistet.

Ausführliche Beschreibungen der Anforderungen an klinische Prüfungen sind den relevanten Normen ISO 14155-1:2003 [2] und ISO 14155-2:2003 [3] zu entnehmen.

Die Risikoanalyse des Herstellers bietet eine Möglichkeit zu ermitteln, ob und welche klinischen Daten zu einem Medizinprodukt, insbesondere zu Art, Schweregrad und Auftretenswahrscheinlichkeit eines Schadens, benötigt werden.

Anlagen	Checkliste zur Prüfung klinischer Bewertungen Checklist for verification of clinical evaluations
Bezug	93/42/EWG Anhänge I, II-VII, X
Quellen	[1] MEDDEV 2.7.1 April 2003 Guidelines on Medical Devices – Evaluation of Clinical Data: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/meddev/2_7.pdf [2] ISO 14155-1 : 2003 Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 1: General requirements [3] ISO 14155-2 : 2003 Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 2: Clinical investigation plans
Schlüsselwörter	Hersteller, klinische Daten, klinische Bewertung, Konformitätsbewertung, Leistung, Wirksamkeitsnachweis
Stand	April 2006

Anlage Checkliste zur Prüfung klinischer Bewertungen¹

In Bezug auf die Bewertung klinischer Daten hat die Benannte Stelle je nach Zertifizierungsverfahren unterschiedliche Aufgaben.

Als Teil der Auslegungs-/Baumusterprüfung nach Anhang II.4 oder III der EG-Richtlinie 93/42/EWG muss die Benannte Stelle die vom Hersteller zusammengestellten klinischen Daten, die Bewertung des Herstellers und die Gültigkeit der Schlussfolgerungen prüfen.

Als Teil der Zertifizierung des QM-Systems nach Anhang II.3 der EG-Richtlinie 93/42/EWG begutachtet die Benannte Stelle die Vorgehensweise des Herstellers bei der Bewertung klinischer Daten. Dies schließt die Auswertung entsprechender Beispiele solcher Bewertungen ein.

Diese Checkliste kann in erster Linie verwendet werden, um die Dokumentation innerhalb einer Auslegungs-/Baumusterprüfung zu prüfen, aber auch zur Auswertung von Beispielen einer klinischen Bewertung.

Abhängig vom Weg, den ein Hersteller gewählt hat, um die klinischen Daten zu beschaffen, können die Teile „Literatur“, „Klinische Untersuchung“ oder beide Teile dieser Checkliste verwendet werden.

Literatur				
Eine Zusammenstellung wichtiger wissenschaftlicher Literatur, die aktuell erhältlich ist, sowie, falls angemessen, ein schriftlicher Bericht, der eine kritische Auseinandersetzung mit dieser Sammlung beinhaltet.				
Nr.	Aspekt	Anforderung	Erfüllt?	Bemerkungen
1	Allgemeines			
1.1		Der Hersteller sollte in die Technische Dokumentation eine kurze Erklärung über die klinischen Daten, die der CE-Kennzeichnung zu Grunde liegen, einfügen. Diese Erklärung sollte klarstellen, ob die klinischen Daten aus veröffentlichter Literatur oder aus den Ergebnissen klinischer Untersuchungen oder aus einer Kombination beider Möglichkeiten zusammengestellt wurden.		

¹ Diese Checkliste basiert auf MEDDEV 2.7.1 April 2003 Guidelines on Medical Devices – Evaluation of Clinical Data: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies.
http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/meddev/2_7.pdf

Literatur				
Eine Zusammenstellung wichtiger wissenschaftlicher Literatur, die aktuell erhältlich ist, sowie, falls angemessen, ein schriftlicher Bericht, der eine kritische Auseinandersetzung mit dieser Sammlung beinhaltet.				
Nr.	Aspekt	Anforderung	Erfüllt?	Bemerkungen
1.2		Die vollständigen klinischen Daten, die der CE-Kennzeichnung zu Grunde liegen, sollten in der Technischen Dokumentation enthalten sein.		
2	Vorgehensweise			
2.1	Allgemeines			
2.1.1		Ein Plan für die Ermittlung, Auswahl, Zusammenstellung und Bewertung maßgeblicher Studien sollte vorliegen.		
2.2	Ziel			
2.2.1		Das Ziel der Literaturbewertung sollte klar definiert sein.		
2.2.2		Die Arten der Studien, die für das Ziel der Literaturbewertung maßgeblich sind, sollten beschrieben werden.		
2.3	Ermittlung der Daten			
2.3.1		Die Daten sollten aus anerkannten wissenschaftlichen Publikationen stammen. Unveröffentlichte Daten sollten ebenso berücksichtigt werden, um eine Verzerrung durch Veröffentlichungen zu vermeiden.		
2.3.2	Die Literaturbewertung sollte folgende Angaben beinhalten:			
2.3.2.1		– Datenquellen, Umfang der Recherche in Datenbanken oder anderen Informationsquellen		
2.3.2.2		– Prinzipien für die Auswahl/ Bestimmung der Maßgeblichkeit veröffentlichter Literatur		
2.3.2.3		– Gründe für die Überzeugung, alle maßgeblichen Quellen, sowohl positive als auch negative, ermittelt zu haben		

