

**Orientamenti della Commissione per i gruppi di esperti sui dispositivi medici riguardo
all'interpretazione coerente dei criteri decisionali nella procedura relativa alla consultazione della
valutazione clinica**

(Testo rilevante ai fini del SEE)

(2020/C 259/02)

Indice

	<i>Pag.</i>
1. Introduzione	3
2. Criterio 1: innovatività e impatto clinico o sanitario	3
2.1. Valutazione degli aspetti legati all'innovatività	4
2.2. Valutazione dell'impatto clinico e sanitario significativo	4
2.3. Incertezze	6
3. Criterio 2: preoccupazioni per la salute scientificamente fondate	6
3.1. Indicazioni per preoccupazioni per la salute basate su conoscenze e competenze del gruppo di esperti	7
3.2. Indicazioni per preoccupazioni per la salute basate su informazioni fornite dal segretariato della Commissione ..	7
4. Criterio 3: aumento considerevole del tasso di incidenti gravi	8
5. Clausola di revisione	8

1. Introduzione

Il presente documento intende fornire orientamenti della Commissione ai gruppi di esperti istituiti a norma dell'articolo 106 del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici ⁽¹⁾ (in appresso: l'MDR). I presenti orientamenti mirano a garantire un'interpretazione coerente dei criteri da applicare al momento di decidere se fornire o meno un parere scientifico ai sensi dell'allegato IX, punto 5.1, lettera c), «Procedura di valutazione per taluni dispositivi delle classi III e IIb» e dell'allegato X, punto 6, di detto regolamento.

A norma dell'articolo 54, paragrafo 1, dell'MDR, la consultazione della valutazione clinica dei gruppi di esperti è richiesta in caso di valutazione della conformità dei:

- dispositivi impiantabili della classe III;
- dispositivi attivi della classe IIb destinati a somministrare e/o a sottrarre medicinali.

Tuttavia, come previsto dall'articolo 54, paragrafo 2, dell'MDR, tali dispositivi possono essere esonerati dalla procedura relativa alla consultazione della valutazione clinica nelle circostanze specifiche seguenti:

- a) rinnovo di un certificato rilasciato a norma dell'MDR;
- b) quando i dispositivi sono stati progettati apportando modifiche a dispositivi già commercializzati dallo stesso fabbricante per la stessa destinazione d'uso, purché il fabbricante abbia dimostrato la soddisfazione dell'organismo notificato che le modifiche non compromettono il rapporto benefici-rischi ⁽²⁾;
- c) se i principi della valutazione clinica della tipologia o della categoria di dispositivo sono definiti in specifiche comuni (SC) e se l'organismo notificato conferma che la valutazione clinica del fabbricante per il dispositivo in questione è conforme alla pertinente SC per la valutazione clinica di quella tipologia di dispositivo.

A norma dell'allegato IX, punto 5.1, lettere c) e d), dell'MDR, i gruppi di esperti decidono entro 21 giorni, sotto la supervisione della Commissione, se fornire un parere scientifico sulla relazione di valutazione della valutazione clinica dell'organismo notificato sulla base delle evidenze cliniche fornite dal fabbricante, in particolare per quanto riguarda la determinazione del rapporto benefici-rischi, la coerenza di tali evidenze con le indicazioni mediche e il piano PMCF. La decisione è adottata in base ai criteri seguenti:

- i) l'innovatività del dispositivo o della relativa procedura clinica e il loro eventuale impatto clinico o sanitario significativo;
- ii) una variazione notevolmente sfavorevole del rapporto benefici-rischi di una categoria o di un gruppo specifico di dispositivi, dovuta a preoccupazioni per la salute scientificamente fondate relative a componenti o materiali di base o all'impatto sulla salute in caso di guasto del dispositivo;
- iii) un aumento considerevole del tasso di incidenti gravi segnalati a norma dell'articolo 87 dell'MDR relativamente a una categoria o a un gruppo specifico di dispositivi.

2. Criterio 1: innovatività e impatto clinico o sanitario

La presente sezione fornisce orientamenti su come valutare l'innovatività di un dispositivo o della relativa procedura clinica e su come stimare l'eventuale impatto clinico o sanitario significativo di tale innovatività.

