

5_Piano di Validazione Clinica per Eco 3D – Studio Pilota Comparativo e CER

Introduzione e Obiettivi

Eco 3D è un innovativo sistema ecografico volumetrico **multi-sonda** che combina più trasduttori sincronizzati per generare immagini tridimensionali attraverso ricostruzione volumetrica. Il dispositivo mira a fornire visualizzazioni **3D in tempo reale** simili a quelle ottenute con tecniche avanzate (TC o RM), migliorando l'esperienza diagnostica rispetto all'ecografia 2D tradizionale. Attualmente in fase di prototipo, l'obiettivo è validarne clinicamente le **prestazioni** e la **sicurezza** in scenari reali.

Obiettivi del piano:

- Progettare uno **studio pilota comparativo** su **30 pazienti** in 5 aree cliniche chiave (muscolo-scheletrico, addome, linfonodi, tiroide, senologia) per dimostrare che Eco 3D è almeno **non inferiore** ai metodi diagnostici standard (ecografia 2D, TC, RM) in termini di accuratezza e qualità delle informazioni.
- Identificare **endpoint clinici oggettivi** (es. sensibilità, specificità, concordanza volumetrica) e criteri quantitativi per valutare le prestazioni di Eco 3D rispetto ai gold standard.
- Stabilire parametri e **criteri di non-inferiorità** predefiniti rispetto alle modalità di imaging di riferimento, definendo margini accettabili di differenza.
- Pianificare gli aspetti **operativi e regolatori**: centri clinici italiani partecipanti (es. Università Campus Bio-Medico di Roma) e requisiti etici/GCP per avviare lo studio in conformità alle normative (MDR EU 2017/745, ICH-GCP, ISO 14155).
- Prevedere un **registro post-market** e attività di **sorveglianza post-commercializzazione (PMS/PMCF)** per continuare la raccolta dati su sicurezza e performance dopo la marcatura CE.
- Preparare i deliverable chiave: un **Protocollo di studio pilota** completo (investor-ready e pronto per Comitato Etico) e un **Clinical Evaluation Report (CER)** conforme alle linee guida CE/FDA, che sintetizzi evidenze cliniche (inclusi i risultati dello studio pilota) e letteratura scientifica.

Disegno dello Studio Pilota Comparativo (30 pazienti)

Lo studio pilota sarà di tipo **comparativo**, prospettico, a **braccio singolo** (ogni paziente funge da proprio controllo) con valutazione head-to-head tra Eco 3D e le modalità standard. Di seguito, gli elementi principali del disegno sperimentale:

- **Popolazione e Aree Cliniche**: Si arruoleranno ~30 pazienti **volontari** (suddivisi tra le 5 aree cliniche: ~6 pazienti per ciascuna) rappresentativi di scenari diagnostici chiave: patologie muscolo-scheletriche (es. lesioni tendinee o articolari), addominali (es. lesioni epatiche o renali), linfonodi (linfadenopatie superficiali o profonde), tiroide (noduli tiroidei) e senologia (noduli mammari). Queste aree sono state scelte per coprire sia distretti superficiali sia profondi, dimostrando la versatilità di Eco 3D. Tutti i pazienti saranno maggiorenni e forniranno **consenso informato** scritto, secondo norme etiche.
- **Criteri di Inclusione/Esclusione**: Saranno inclusi pazienti nei quali è già indicato un esame di imaging convenzionale (ecografia, TC o RM) per la rispettiva condizione clinica, così da poter effettuare il confronto. Si escluderanno soggetti non idonei all'ecografia (es. ferite aperte nelle zone di scansione) o incapaci di fornire consenso.
- **Procedura e Flusso dello Studio**: Ogni paziente verrà sottoposto sia all'esame standard di riferimento sia all'esame con Eco 3D, in ordine randomizzato o bilanciato, per evitare bias di ordine. Ad esempio, un paziente con patologia muscolo-scheletrica effettuerà l'**RM** o ecografia 2D convenzionale secondo standard clinico, quindi