Literatur				
Eine Zusammenstellung wichtiger wissenschaftlicher Literatur, die aktuell erhältlich ist, sowie, falls angemessen, ein schriftlicher Bericht, der eine kritische Auseinandersetzung mit dieser Sammlung beinhaltet.				
Nr.	Aspekt	Anforderung	Erfüllt?	Bemerkungen
2.3.2.4		– Kriterien für den Ausschluss bestimmter Quellen zusammen mit einer Rechtfertigung für diesen Ausschluss.		
2.4	Maßgeblichkeit der Daten			
2.4.1		Die Literaturbewertung sollte das Ausmaß klar festlegen, bis zu dem die Literatur sich auf die speziellen Merkmale und Eigenschaften des betrachteten Medizinproduktes beziehen.		
2.4.2		Falls die veröffentlichte Studie sich nicht direkt auf das betreffende Produkt bezieht, muss der Hersteller die Gleichartigkeit mit dem Produkt, das in den veröffentlichten Berichten thematisiert wird, darstellen.		
2.4.3		Um gleichartig zu sein, sollten die Produkte Ähnlichkeit in Bezug auf die klinischen, technischen und biologischen Parameter aufweisen, unter besonderer Berücksichtigung der Leistungserbringung, der Grundsätze der Funktion und der Materialien. Falls Unterschiede ermittelt wurden, müssen eine Beurteilung und Darstellung der Bedeutung, die diese auf die Sicherheit und Leistungserbringung haben könnten, schriftlich fixiert werden ² .		

² Gleichartigkeit bedeutet:

Klinisch: angewandt unter der gleichen klinischen Bedingung oder zum gleichen klinischen Zweck, an der gleichen Körperstelle, bei ähnlichen Patienten (einschließlich Alter, Anatomie, Physiologie), erbringen eine ähnliche, maßgebliche und entscheidende Leistung gemäß der erwarteten klinischen Wirkung für diese speziell vorgesehene Anwendung

Technisch: angewandt unter ähnlichen Anwendungsbedingungen, haben ähnliche Ausführungen und Eigenschaften, z. B. Bruchfestigkeit, Viskosität, Oberflächenbeschaffenheit; sind von ähnlicher Bauart, verwenden ähnliche Entwicklungsmethoden (falls zutreffend), haben ähnliche Funktionsgrundsätze

Biologisch: verwenden die gleichen Materialien im Kontakt mit den gleichen menschlichen Geweben oder Körperflüssigkeiten

Literatur				
Eine Zusammenstellung wichtiger wissenschaftlicher Literatur, die aktuell erhältlich ist, sowie, falls angemessen, ein schriftlicher Bericht, der eine kritische Auseinandersetzung mit dieser Sammlung beinhaltet.				
Nr.	Aspekt	Anforderung	Erfüllt?	Bemerkungen
2.4.4		Der Hersteller muss in der Lage sein, die Angemessenheit der Daten bezüglich der Kriterien der Konformität, die in der Zielsetzung dargestellt sind, aufzuzeigen.		
2.5	Bewertung klinischer Daten Die Auswertung der Literatur sollte die Bedeutung, die bestimmten Quellen beigemessen ist, anhand einer gewissen Anzahl von Kriterien klarstellen.			
2.5.1		– Bedeutung der Qualifikation und der Expertise des Verfassers bezüglich des speziellen Produkts und/oder medizinischen Verfahrens		
2.5.2		– ob die Schlussfolgerungen des Verfassers durch verfügbare Daten fundiert sind		
2.5.3		– ob die Literatur die aktuelle medizinische Praxis und den allgemein anerkannten Stand der Technik widerspiegelt		
2.5.4		– ob die Quellen aus anerkannten wissenschaftlichen Veröffentlichungen entnommen sind und ob sie in von Experten anerkannten Zeitschriften dokumentiert wurden oder nicht		
2.5.5		– das Ausmaß, zu dem die veröffentlichte Literatur ein Ergebnis einer Studie/von Studien ist, die wissenschaftlichen Prinzipien in Bezug auf die Entwicklung berücksichtigt/en ³		

³ Zum Beispiel dadurch, dass sie beweisbare und angemessene Endpunkte, Ein- und Ausschlusskriterien, eine angemessene und validierte Anzahl von untersuchten Patienten, eine angemessene Durchführungsdauer, Nachweise und die Analyse von allen Vorkommnissen, Todesfällen, Ausschlüssen, Absetzungen und von Testpersonen ohne Nachbeobachtung sowie Definitionen für einen angemessenen statistischen Analyseplan, aufweisen. Idealerweise sollten die Nachweise aus einer klinischen Studie stammen (kontrolliert, falls angemessen), detailliert gestaltete Feld-/ Einzelfallstudien, gut dokumentierte Fallberichte oder laufende Berichte, erstellt von geeigneten erfahrenen Experten, entweder in Bezug auf das Produkt selbst oder auf ein gleichartiges Produkt. Falls unveröffentlichte Daten in die Bewertung eingeflossen sind, muss die Auswertung der Literatur die Bedeutung, die jedem Bericht beigemessen wird, abwägen.