Il criterio dell'innovatività si riferisce direttamente al dispositivo o alla relativa procedura clinica in esame e può pertanto essere valutato sulla base dei documenti disponibili, ossia la relazione di valutazione della valutazione clinica elaborata dall'organismo notificato e i documenti di accompagnamento, in particolare la relazione sulla valutazione clinica del fabbricante.

Di norma, l'innovatività indica una mancanza di esperienza per quanto riguarda la sicurezza e le prestazioni del dispositivo, le sue caratteristiche specifiche o la relativa procedura clinica e che non esistono dispositivi simili o un'esperienza sufficiente con dispositivi simili tali da consentire una valutazione lineare della sicurezza e delle prestazioni reali del dispositivo in questione nel futuro. Tuttavia, in caso di innovazione basata su modifiche di varianti precedenti del dispositivo, possono essere disponibili informazioni pertinenti provenienti dalla sorveglianza post-commercializzazione, di cui è opportuno tenere conto. A tal fine, il gruppo di esperti deve stimare l'impatto clinico o sanitario insieme all'innovatività. Quest'ultima, di per sé, non è sufficiente per comportare la formulazione di un parere scientifico. Il gruppo deve in effetti prendere in considerazione tutti gli eventuali impatti clinici e/o sanitari significativi derivanti da tale innovatività.

⁽¹⁾ G.U. L 117 del 5.5.2017, pag. 1.

⁽²⁾ MDCG 2019-3 Interpretation of Article 54(2)b rev 1, disponibile all'indirizzo <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40661>.

Al contrario, potenziali impatti clinici o sanitari che non sono collegati a un dispositivo nuovo (o a caratteristiche nuove di un dispositivo) o a una procedura clinica nuova non danno luogo a un parere scientifico.

2.1. Valutazione degli aspetti legati all'innovatività

Quando si valuta l'innovatività, gli aspetti pertinenti di un dispositivo in cui possono essere evidenti l'innovatività e l'innovazione possono includere, ma non solo, gli aspetti elencati nel seguito. A fini di coerenza, è opportuno che gli esperti tengano debitamente e sistematicamente conto di tali aspetti al momento di valutare l'innovatività di un dispositivo.

A) Aspetti relativi alle procedure

- Nuova procedura clinica o procedura chirurgica connessa, tra l'altro, all'innovatività o a un cambiamento a livello di:
 - modalità di utilizzo od opzione di trattamento;
 - interfaccia dispositivo-paziente (comprese manutenzione e taratura);
 - interazione e controllo (tecnologie esistenti con un'interfaccia o un contesto di utilizzo nuovi, nuova modalità di applicazione del dispositivo);
 - metodologie di installazione.

B) Aspetti relativi ai dispositivi

- Nuova destinazione d'uso medica, compresa una nuova destinazione d'uso del dispositivo per quanto riguarda l'ambito clinico, la gravità e lo stadio della malattia, la parte del corpo, la popolazione destinataria (età, anatomia, fisiologia, sesso), con un'attenzione particolare ai dispositivi utilizzati in pediatria. Ad esempio, i nuovi dispositivi possono mirare a rispondere a esigenze mediche precedentemente insoddisfatte, sia nel caso di una malattia nel suo complesso sia per indicazioni o popolazioni di pazienti specifiche, nell'ambito di una destinazione d'uso più ampia;
- nuova progettazione, comprese specifiche e proprietà nuove/modificate quali proprietà fisico-chimiche (ad esempio proprietà meccaniche, viscosità, caratteristiche di superficie, lunghezza d'onda, tipo e intensità di energia), forma, dimensioni nonché algoritmi del software se questi costituiscono parte integrante del funzionamento del dispositivo;
- nuovo meccanismo d'azione, anche a causa di proprietà fisiche o chimiche nuove/modificate. Nel caso di un prodotto combinato, occorre tener conto delle nuove proprietà farmacologiche, immunologiche e metaboliche del medicinale;
- nuovi materiali, compresi in particolare materiali o sostanze nuovi/modificati a contatto con tessuti umani o fluidi corporei, variazioni della durata del contatto o delle caratteristiche di rilascio delle sostanze, inclusi prodotti di degradazione e sostanze rilasciabili. I materiali includono altresì le caratteristiche della superficie del dispositivo, quali ad esempio rivestimenti e trattamenti superficiali specifici;
- nuovo sito di applicazione di un materiale consolidato, che comporti un contatto nuovo/modificato con gli stessi tessuti o con altri tessuti diversi e/o una sollecitazione meccanica nuova/modificata di questi ultimi;
- nuovi componenti, inclusi parti, pezzi o software che costituiscono parte integrante del dispositivo e sono necessari per il suo funzionamento;
- nuovo processo di fabbricazione, tra cui ad esempio produzione additiva, biostampa 3D, processi di sterilizzazione, in relazione allo stato dell'arte.