verrà eseguita la scansione con Eco 3D dello stesso distretto (o viceversa). I protocolli tecnici (posizione del paziente, regioni esaminate) saranno standardizzati. Il personale sarà distinto e **in cieco**: un ecografista eseguirà l'acquisizione Eco 3D, mentre un altro operatore indipendente, ignaro dei risultati Eco 3D, eseguirà l'imaging convenzionale; un terzo specialista valuterà gli esami di riferimento (RM/TC) in maniera indipendente. Questo approccio **blinded** riduce influenze soggettive e garantisce che la valutazione della performance di Eco 3D sia obiettiva.

- **Endpoint Primari e Secondari:** L'endpoint primario varierà a seconda dell'area clinica, ma in generale sarà la **capacità diagnostica** di Eco 3D confrontata al riferimento. Ad esempio, per noduli o lesioni si misurerà l'**accuratezza diagnostica** (sensibilità, specificità, accuratezza globale) di Eco 3D nel rilevarli rispetto al gold standard (incluso eventualmente il risultato istologico nei casi di biopsia). Per misurazioni quantitative (es. dimensioni volumetriche di organi o lesioni) si valuterà la **differenza percentuale** o la **correlazione** tra i volumi misurati con Eco 3D e quelli misurati con la metodica di riferimento (TC/RM). Endpoint secondari includeranno parametri di **qualità d'immagine** (risoluzione, contrasto), **tempo di esame** e accettabilità per l'operatore e il paziente.
- **Parametri Quantitativi Oggettivi:** Alcune metriche specifiche che verranno raccolte:
 - *Sensibilità e Specificità:* percentuale di lesioni/noduli presenti effettivamente (confermati dal riferimento) che Eco 3D riesce a identificare, e percentuale di negatività correttamente confermate.
 - *Accuratezza Diagnostica Complessiva:* ad es. area sotto la curva ROC (AUC) se si considerano scale di punteggio o classificazione di malignità.
 - *Concordanza Volumetrica:* differenza percentuale nella misura di volume o dimensioni lineari tra Eco 3D e gold standard. Idealmente queste differenze dovrebbero essere piccole (nell'ordine di pochi punti percentuali). Ad esempio, studi documentano che misure di volume renale con ultrasuoni 3D correlano strettamente con quelle MRI ouci.dntb.gov.ua. In un esperimento su tumori simulati in phantom, un prototipo ecografico 3D ha misurato volumi tumorali con errore di ~5,7% rispetto al volume reale (patologia), vs un errore ~9,1% registrato con la TC [file-m9lbowfjbizft5qnwzzmq](mailto:m9lbowfjbizft5qnwzzmq) – suggerendo che l'ecografia 3D può essere **uguale o addirittura più accurata** di TC in certi contesti volumetrici.
 - *Misure di Concordanza Anatomica:* ad es. distanza tra superfici o punti anatomici rilevanti nelle ricostruzioni 3D vs RM. Nel caso di imaging articolare della caviglia, è stato mostrato che la differenza media tra le superfici segmentate su Eco 3D e su MRI era di circa **2,0 mm**, indicando un'ottima sovrapposizione pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.
 - *Riproducibilità e Affidabilità:* calcolata attraverso test-retest e accordo inter/intra-operatore. Si useranno l'**Intraclass Correlation Coefficient (ICC)** e altre misure statistiche. Ad esempio, un recente studio sulla lunghezza muscolo-tendinea con ultrasuono 3D ha mostrato ICC $\geq 0,94$ e variazioni medie <2% rispetto alla misura MRI pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, evidenziando un'eccellente riproducibilità.
- **Criteri di Non-Inferiorità:** Prima dell'inizio, verrà stabilito un margine Δ di non-inferiorità per ogni endpoint chiave. Questo margine rappresenta la differenza massima accettabile oltre la quale Eco 3D sarebbe considerato peggiore del metodo standard. Ad esempio, se la **sensibilità** di RM nel rilevare una certa lesione è ~95%, potremmo fissare un margine $\Delta = 10\%$ (accettando Eco 3D come non inferiore se la sua sensibilità è **almeno 85%**). Scenari analoghi saranno applicati a specificità o misure di volume (es. Eco 3D considerato non inferiore se il volume differisce di <10% rispetto a RM). La scelta di un margine del 10% è comune in studi di non-inferiorità in ambito diagnostico, purché giustificata clinicamente fda.gov. La valutazione statistica utilizzerà intervalli di confidenza al 95%: se l'intervallo superiore della differenza (Standard – Eco 3D) è < Δ , allora **Eco 3D è non-inferiore** fda.gov. Nel nostro contesto pilota (n=30) l'obiettivo principale è esplorativo, quindi il focus sarà sul calcolo di stime puntuali e IC delle differenze, più che su ipotesi inferenziali robuste – comunque questa pianificazione getta le basi per studi futuri più ampi (studi pivotal) con analisi formale di non-inferiorità.
- **Analisi Statistica:** I dati raccolti saranno analizzati con software statistico (es. R o SPSS). Si calcoleranno per ciascun endpoint: media \pm deviazione standard (per misure continue), proporzioni e IC95% per