Literatur				
Eine Zusammenstellung wichtiger wissenschaftlicher Literatur, die aktuell erhältlich ist, sowie, falls angemessen, ein schriftlicher Bericht, der eine kritische Auseinandersetzung mit dieser Sammlung beinhaltet.				
Nr.	Aspekt	Anforderung	Erfüllt?	Bemerkungen
3	Kritische Auswertung der Literatur			
3.1		Die Literaturbewertung sollte eine kritische Auswertung der Literatur beinhalten. Diese kritische Auswertung sollte:		
3.1.1		– von einer Person geschrieben sein, die auf dem betreffenden Gebiet angemessen qualifiziert ist, Kenntnisse über den aktuellen Stand der Technik hat und Objektivität nachweisen kann		
3.1.2		– eine kurze Beschreibung des Medizinproduktes enthalten, seine vorgesehenen Funktionen, eine Beschreibung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs und der Anwendung		
3.1.3		– eine Analyse aller verfügbaren und berücksichtigten Daten, sowohl günstige als auch ungünstige, enthalten		
3.1.4		– das Ausmaß begründen, bis zu dem die Literatur sich auf die besonderen Merkmale und Eigenschaften des betreffenden Medizinprodukts bezieht, unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Ähnlichkeit zwischen dem/n Medizinprodukt/en, die in der Literatur betrachtet werden und dem betreffenden Medizinprodukt		
3.1.5		– zeigen, dass das Medizinprodukt jenen Aspekten der Anwendung, einschließlich der Leistung, die im klinischen Teil der Risikoanalyse angesprochen werden, gerecht wird, wie vom Hersteller beansprucht, und dass das Medizinprodukt seinen vorgesehenen Zweck als Medizinprodukt erfüllt.		

Literatur				
Eine Zusammenstellung wichtiger wissenschaftlicher Literatur, die aktuell erhältlich ist, sowie, falls angemessen, ein schriftlicher Bericht, der eine kritische Auseinandersetzung mit dieser Sammlung beinhaltet.				
Nr.	Aspekt	Anforderung	Erfüllt?	Bemerkungen
3.1.6		– die ermittelten Gefahren, die verbundenen Risiken und die angemessenen Sicherheitsmaßnahmen für Patienten, medizinisches Personal und Dritte, die an der/n Studie/n beteiligt waren, analysieren		
3.1.7		– eine Risikoanalyse mit Relevanz bezüglich des Designs des Medizinprodukts, Materialien und damit verbundenen Verfahren beinhalten, die jegliche Vorkommnisse, Ergebnisse von Marktbeobachtungsstudien, Modifikationen und Rückrufe (falls bekannt) berücksichtigt		
3.1.8		– eine Beschreibung der Gewichtung der unterschiedlichen Berichte und der angewandten statistischen Analysemethoden, enthalten, die die Bewertungsmethoden, den Typ und die Dauer der Studie sowie die Heterogenität der Grundgesamtheit, auf der die Studie basiert, berücksichtigt		
3.1.9		– eine Analyse der Markterfahrungen gleicher oder ähnlicher Produkte, einschließlich der Ergebnisse von Marktbeobachtungsstudien und Marktüberwachungen sowie kurz- und langzeitigen Nebenwirkungen enthalten		
3.1.10		– eine Liste von Veröffentlichungen beinhalten, auf die in der Auswertung verwiesen wird		

Literatur Eine Zusammenstellung wichtiger wissenschaftlicher Literatur, die aktuell erhältlich ist, sowie, falls angemessen, ein schriftlicher Bericht, der eine kritische Auseinandersetzung mit dieser Sammlung beinhaltet.				
Nr.	Aspekt	Anforderung	Erfüllt?	Bemerkungen
3.1.11		– eine Begründung beinhalten, dass die Gleichartigkeit bei allen maßgeblichen Merkmalen nachgewiesen wurde, falls die klinischen Daten sich auf ein gleichartiges Produkt beziehen		
3.1.12		– eine Schlussfolgerung ⁴ mit einer Rechtfertigung beinhalten, einschließlich einer Bewertung jeglicher voraussichtlicher Gesundheitsnutzen, die durch den Gebrauch des Produkts gemäß Herstellerabsicht entstehen und jeglicher voraussichtlicher Verletzungs- oder Krankheitsrisiken durch den Gebrauch unter Berücksichtigung des Stands der Technik. Die Schlussfolgerung sollte klarstellen, wie die Ziele der Literaturlauswertung erfüllt wurden und jegliche Lücken im Beweismaterial ermitteln, das notwendig ist, um alle relevanten Aspekte der Sicherheit und Leistung abzudecken		
3.2		Die kritische Bewertung sollte vom Verfasser datiert und unterschrieben sein.		

⁴ Schlussfolgerungen sollten maßgeblich sein bezüglich des vom Hersteller vorgesehenen Anwendungsgebiets, der Anzeigen, Gegenanzeigen und Gebrauchsanweisung

Ist die Benannte Stelle in der Lage, die folgenden Fragen anhand der Literaturlauswertung des Herstellers zu beantworten?

	Frage	Ja	Nein	Bemerkung
1	Sind die Schlussfolgerungen des Herstellers valide?			
2	Sind die Daten, zusammen mit den verfügbaren vorklinischen Daten, ausreichend, um eine Übereinstimmung mit den Grundlegenden Anforderungen bezüglich der Sicherheit und Leistung des betreffenden Produkts unter normalen Anwendungsbedingungen, darzustellen? ⁵			
3	Ist die Zweckbestimmung, die in der Kennzeichnung des Produkts angegeben wurde, durch die klinischen und vorklinischen Daten begründet?			

⁵ Falls nicht, sind Lücken im Nachweis der Übereinstimmung mit den maßgeblichen Grundlegenden Anforderungen oder in der Darstellung der Gleichwertigkeit, die durch (eine) speziell entwickelte klinische Untersuchung/en angegangen werden müssten, zu ermitteln.