Si prevede che, in alcuni casi, le informazioni trasmesse dall'organismo notificato ai gruppi di esperti consentano principalmente di stimare gli aspetti dell'innovatività associati alla destinazione d'uso medica e alla procedura clinica in questione.

Di norma, un parere scientifico non è necessario quando il livello di innovatività non è elevato e non vi è alcun potenziale impatto clinico e/o sanitario negativo significativo. Un parere scientifico è tuttavia necessario quando si prevede un impatto clinico o sanitario negativo significativo, indipendentemente dal grado di innovatività stimato.

2.2. Valutazione dell'impatto clinico e sanitario significativo

Una volta valutato il livello di innovatività, il gruppo di esperti deve valutare l'eventuale impatto clinico o sanitario derivante da tale innovatività.

A) Impatto clinico: effetti a livello individuale

Sulla base della definizione del termine «beneficio clinico» di cui all'articolo 2, paragrafo 53, dell'MDR, vale a dire *«l'impatto positivo di un dispositivo sulla salute di una persona, espresso in termini di un esito clinico significativo, misurabile e rilevante per il paziente, ivi compreso l'esito connesso con la diagnosi, ovvero un impatto positivo sulla gestione del paziente o sulla salute pubblica»*, per impatto clinico si intende, nel presente contesto, la totalità dei benefici, dei pericoli e dei rischi connessi a livello individuale. Nel caso di dispositivi totalmente nuovi, le informazioni pertinenti ai fini della stima dell'impatto clinico provengono generalmente dalle informazioni della valutazione clinica ottenute durante la fase di pre-commercializzazione. Per le modifiche dei dispositivi esistenti, la valutazione dell'impatto clinico può inoltre basarsi anche sulle informazioni post-commercializzazione disponibili, in particolare la relazione PMCF.

L'impatto clinico si riferisce a:

- risultati clinici che determinano variazioni a livello di mortalità, morbilità, qualità della vita correlata alla salute, onere del trattamento, durata del ricovero ospedaliero, modalità di somministrazione, gravità, intensità, durata e tempistica degli effetti, necessità di un nuovo intervento medico o chirurgico e valutazione di preferenze, accettabilità, utilizzabilità e compliance del paziente, ove pertinente;
- benefici clinici o contributo significativo alla cura di singoli pazienti o di gruppi specifici di pazienti, vale a dire cambiamenti nelle prestazioni cliniche e/o nel profilo di sicurezza che comportano vantaggi clinici rispetto ai metodi più avanzati esistenti;
- risultati clinici negativi, pericoli clinici e rischi correlati;
- rischi connessi alla potenziale gravità, ai tipi, al numero e ai tassi di eventi avversi e di incidenti, alla probabilità e alla durata di eventi avversi gravi e di incidenti gravi (articolo 2, punti 57, 58, 64 e 65, dell'MDR);
- rischi connessi all'incompatibilità con l'uso di altri dispositivi medici;
- rischi connessi a gruppi specifici di pazienti, con particolare attenzione ai gruppi di pazienti vulnerabili (ad esempio bambini, anziani, donne in gravidanza ecc.);
- rischi connessi al malfunzionamento dei dispositivi medici dovuto a condizioni d'uso inadeguate e uso scorretto ragionevolmente prevedibili.