sensibilità/specificità, nonché test di concordanza (Bland-Altman plot per volumi, ICC per misure ripetute). Data la natura pilota, non è progettato per raggiungere potenza statistica piena sulle differenze, ma fornirà stime preliminari e varianze utili per un calcolo della dimensione campionaria di studi successivi. **Analisi di potenza:** Utilizzando strumenti come *G*Power* è possibile verificare retrospettivamente quale effetto minimo si poteva rilevare con n=30, oppure pianificare un eventuale studio più ampio (es. per dimostrare non-inferiorità con $\Delta=10\%$ e potenza 80%, servirebbero campioni maggiori – queste informazioni potranno essere presentate agli investitori per giustificare il disegno).

- **Considerazioni Etiche:** Il disegno prevede **rischi minimi** (Eco 3D impiega ultrasuoni diagnostici, senza radiazioni ionizzanti né interventi invasivi). Sarà comunque monitorato l'indice termico e meccanico dell'ecografo 3D per assicurare livelli sicuri. I pazienti beneficeranno di un controllo diagnostico aggiuntivo (Eco 3D) senza costi, e i risultati Eco 3D non influenzeranno direttamente il percorso clinico (essendo sperimentali, verranno confrontati col gold standard che guiderà la diagnosi). Un Comitato Etico indipendente revisionerà e approverà il protocollo e il modulo di consenso informato, assicurando conformità alle **Good Clinical Practice (GCP)** e alla Dichiarazione di Helsinki.
- **Schema Riassuntivo per Area Clinica:** La tabella seguente sintetizza, per ciascuna area, il confronto previsto e gli endpoint specifici:

Area	Riferimento Standard	Endpoint chiave (Eco 3D vs Standard)
Muscolo-scheletrica (es. caviglia, ginocchio)	Risonanza Magnetica (MRI) della regione interessata	– Visibilità di strutture anatomiche (es. capi ossei, legamenti) confrontata con MRI (valutazione qualitativa da radiologi).– Concordanza geometrica: differenza nelle misure articolari (es. spazi articolari) $\leq 2-3$ mm rispetto a MRI pubmed.ncbi.nlm.nih.gov .– Rilevazione di eventuali lesioni (es. cisti, lesioni tendinee) con sensibilità $\geq 90\%$ rispetto a MRI.
Addome (es. fegato, reni)	Tomografia Computerizzata (TC) o Ecografia 2D convenzionale (a seconda della lesione)	– Accuratezza diagnostica per lesioni focali (es. noduli epatici): concordanza nelle diagnosi rispetto a TC (misurata con sensibilità, specificità e kappa diagnostico).– Volumi organi/lesioni: differenza volumetrica Eco 3D vs TC/MRI $< 10\%$ (es. volume renale in Eco 3D fortemente correlato con MRI pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).– Tempo di scansione e completa visualizzazione di organi parenchimatosi (fegato, reni) senza “zone cieche”.
Linfonodi (collo, inguine)	Ecografia 2D ad alta risoluzione; TC/RM per linfonodi profondi	– Sensibilità nel rilevare linfonodi patologici (ingranditi o con caratteristiche sospette) \geq quella dell'eco 2D (attesa $\sim 95\%$ per linfonodi superficiali).– Specificità nel distinguere linfonodi benigni vs maligni (usando eventuale esame citologico/istologico come gold standard).– Dimensioni volumetriche: differenza nella misura del volume del linfonodo (Eco 3D vs TC/RM) inferiore al 10% .
Tiroide (noduli tiroidei)	Ecografia 2D standard + eventuale FNAB (agoaspirato)	– Concordanza nella caratterizzazione dei noduli: Eco 3D dovrebbe identificare i noduli visti in 2D, fornendo misure di volume correlate ($r < 0,9$) e margini ben definiti.– Sensibilità diagnostica di Eco 3D per noduli sospetti di malignità comparabile a ecografo convenzionale (che è $\sim 95\%$ sensibilità per noduli > 1 cm).– Visualizzazione 3D della ghiandola: valutazione qualitativa se i due lobi e l'istmo sono ben ricostruiti in volume (utile per pianificare interventi).
Senologia (mammella)	Mammografia e/o RM + biopsia (gold standard per malignità)	– Rilevazione di noduli: Eco 3D vs ecografia 2D per noduli > 5 mm – ci si attende sensibilità non inferiore (eco 2D $\sim 98\%$ per noduli palpabili).– Localizzazione volumetrica: capacità di Eco 3D di fornire una mappa 3D del nodulo all'interno del seno, confrontata con RM (errore di localizzazione < 5 mm).– Concordanza BI-RADS: grado di accordo nelle classificazioni BI-RADS assegnate con Eco 3D rispetto a imaging standard, valutato da radiologi in cieco.

Nota: Questo studio pilota, pur coinvolgendo soli 30 pazienti, è **multidistrettuale** e genererà un insieme ampio di dati preliminari. I risultati guideranno poi studi **pivotal** su campioni più vasti, eventualmente focalizzati per specifica applicazione (es. uno studio dedicato alla senologia, uno all'imaging tiroideo, ecc.), una volta dimostrata la fattibilità.

Centri Clinici Coinvolti e Collaborazioni

Per massimizzare la qualità dei dati e la credibilità dello studio, coinvolgeremo centri clinici italiani di eccellenza che abbiano esperienza sia nella ricerca clinica sia nell'imaging avanzato. In particolare:

- **Università Campus Bio-Medico di Roma** – Centro proponente: dispone di un'Unità di Diagnostica per Immagini all'avanguardia (RX, Ecografia, TC, RM) campusbiomedicohospital.com e di un contesto accademico ideale per integrare ricerca tecnologica e clinica. Potrebbe fungere da **coordinatore dello studio** e centro per area addominale e tiroidea, data la presenza di specialisti in ecografia internistica ed endocrinologica.
- **IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli (Bologna)** – Eccellenza in ambito muscolo-scheletrico, con esperienza in nuove tecnologie di imaging ortopedico. Ideale per arruolare pazienti con patologie articolari e validare Eco 3D vs RM ortopedica.
- **IRCCS Istituto Nazionale Tumori (Milano) – Divisione di Senologia:** per testare Eco 3D in ambito senologico confrontandolo con mammografia/RM e procedure interventistiche (biopsie guidate).
- **Ospedali Universitari o IRCCS con reparto di Radiologia/Ecografia** – es. Policlinico Gemelli (Roma) o Humanitas (Milano) – per supportare arruolamento in ambito linfonodale e generale, e contribuire all'analisi indipendente delle immagini (lettura in cieco).