Klinische Untersuchung				
Ergebnisse aller klinischen Untersuchungen, die für das betreffende Produkt maßgeblich sind				
Nr.	Aspekt	Anforderung	Erfüllt?	Bemerkungen
1	Allgemein			
1.1		Der Hersteller sollte in die Technische Dokumentation eine kurze Erklärung über die klinischen Daten, die der CE-Kennzeichnung zu Grunde liegen, einfügen. Diese Erklärung sollte klarstellen, ob die klinischen Daten aus veröffentlichter Literatur oder aus den Ergebnissen klinischer Untersuchungen oder aus einer Kombination beider Möglichkeiten zusammengestellt wurden.		
1.2		Die vollständigen klinischen Daten, die der CE-Kennzeichnung zu Grunde liegen, sollten in der Technischen Dokumentation enthalten sein.		
2	Notwendigkeit für klinische Untersuchung(en)			
2.1		Falls die Daten aus der Literaturauswertung zusammen mit verfügbaren vorklinischen Daten nicht ausreichend sein sollten, um die Übereinstimmung mit den Grundlegenden Anforderungen bezüglich Sicherheit und Leistung des betreffenden Produkts unter normalen Anwendungsbedingungen nachzuweisen. Lücken im Nachweis der Übereinstimmung mit den maßgeblichen Grundlegenden Anforderungen oder in der Darstellung der Gleichwertigkeit, die durch (eine) speziell geplante klinische Untersuchung/en angegangen werden müssten, sollten ermittelt werden.		

Klinische Untersuchung				
Ergebnisse aller klinischen Untersuchungen, die für das betreffende Produkt maßgeblich sind				
Nr.	Aspekt	Anforderung	Erfüllt?	Bemerkungen
2.2		Falls die verfügbaren Daten nicht ausreichend sind, die klinischen Gefahren, die in der Risikoanalyse ermittelt wurden, zu belegen, wird eine klinische Untersuchung notwendig. Die Ziele der klinischen Untersuchung(en) sollten sich auf diese Aspekte richten, die nicht ausreichend durch die verfügbaren Daten angesprochen werden.		
3	Durchführung von klinischen Untersuchungen			
3.1		Sind die maßgeblichen Anhänge der Medizinprodukterichtlinien (Anhang 7 AIMD, Anhang X MDD) und die maßgeblichen Normen (ISO 14155-1, -2) berücksichtigt worden?		
4	Anforderungen			
4.1	Ermittlung der maßgeblichen Dokumente Die folgenden Dokumente müssen angefordert werden:			
4.1.1		– Kopie des Prüfplans, der der zuständigen Behörde vorgelegt wurde und gegen den kein Einspruch erhoben wurde		
4.1.2		– Kopie des Briefes der zuständigen Behörde(n), dass kein Einspruch vorliegt (falls vorhanden) zusammen mit den Stellungnahmen		
4.1.3		– Kopie des Votums der Ethikkommission und Stellungnahmen		
4.1.4		– Kopie des datierten und unterschriebenen Abschlussberichts		

Klinische Untersuchung				
Ergebnisse aller klinischen Untersuchungen, die für das betreffende Produkt maßgeblich sind				
Nr.	Aspekt	Anforderung	Erfüllt?	Bemerkungen
4.2	Information zur Kontrolle Die folgenden Dokumente müssen auf jeden Fall geprüft werden:			
4.2.1		– Brief der zuständigen Behörde(n), dass kein Einspruch vorliegt		
4.2.2		– Prüfplan der klinischen Prüfung: Ist der Prüfplan, der für die klinische Untersuchung verwendet wurde derselbe, der den zuständigen Behörden vorgelegt wurde? ⁶		
4.2.3		– Falls die Parameter nicht wie im ursprünglichen Prüfplan sind, eine Begründung für die Abweichung		
4.2.4		– Ermittlung jeglicher Veränderungen gegenüber dem Prüfplan mit Begründung für die Veränderungen		
4.2.5		– Falls die klinische(n) Untersuchung(en) außerhalb der EU durchgeführt wurde(n), muss der Hersteller nachweisen, dass der Gebrauch des Produkts (einschließlich klinischer Praxis und Techniken) und das Patientenkollektiv, an dem das Produkt innerhalb der EU angewandt wird, vergleichbar sind (falls maßgeblich).		

⁶ Besonders betrachtet werden sollten: die Anzahl der erfassten Patienten; Ziele der Untersuchung(en) (besonders, wenn die Grundlegenden Anforderungen angesprochen werden); Dauer der Untersuchung(en) und Nachuntersuchungen (Kurz- und Langzeit); Endpunkte im Hinblick auf diagnostische Methoden und Patientenbegutachtung; Ein- und Ausschlusskriterien

Klinische Untersuchung				
Ergebnisse aller klinischen Untersuchungen, die für das betreffende Produkt maßgeblich sind				
Nr.	Aspekt	Anforderung	Erfüllt?	Bemerkungen
4.3	Schlussbericht Die Inhalte des Schlussberichts sollten immer geprüft werden und sie sollten die folgenden Informationen enthalten:			
4.3.1		– Zusammenfassung – eine gegliederte Kurzfassung, die die Hauptpunkte der Studie darstellt, sollte erstellt sein ⁷		
4.3.2		– Einführung – eine kurze Stellungnahme, die die Studie in den Zusammenhang der Entwicklung des betreffenden Medizinprodukts stellt und eine Ermittlung von Leitlinien, die in der Entwicklung des Berichts befolgt wurden		
4.3.3		– Materialien und Methoden ⁸		
4.3.4		– Zusammenfassung des klinischen Untersuchungsplans ⁹		
4.3.5		– Ergebnisse – dieser Abschnitt sollte zusammenfassende Informationen mit einer Beschreibung der Analyse und der Ergebnisse beinhalten ¹⁰		