B) Impatto sanitario: effetti a livello di popolazione

Nel presente contesto per impatto sanitario si intendono i benefici e i rischi potenziali netti derivanti dagli impatti clinici a livello di popolazione e principalmente in relazione all'uso post-commercializzazione del dispositivo in condizioni reali. In particolare:

- effetti a livello individuale espressi cumulativamente a livello di popolazione, vale a dire valutando l'entità degli effetti, la popolazione potenzialmente esposta e la durata degli effetti;
- probabilità di gravi minacce per la salute pubblica (articolo 2, punto 66, dell'MDR);
- previsione di una significativa e giustificabile penetrazione di mercato dovuta all'innovazione, la quale, portando a una maggiore diffusione del dispositivo e quindi all'esposizione di un maggior numero di pazienti al dispositivo, comporta una maggiore probabilità complessiva che si verifichino danni, con un conseguente rischio netto più elevato.

Il rischio è definito all'articolo 2, punto 23, dell'MDR come la combinazione della probabilità del verificarsi di un danno e la gravità del danno stesso.

C) Valutazione dell'impatto clinico o sanitario

Nel valutare **gli eventuali impatti clinici o sanitari significativi derivanti dall'innovatività**, nel contesto degli orientamenti di cui sopra, è opportuno che il gruppo tenga conto degli elementi seguenti:

- **attenzione a pericoli, danni e rischi:** il termine «impatto» è a priori neutro e può comprendere impatti positivi (benefici) e negativi (pericoli e rischi connessi). La valutazione dell'impatto dovrebbe pertanto incentrarsi sulla valutazione e sulla stima degli impatti o dei risultati negativi, compresa la probabilità che si verifichino danni specifici e la loro gravità. La relazione di valutazione della valutazione clinica dovrebbe presentare informazioni sufficienti riguardo ai rischi clinici, in caso contrario l'organismo notificato può essere invitato a presentare le proprie conclusioni in merito alla determinazione del rapporto benefici-rischi;

- **esame dei possibili impatti:** conformemente all'allegato IX, punto 5.1, lettera c), dell'MDR, la valutazione dell'impatto clinico o sanitario dovrebbe prendere in considerazione anche i possibili risultati, vale a dire gli effetti per i quali non vi sono evidenze dirette (ad esempio dai dati clinici), ma che potrebbero realisticamente verificarsi, in condizioni reali, con una frequenza sufficientemente elevata da condurre a un impatto clinico e sanitario significativo. Il concetto di rischio comprende anche la probabilità che si verifichi un risultato (negativo) e pertanto tale probabilità dovrebbe essere presa in considerazione. Gli esperti dovrebbero infine valutare attentamente le incertezze per quanto riguarda le stime della gravità del danno e l'entità dei rischi;
- **stima della gravità degli impatti:** l'allegato IX, punto 5.1, lettera c), dell'MDR prescrive che si tenga conto degli eventuali impatti clinici o sanitari significativi. I gruppi di esperti dovrebbero pertanto fornire una stima della gravità degli impatti, sulla base della loro esperienza clinica e delle conoscenze derivanti dalla letteratura pubblicata riguardo a casi comparabili. Inoltre, se utili e disponibili, dovrebbero essere prese in considerazione le informazioni fornite nel quadro dei criteri di cui ai punti ii) e iii) per quanto riguarda le preoccupazioni per la salute e l'aumento dei tassi di incidenti gravi relativamente a gruppi o categorie di dispositivi pertinenti.

Per una stima della gravità è opportuno tenere conto dei seguenti aspetti:

- esiste un eventuale rischio significativo per la salute pubblica correlato a morbidità e mortalità?
- qual è la gravità stimata dei possibili effetti collaterali indesiderati e del loro impatto su mortalità, morbidità, qualità della vita correlata alla salute?
- vi sono impatti che potrebbero causare malattie e disturbi potenzialmente letali?
- in che misura gli impatti si ripercuotono sulla sicurezza o sulla prestazione dei servizi sanitari pubblici o dell'assistenza ai pazienti?

2.3. Incertezze

La valutazione dell'innovatività e dei conseguenti impatti clinici o sanitari può lasciare delle incertezze. Nonostante sia auspicabile disporre, per tutti i dispositivi medici, di evidenze cliniche in quantità e qualità sufficienti per avvalorare una conclusione positiva sul rapporto benefici-rischi, è possibile che i dati reali disponibili per i nuovi dispositivi siano limitati. È per questo che la conclusione sul rapporto benefici-rischi potrebbe cambiare una volta che i dispositivi siano messi a disposizione di una popolazione di pazienti più ampia.