Ogni centro parteciperà previa firma di un accordo di studio multicentrico, con identificazione di uno **Sperimentatore Principale** locale. Gli esaminatori (radiologi/ecografisti) coinvolti riceveranno formazione sul prototipo Eco 3D e sul protocollo per garantire uniformità. Sarà istituito un Comitato di Monitoraggio (Monitor clinico e, se opportuno, un Data Safety Monitoring Board) per supervisionare l'andamento dello studio e la raccolta dati nei vari siti.

Requisiti Etici e Normativi (GCP, ISO 14155)

Lo studio sarà condotto secondo gli standard di **Buona Pratica Clinica (ICH-GCP)** e in conformità alla **normativa europea MDR 2017/745** sulle indagini cliniche di dispositivi medici. In Italia, ciò comporta i seguenti passi chiave:

- **Parere del Comitato Etico (CE):** Prima di iniziare, il protocollo dovrà ottenere l'approvazione di un Comitato Etico competente. Data la natura multicentrica, potrebbe essere coinvolto un Comitato Etico centralizzato o il CE di ciascun centro (attualmente, per le indagini cliniche di dispositivi, si adotta spesso un singolo *Comitato Etico coordinatore* il cui parere è valido a livello nazionale diritto-farmaceutico.it). Il CE valuterà il protocollo, il consenso informato, il dossier del dispositivo (incluso profilo di rischio, documentazione tecnica disponibile) e assicurerà che i soggetti siano tutelati.
- **Autorizzazione Ministeriale:** Secondo l'Art. 70 del MDR e la normativa italiana vigente, per dispositivi **privi di marcatura CE** (o usati fuori indicazione) è obbligatorio presentare **domanda di autorizzazione** al Ministero della Salute prima di avviare l'indagine clinica diritto-farmaceutico.it. Il Ministero verifica la completezza della domanda (incluso il parere positivo di un CE) e valida la sperimentazione. Per dispositivi di classe I o IIa non invasivi (come Eco 3D dovrebbe essere, class IIa), vige la procedura semplificata: **30 giorni dopo la convalida** senza obiezioni ministeriali, lo studio può iniziare diritto-farmaceutico.it. Il nostro dispositivo (classe IIa non invasivo) rientra in questa categoria, quindi una volta ottenuto il "via libera" implicito dopo 30 giorni dalla validazione, potremo procedere all'arruolamento, salvo comunicazioni contrarie. (Per completezza: dispositivi di classe superiore o invasivi richiedono invece un'esplicita autorizzazione entro ~45 giorni diritto-farmaceutico.it, ma non dovrebbe essere il nostro caso).
- **Conduzione secondo ISO 14155:2020:** Questa norma internazionale fornisce linee guida specifiche per la **progettazione e conduzione di studi clinici su dispositivi medici** (analoga alle GCP farmaceutiche). Il protocollo e la gestione dello studio aderiranno ai suoi principi: ad esempio, monitoraggio degli eventi avversi, definizione di endpoint primari, qualità dei dati, e considerazioni statistiche. In base alle linee guida MDCG 2021-6, per gli studi post-market o di sorveglianza, si può modulare l'applicazione di ISO 14155, ma per questo studio pilota pre-market adotteremo pienamente i suoi standard namsa.com.