⁷ Einschließlich Titel der Untersuchung(en); Bezeichnung des/r Medizinprodukts/e, einschließlich Name(n), Modell, falls maßgeblich für die vollständige Bezeichnung, Name des Auftraggebers, Stellungnahme, ob die Untersuchung(en) in Übereinstimmung mit den CEN/ISO Standards durchgeführt wurde(n); Ziele, Probanden, Methoden, Anfangs- und Enddaten der Untersuchung, einschließlich vorzeitiger Beendigung, falls zutreffend; Ergebnisse; Schlussfolgerungen; Verfasser des Berichts, Datum des Berichts

⁸ Einschließlich Produktbeschreibung; zusammenfassende Beschreibung des Produkts und seines bestimmungsgemäßen Gebrauchs, zusammen mit jeglichen Veränderungen, die während der Untersuchung vorgenommen wurden

⁹ Einschließlich Ziele der klinischen Untersuchung; Design der Untersuchung; Typ der Untersuchung; Endpunkte der Untersuchung; ethischen Erwägungen; Grundgesamtheit der Probanden; Ein- und Ausschlusskriterien; Stichprobengröße; Behandlung und Behandlungszuordnung; Untersuchungsvariablen; begleitenden Medikationen/Behandlungen; Dauer der Nachverfolgung; statistische Analyse einschließlich Untersuchungshypothesen oder Kriterien zum Bestehen/Nichtbestehen; Berechnung der Stichprobengröße; statistische Analysemethoden

¹⁰ Einschließlich Anfangsdatum der Untersuchung; Abschluss-/Aufhebungsdatum; Verteilung von Patienten/Produkten; Patientendemographie; Übereinstimmung mit dem klinischen Untersuchungsplan; Sicherheitsbericht, einschließlich Zusammenfassung aller Vorkommnisse und Ereignisse beim Produkt, die in der Untersuchung beobachtet wurden, einschließlich einer Erörterung der Schwere, der erforderlichen Behandlung, Beschluss und Bewertung durch den Untersuchenden bezüglich Zusammenhang mit der

Klinische Untersuchung Ergebnisse aller klinischen Untersuchungen, die für das betreffende Produkt maßgeblich sind				
Nr.	Aspekt	Anforderung	Erfüllt?	Bemerkungen
4.3.6		– Diskussionen und Schlussfolgerungen ¹¹		
4.3.7		– Unterschrift – der Schlussbericht sollte vom Auftraggeber, dem koordinierenden Leiter der klinischen Untersuchung (falls berufen) und den Leitern der Untersuchungen an den jeweiligen Zentren unterzeichnet sein		
4.3.8		– Anhang zum Bericht, der den klinischen Untersuchungsplan, einschließlich Nachträgen enthält, weiterhin eine Liste der Untersuchenden und ihrer Institutionen, eine Liste weiterer Beteiligter, eine Liste der Monitore, eine Liste der Statistiker (falls zutreffend), eine Liste von Ethikkommissionen und ihren Zustimmungsbriefen		

Ist die Benannte Stelle in der Lage, die folgenden Fragen anhand der verfügbaren Daten der klinischen Untersuchung(en) zu beantworten?

	Frage	Ja	Nein	Bemerkung
1	Sind alle definierten Kriterien zum Bestehen/Nichtbestehen der Untersuchung(en) erfüllt worden?			
2	Haben die Ergebnisse und Schlussfolgerungen der klinischen Untersuchung(en) eine Übereinstimmung mit den ermittelten maßgeblichen Grundlegenden Anforderungen gezeigt?			

Behandlung; Leistungs- oder Wirksamkeitsanalyse; jegliche Analysen von Untergruppen besonderer Probanden; eine Beschreibung, wie mit fehlenden Daten, einschließlich Patienten, die in der Nachverfolgung oder durch Ausscheiden verloren gingen, in der Analyse umgegangen wird

¹¹ Einschließlich den Leistungs- und Sicherheitsergebnissen der Studie; den Beziehungen von Risiken und Nutzen; klinischer Bedeutung und Wichtigkeit der Ergebnisse, besonders angesichts weiterer bestehender Daten und der Erörterung im Vergleich zum "Stand der Technik", jeglichen besonderen Nutzen oder speziellen Vorsichtsmaßnahmen, die für einzelne Probanden oder Risikogruppen notwendig sind; jegliche Auswirkungen für die Durchführung zukünftiger Studien

3	Wurden die in der Kennzeichnung des Produkts angegebenen Eigenschaften durch klinische und die maßgebliche vorklinische Daten fundiert?			
4	Hat die Risikoanalyse gezeigt, dass die Risiken, die mit dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des Produkts verbunden sind, akzeptabel sind im Vergleich zum Nutzen für den Patienten?			