Il gruppo è invitato a registrare eventuali incertezze in vista dell'adozione di decisioni definitive in merito alla necessità di un parere scientifico.

Qualora vi siano numerose incertezze legate all'innovatività o all'impatto clinico o sanitario, la necessità di un parere scientifico dovrà essere valutata caso per caso. Ad esempio, livelli elevati di incertezza possono giustificare la decisione di fornire un parere scientifico anche quando l'innovatività e il conseguente impatto clinico o sanitario negativo non sono considerati significativi. Nel caso in cui ritenga necessario emettere un parere scientifico a causa di livelli elevati di incertezza, il gruppo di esperti dovrebbe fornire una breve spiegazione, indicando in particolare le incertezze rimanenti e i motivi per cui si ritiene che siano associate a rischi.

Pur utilizzando appieno le sue conoscenze specializzate, il gruppo di esperti non è tenuto a effettuare una valutazione del rischio del dispositivo, ma deve basare la propria decisione sulle informazioni fornite dall'organismo notificato.

3. Criterio 2: preoccupazioni per la salute scientificamente fondate

I dispositivi medici possono essere associati a preoccupazioni per la salute dovute a vari motivi. Tra questi, nel quadro del secondo criterio decisionale di cui all'allegato IX, punto 5.1, lettera c), l'MDR indica una variazione notevolmente sfavorevole del rapporto benefici-rischi di una categoria o di un gruppo specifico di dispositivi, dovuta a preoccupazioni per la salute scientificamente fondate relative a componenti o materiali di base o all'impatto sulla salute in caso di guasto del dispositivo.

Spesso le preoccupazioni per la salute emergono solo quando i dispositivi sono sul mercato e utilizzati in condizioni reali. Le informazioni relative a queste preoccupazioni possono essere pertinenti per il dispositivo in esame, soprattutto quando il dispositivo utilizza componenti o materiali di base che sono stati associati a livelli inaccettabili di effetti collaterali indesiderati o che possono subire lo stesso tipo di guasto di dispositivi noti per livelli inaccettabili di effetti collaterali

indesiderati. Le informazioni riguardanti un dispositivo specifico di un solo fabbricante, tra i vari fabbricanti che utilizzano gli stessi componenti e materiali di base, o un unico caso non sono in genere sufficienti per dar luogo a un parere scientifico. Le informazioni disponibili devono essere sufficientemente affidabili e fondate per comportare la formulazione di un parere scientifico.

3.1. *Indicazioni per preoccupazioni per la salute basate su conoscenze e competenze del gruppo di esperti*

In casi specifici gli esperti dei gruppi possono essere in possesso di informazioni sulle preoccupazioni per la salute relative a gruppi o categorie di dispositivi perché tali preoccupazioni sono note e/o discusse nella letteratura scientifica e clinica pertinente, compresi studi osservazionali e dati provenienti dai registri pertinenti. Sia la relazione sulla valutazione clinica sia la relazione di valutazione della valutazione clinica, che costituiranno la base della valutazione, possono includere anche riferimenti alle pubblicazioni pertinenti.

Qualora gli esperti ritengano che esistano evidenze di fondate preoccupazioni per la salute, è opportuno considerare l'affidabilità di tali evidenze nonché la loro pertinenza per il dispositivo in esame:

per quanto riguarda l'affidabilità, si dovrebbe considerare:

- la qualità dei dati che hanno portato all'identificazione di una specifica preoccupazione per la salute;
- il numero di casi documentati e, in particolare, se questi sono stati sistematicamente osservati nel tempo;
- la plausibilità scientifica dei presunti nessi causali tra l'uso del dispositivo e le rispettive preoccupazioni per la salute;
- la solidità di tali nessi causali;

per quanto riguarda la pertinenza, si dovrebbe considerare:

- se il dispositivo utilizza materiali di base e/o componenti identici o simili a quelli utilizzati per il gruppo o la categoria di dispositivi;
- se il guasto del dispositivo segnalato per il gruppo o la categoria di dispositivi è applicabile anche al dispositivo in esame;
- se il dispositivo è utilizzato in una procedura clinica simile a un'altra per la quale sono stati segnalati incidenti per il gruppo o la categoria di dispositivi.