Entscheidung durch die Benannte Stelle

	Anforderung	Erfüllt?	Bemerkung
1	Durch Prüfung der Bewertung der klinischen Daten, die vom Hersteller vorgelegt wurden, entscheidet die Benannte Stelle, ob der Hersteller die folgenden Punkte in angemessener Weise bearbeitet hat oder nicht:		
1.1.	– Beschreibung und Verifizierung der vorgesehenen Merkmale und Leistungen in Bezug auf die klinischen Aspekte		
1.2	– Durchführung einer Risikoanalyse und Einschätzung der unerwünschten Nebenwirkungen		
1.3	– Schlussfolgerung basierend auf einer dokumentierten Rechtfertigung, dass die Risiken, gegenüber dem vorgesehenen Nutzen, akzeptabel sind.		
2	Die Prüfung der Benannten Stelle wird typischerweise die folgenden Aspekte der Auswertung der klinischen Daten durch den Hersteller abdecken:		
2.1	– Aufzählung und Charakterisierung der klinischen Leistung des Produkts, wie vom Hersteller vorgesehen und der erwartete Nutzen für den Patienten		
2.2	– Verwendung der Liste der ermittelten Gefahren, die durch die Bewertung der klinischen Daten behandelt werden sollen		
2.3	– Die angemessene Einschätzung der zugehörigen Risiken für jede ermittelte Gefahr durch: a) Charakterisierung der Schwere der Gefahr; b) Einschätzung und Charakterisierung der Wahrscheinlichkeit des Eintretens des Schadens (oder Beeinträchtigung der Gesundheit oder Verlust des Nutzens der Behandlung) (Beleg mit Begründung)		
2.4	– Die Entscheidung über die Akzeptanz der Risiken in Bezug zu jeder ermittelten Gefahr.		

Stand

April 2006

Attachment

Checklist for verification of clinical evaluations¹

With regard to the evaluation of clinical data the Notified Body has different roles depending on the conformity assessment procedure followed.

As part of the design/type examination under Annexes II.4 or III of Directive 93/42/EEC, the Notified Body has to assess the clinical data assembled by the manufacturer and the manufacturer's evaluation and the validity of the conclusions drawn.

As part of quality system approval under Annex II.3 of Directive 93/42/EEC, the Notified Body assesses the manufacturer's procedure for clinical data evaluation. This includes a review of relevant examples of such evaluations.

This checklist may be used primarily for assessing the documentation within a design or type examination but also for reviewing a sample of a clinical evaluation.

Depending on the route the manufacturer has chosen to provide clinical data, the part "literature route", "clinical investigations route" or both parts of this checklist are applicable.

Literature route				
A compilation of relevant scientific literature that is currently available as well as, where appropriate, a written report containing a critical evaluation of this compilation				
No.	Aspect	Requirement	Ful-filled?	Comment
1	General			
1.1		The manufacturer should include in the technical documentation a simple statement on the clinical data used to affix the "CE" marking. The statement should make clear whether that clinical data was obtained from the published literature or the results of clinical investigations or a combination of both.		
1.2		The full clinical data used for CE marking should be included within the technical documentation.		

¹ This checklist is based on MEDDEV 2.7.1 April 2003 Guidelines on Medical Devices – Evaluation of Clinical Data: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies
http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/meddev/2_7.pdf

Literature route				
A compilation of relevant scientific literature that is currently available as well as, where appropriate, a written report containing a critical evaluation of this compilation				
No.	Aspect	Requirement	Ful-filled?	Comment
2	Methodology			
2.1	General			
2.1.1		A protocol for the identification, selection, collation and review of relevant studies should be written.		
2.2	Objective			
2.2.1		The objective of the literature review should be clearly defined.		
2.2.2		The types of studies that are relevant to the objective of the literature review should be specified.		
2.3	Identification of data			
2.3.1		Data should be taken from recognised scientific publications. Unpublished data should also be taken into account in order to avoid publication bias.		
2.3.2		The literature review should state:		
2.3.2.1		– sources of data, extent of the searches of databases or other sources of information		
2.3.2.2		– rationale for the selection/ relevance of the published literature		
2.3.2.3		– reasons for believing that all relevant references, both favourable and unfavourable, have been identified		
2.3.2.4		– criteria for exclusion of particular references together with a justification for this exclusion.		
2.4	Relevance of data			
2.4.1		A literature review should clearly establish the extent to which the literature relates to the specific characteristics and features of the device under consideration.		

Literature route A compilation of relevant scientific literature that is currently available as well as, where appropriate, a written report containing a critical evaluation of this compilation				
No.	Aspect	Requirement	Ful-filled?	Comment
2.4.2		If the published studies do not directly refer to the device in question, the manufacturer must demonstrate equivalence with the device, which is the subject of the published reports.		
2.4.3		To be equivalent, the devices should have similarity with regard to the clinical, technical and biological parameters with special attention to the performance, principles of operation and materials; or if there are differences identified, an assessment and demonstration of the significance these might have on safety and performance must be set out ² .		
2.4.4		The manufacturer must be able to demonstrate the adequacy of the data in addressing the aspects of conformity set out in the objective.		
2.5	Assessment of clinical data The literature review should make clear the significance that is attached to particular references based on a number of factors. These include:			
2.5.1		– relevance of the author's background and expertise in relation to the particular device and/or medical procedure involved		
2.5.2		– whether the author's conclusions are substantiated by the available data		

² Equivalence means:

Clinical: used for the same clinical condition or purpose, at the same site in the body, in similar population (including age, anatomy, physiology); have similar relevant critical performance according to expected clinical effect for specific intended use

Technical: used under similar conditions of use; have similar specifications and properties e.g. tensile strength, viscosity, surface characteristics; be of similar design; use similar deployment methods (if relevant); have similar principles of operation

Biological: use same materials in contact with the same human tissues or body fluids

Literature route				
A compilation of relevant scientific literature that is currently available as well as, where appropriate, a written report containing a critical evaluation of this compilation				
No.	Aspect	Requirement	Ful-filled?	Comment
2.5.3		– whether the literature reflects the current medical practice and the generally acknowledged “state of the art” technologies		
2.5.4		– whether references are taken from recognised scientific publications and whether or not they have been reported in peer reviewed journals		
2.5.5		– the extent to which the published literature is the outcome of a study/studies which have followed scientific principles in relation to design ³ .		
3	Critical evaluation of the literature			
3.1		The literature review should contain a critical evaluation of the literature. This critical evaluation should:		
3.1.1		– be written by a person suitably qualified in the relevant field, knowledgeable in the “state of the art” and able to demonstrate objectivity		
3.1.2		– contain a short description of the medical device, its intended functions, description of the intended purpose and application of use		
3.1.3		– contain an analysis of all the available data considered, both favourable and unfavourable		

³ For example in having demonstrable and appropriate endpoints, inclusion and exclusion criteria, an appropriate and validated number of patients submitted, carried out for an appropriate duration, providing evidence and analysis of all adverse incidents, deaths, exclusions, withdrawals and subjects lost follow-up and identifying an appropriate statistical plan of analysis. Ideally, evidence should be generated from a clinical trial (controlled if appropriate), properly designed cohort/case controlled study, well documented case histories or sequential reports conducted by appropriate experienced experts, whether in relation to the device itself or an equivalent device. If unpublished data is being included in the assessment, the literature review will need to weigh the significance that is attached to each report.

Literature route				
A compilation of relevant scientific literature that is currently available as well as, where appropriate, a written report containing a critical evaluation of this compilation				
No.	Aspect	Requirement	Ful-filled?	Comment
3.1.4		– establish the extent to which the literature relates to the specific characteristics and features of the device being assessed, taking due account of the extend of similarity between the device(s) covered by the literature and the device under assessment		
3.1.5		– demonstrate that those aspects of the use of the device, including performance, addressed in the clinical part of the risk analysis are met as claimed by the manufacturer, and that the device fulfils its intended purpose as a medical device		
3.1.6		– analyse the identified hazards, the associated risks and the appropriate safety measures of patients, medical staff and third parties involved in the study/studies		
3.1.7		– contain a risk analysis relevant to the device design, materials and procedures involved, taking into account any adverse events, results of post-market surveillance studies, modifications and recalls (if known)		
3.1.8		– contain a description of the methods of weighting of different papers and the statistical methods of analysis employed taking into account the assessment methods, the type and duration of study and the heterogeneity of the population included within the study		

Literature route				
A compilation of relevant scientific literature that is currently available as well as, where appropriate, a written report containing a critical evaluation of this compilation				
No.	Aspect	Requirement	Ful-filled?	Comment
3.1.9		– include an analysis of the market experience of the same or similar devices, including the results of post-marketing studies, post-market surveillance and short- and long-term adverse events		
3.1.10		– contain a list of publications appropriately cross-referenced in the evaluation		
3.1.11		– if the clinical data relates to an equivalent device, contain a statement that equivalence with all the relevant characteristics has been demonstrated		
3.1.12		– include a conclusion ⁴ with a justification, including an assessment of any probable benefit to health from the use of the device as intended by the manufacturer, against probable risks of injury or illness from such use taking account of the “state of the art”. The conclusions should make clear how the objectives of the literature review have been met and identify any gaps in the evidence necessary to cover all relevant aspects of safety and performance.		
3.2		The critical evaluation should be signed and dated by the author.		

⁴ Conclusions should be relevant in the field of use, indications, contra-indications and instructions for use intended by the manufacturer

Is the Notified Body able to answer the following questions out of the literature review of the manufacturer?

	Question	Yes	No	Comment
1	Are the manufacturers' conclusions valid?			
2	Is the data, taken together with the available pre clinical data, sufficient to demonstrate compliance with the essential requirements covering safety and performance of the device in question under normal conditions of use? ⁵			
3	Are the claims made in the device labelling substantiated by the clinical data taken together with the pre-clinical data?			

⁵ If not, identify gaps in the demonstration of compliance with the relevant essential requirements or in the demonstration of equivalence that need addressing through the means of a specifically designed clinical investigation(s)

Clinical investigations route				
The results of all the clinical investigations relevant to the device in question				
No.	Aspect	Requirement	Ful-filled?	Comment
1	General			
1.1		The manufacturer should include in the technical documentation a simple statement on the clinical data used to affix the “CE” marking. The statement should make clear whether that clinical data was obtained from the published literature or the results of clinical investigations or a combination of both.		
1.2		The full clinical data used for CE marking should be included within the technical documentation.		
2	Need for clinical investigation(s)			
2.1		If the data out of the literature review, taken together with the available pre clinical data, is not sufficient to demonstrate compliance with the essential requirements covering safety and performance of the device in question under normal conditions of use. Gaps in the demonstration of compliance with the relevant essential requirements or in the demonstration of equivalence that need addressing through the means of a specifically designed clinical investigation(s) should be identified.		
2.2		Where the available data is not sufficient to address the clinical hazards identified in the risk analysis, a clinical investigation(s) will be needed. The objectives of the clinical investigation(s) should focus on those aspects not sufficiently addressed by the available data.		