Qualora il gruppo ritenga che le informazioni disponibili siano sufficientemente affidabili e pertinenti per dar luogo a un parere scientifico, dovrebbe motivare la propria decisione di conseguenza.

3.2. *Indicazioni per preoccupazioni per la salute basate su informazioni fornite dal segretariato della Commissione*

In alternativa, il segretariato della Commissione dei gruppi di esperti può fornire informazioni pertinenti al gruppo. Tali informazioni provengono in genere dalle fonti seguenti:

- a) sorveglianza post-commercializzazione e attività di vigilanza dei fabbricanti, in particolare la segnalazione di incidenti gravi, caso per caso o mediante relazioni di sintesi periodiche, nonché di azioni correttive di sicurezza. Entrambi devono essere segnalati nella banca dati europea dei dispositivi medici (EUDAMED), una volta operativa, e devono essere accessibili agli Stati membri e alla Commissione (articolo 87 dell'MDR). Queste informazioni possono consentire al gruppo di esperti di trarre conclusioni sulle preoccupazioni per la salute pertinenti, in particolare se disponibili per gruppi o categorie di dispositivi e in modo tale da consentire di individuare nessi causali plausibili.
- b) A seconda della classe, i fabbricanti devono presentare relazioni di sintesi periodiche aggiornate (PSUR) relative ai dispositivi. Tali relazioni espongono le conclusioni dei dati di sorveglianza post-commercializzazione per tutto il ciclo di vita del dispositivo. Esse devono includere gli aggiornamenti relativi alla determinazione del rapporto benefici-rischi, i principali risultati degli studi PMCF e le indicazioni sui volumi di vendita, tenendo conto, tra l'altro, dei rischi specifici a livello di popolazione. Pertanto, per i dispositivi impiantabili della classe III, possono costituire una fonte di informazioni pertinenti per i gruppi di esperti;
- c) le relazioni sulle tendenze (articolo 88 dell'MDR) costituiscono un'altra fonte di informazioni. I fabbricanti devono fornire relazioni sulle tendenze in caso di aumenti statisticamente significativi della frequenza o della gravità degli incidenti *non gravi* o di effetti collaterali indesiderati attesi che:
 - a. potrebbero avere un impatto significativo sulla determinazione del rapporto benefici-rischi; e
 - b. hanno comportato o possono comportare rischi significativi per la salute o la sicurezza di pazienti, utilizzatori o altre persone e sono inaccettabili rispetto ai vantaggi previsti.

Le relazioni sulle tendenze possono quindi indicare specifiche preoccupazioni per la salute pertinenti in questo contesto.

- d) I fabbricanti devono redigere una sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica per i dispositivi impiantabili e per quelli della classe III. Tale sintesi deve illustrare la valutazione clinica e gli studi PMCF e includere informazioni sulle generazioni precedenti e sulle varianti del dispositivo. Queste informazioni possono essere pertinenti per eventuali preoccupazioni per la salute relative ai dispositivi impiantabili della classe III [cfr. articolo 54, paragrafo 2, lettera b), dell'MDR].

4. Criterio 3: aumento considerevole del tasso di incidenti gravi

Informazioni sugli aumenti considerevoli di incidenti gravi segnalati conformemente agli obblighi giuridici dei fabbricanti (articolo 87 dell'MDR) possono essere fornite dal segretariato della Commissione, se disponibili e qualora siano ritenute pertinenti per le attività dei gruppi di esperti.

Il gruppo di esperti dovrebbe valutare caso per caso se una determinata serie di informazioni riguardanti incidenti gravi sia pertinente per il dispositivo in esame. Il gruppo dovrebbe motivare la propria decisione nel caso in cui la serie di dati sugli incidenti fornita dal segretariato sia ritenuta sufficiente per dar luogo a un parere scientifico.

5. Clausola di revisione

Sulla base dell'esperienza acquisita durante il primo mandato dei gruppi di esperti, la Commissione può prendere in considerazione la revisione dei presenti orientamenti.