Clinical investigations route				
The results of all the clinical investigations relevant to the device in question				
No.	Aspect	Requirement	Ful-filled?	Comment
3	Conduct of clinical investigation			
3.1		Were the relevant annexes of the medical devices Directives (Annex 7 AIMD, Annex X MDD) and the relevant standards (ISO 14155-1, -2) taken into account?		
4	Requirements			
4.1	Identification of relevant documents The following documents must be requested:			
4.1.1		– copy of the Protocol submitted to the Competent Authority for which no grounds for objection were raised		
4.1.2		– copy of the letter of “no objection” from Competent Authority/Authorities (if available), together with comments made		
4.1.3		– copy of the Ethics Committee opinion(s) and comments		
4.1.4		– copy of the signed and dated final report		
4.2	Information to be checked The following must be checked in all cases:			
4.2.1		– Letter of “no objection” from the Competent Authority(ies)		
4.2.2		– Clinical Investigation Plan (CIP): Is the CIP used for the clinical investigation the same as that submitted to the Competent Authority? ⁶		
4.2.3		– If parameters are not as set out in the original CIP, the rationale for non adherence		

⁶ Particular attention should be paid to: number of patients entered; objectives of investigation(s) (in particular which Essential Requirements are being addressed); duration of investigation(s) and patient follow up (short and long-term); end points in terms of diagnostic tools and patient assessment; inclusion and exclusion criteria

Clinical investigations route				
The results of all the clinical investigations relevant to the device in question				
No.	Aspect	Requirement	Ful-filled?	Comment
4.2.4		– Identification of any changes to CIP and rationale for any such changes		
4.2.5		– Where the clinical investigation(s) was performed outside the EU, the manufacturer must demonstrate that the use of the device (including clinical practice and techniques) and patient population are equivalent to those for which the device will be used within the EU (if relevant).		
4.3	Final report The contents of the final report should always be checked and should contain the following information:			
4.3.1		– Summary – a structured abstract should be provided, presenting the essentials of the study ⁷		
4.3.2		– Introduction – a brief statement placing the study in the context of the development of the medical device in question and an identification of guidelines followed in the development of the Protocol		
4.3.3		– Materials and methods ⁸		
4.3.4		– Summary of the clinical investigation plan ⁹		

⁷ Including title of investigation(s); identification of the medical device(s), including names, models as relevant for complete identification; name of sponsor; statement indicating whether the investigation(s) was performed in accordance with CEN/ISO Standards; objectives; subjects; methodology; investigation(s) initiation and completion dates, including date of early termination, if applicable; results; conclusions; authors of report; date of report

⁸ Including device description; summary description of the device and its intended use, together with any modifications performed during the investigation

⁹ Including the clinical investigation objectives; the investigation design; type of investigation; investigation end points; ethical considerations; subject population; inclusion/exclusion criteria; sample size; treatment and treatment allocation; investigation variables; concomitant medications/treatments; duration of follow up; statistical analysis including investigation hypothesis or pass/fail criteria, sample size calculation, statistical analysis methods

Clinical investigations route				
The results of all the clinical investigations relevant to the device in question				
No.	Aspect	Requirement	Ful-filled?	Comment
4.3.5		– Results – this section should contain summary information with a description of the analysis and results ¹⁰		
4.3.6		– Discussions and conclusions ¹¹		
4.3.7		– Signature – the final report should be signed off by the sponsor, the co-ordinating clinical investigator (if appointed) and principal investigator at each centre		
4.3.8		– Annex to the report, containing clinical investigation plan, including amendments, list of investigators and their institutions, list of other parties involved, list of monitors, list of statisticians (if applicable), list of Ethics Committees and their approval letters.		

¹⁰ Including the investigation initiation date; investigation completion/suspension date; the disposition of patients/devices; the patient demographics; clinical investigation plan compliance; the analysis to include safety report, including a summary of all adverse events and adverse device events seen in the investigation, including a discussion of the severity, treatment required, resolution and assessment by the investigator of relation to treatment; performance or efficacy analysis; any sub group analysis for special population; a description of how missing data, including patients lost to follow up or withdrawn, were dealt with in the analysis

¹¹ Including the performance and safety results of the study; the relationship of risks and benefits; clinical relevance and importance of the results, particularly in the light of other existing data and discussion of comparison with “state of the art”; any specific benefits or special precautions required for individual subjects or at risk groups; any implications for the conduct of future studies

Is the Notified Body able to answer the following questions out of the available data of the clinical investigation(s)?

	Question	Yes	No	Comment
1	Have any identified pass/fail criteria of the investigation(s) been met?			
2	Have the results and conclusions of the clinical investigation(s) demonstrated compliance with the identified relevant essential requirements?			
3	Are the claims made in the device labelling substantiated by clinical data when taken together with the relevant pre-clinical data?			
4	Has the risk analysis demonstrated that the risks associated with the use of the device as set out by the manufacturer is acceptable when balanced against the benefits to the patient?			

Decision-making by the Notified Body

	Requirement	Ful-filled?	Comment
1	In reviewing the evaluation of clinical data submitted by the manufacturer, the Notified Body decides whether or not the manufacturer has adequately:		
1.1.	– described and verified the intended characteristics and performances related to clinical aspects		
1.2	– performed a risk analysis and estimated the undesirable side effects		
1.3	– concluded on the basis of documented justification that the risks are acceptable when weighed against the intended benefits.		
2	The assessment carried out by the Notified Body will typically cover the following aspects of the manufacturer's clinical data evaluation:		
2.1	– the listing and characterisation of the clinical performance of the device intended by the manufacturer and the expected benefits for the patient		
2.2	– the use of the list of identified hazards to be addressed through evaluation of clinical data		
2.3	– the adequate estimation of the associated risks for each identified hazard by: a) characterising the severity of the hazard; b) estimating and characterising the probability of occurrence of the harm (or health impairment or loss of benefit of the treatment) (document with rationale)		
2.4	– the decision on the acceptability of risks in relation to each identified hazard.		

Version

April 2006