- **Documentazione e Consenso:** Saranno predisposti il **Protocollo completo**, il **Investigator's Brochure** (contenente le informazioni tecnico-scientifiche su Eco 3D e i dati preclinici disponibili), i moduli di **Consenso Informato** (in linguaggio accessibile ai pazienti), e il **Piano di Monitoraggio**. Tutta la documentazione sarà archiviata nel **Clinical Trial Master File** e i dati raccolti nei Case Report Form (CRF), idealmente su una piattaforma di **Electronic Data Capture (EDC)** validata (ad es. REDCap o similare) per garantire integrità e sicurezza dei dati.
- **Tutela dei Partecipanti:** Lo studio non offre beneficio terapeutico diretto (trattandosi di diagnostica aggiuntiva), ma tutti i partecipanti continueranno a seguire il loro percorso clinico standard indipendentemente dai risultati Eco 3D. In caso l'esame Eco 3D rilevasse incidentalmente una patologia significativa non vista dal metodo standard, il protocollo prevede una procedura per informare il medico curante (senza compromettere il cieco dello studio, se non a fine studio, salvo emergenze). È stato effettuato un **assessment del rischio** e classificazione del dispositivo; non essendoci effetti invasivi noti degli ultrasuoni diagnostici (in decenni di utilizzo clinico non sono stati riportati danni confermati da ecografia diagnostica cocir.org), il rischio è basso. Sarà comunque registrato qualsiasi **evento avverso** correlabile (es. irritazione cutanea da gel, sebbene improbabile) e gestito secondo procedure di safety.

Strutturazione del Protocollo con SPIRIT e CONSORT

Per garantire **qualità e trasparenza** nella progettazione e futura pubblicazione dello studio, adotteremo le linee guida SPIRIT e CONSORT:

- **Checklist SPIRIT 2013:** Lo **Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials** è uno standard internazionale per i protocolli clinici, con un checklist di 33 voci essenziali spirit-statement.org. Utilizzando SPIRIT, il nostro protocollo includerà tutte le sezioni richieste: dal background scientifico, agli obiettivi, criteri di selezione, disegno dello studio, calcolo del campione, metodo di randomizzazione (se applicabile), cegli della visita (schedule of events), misure di outcome, piano statistico, gestione di dati e sicurezza, considerazioni etiche, ecc. Ogni elemento sarà dettagliato per assicurare che il protocollo sia **completo e chiaro**. SPIRIT è **ampiamente riconosciuto** e fornirà al Comitato Etico e agli investitori garanzia che il trial è stato pensato nei minimi dettagli spirit-statement.org. *(Nota: possiamo includere nel protocollo un **diagramma SPIRIT** delle visite e procedure per ogni fase: ad esempio, Visita di screening, Visita di imaging standard, Visita di imaging Eco 3D, Follow-up telefonico, etc., facilitando la comprensione del timing dello studio.)*
- **Linee Guida CONSORT:** Quando lo studio sarà completato, i risultati verranno riportati seguendo lo schema CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). Anche se il nostro non è uno studio randomizzato controllato tradizionale (è comparativo diagnostico, in parte osservazionale), molti principi CONSORT sulla trasparenza nella reportistica si applicano. CONSORT prevede un **checklist di 25 elementi** e un **diagramma di flusso** per descrivere il destino di tutti i partecipanti nello studio goodreports.org. Questo assicura che nel report finale nulla sia tralasciato: criteri di eleggibilità, numerosità analizzate, esclusioni, analisi effettuate, limitazioni, etc. "La dichiarazione CONSORT fornisce un modo standard di preparare i report dei trial, facilitandone la valutazione critica e l'interpretazione, e comprende un checklist di 25 voci e un flow diagram per documentare il percorso dei partecipanti" goodreports.org. Nel contesto diagnostico, proporremo un **diagramma di flusso** adattato (numero di pazienti inizialmente valutati per eleggibilità, quanti arruolati, quanti completano sia Eco 3D che esame standard, eventuali drop-out e motivi). Questo aumenta la fiducia nei dati quando verranno presentati a comunità scientifica o investitori, mostrando che lo **studio è stato condotto e riportato con rigore**.

*(Utilizzare SPIRIT in fase di protocollo e CONSORT in fase di reporting è considerata best practice internazionale per studi clinici spirit-statement.org goodreports.org. Ci assicureremo di dichiarare nel protocollo e nel paper finale l'adesione a tali guideline, aumentando la **credibilità** del progetto.)*

Possibile Registro Post-Market e Sorveglianza (PMS/PMCF)

Dopo lo studio pilota e l'eventuale ottenimento della **marcatura CE**, Eco 3D passerà alla fase di utilizzo clinico reale. In accordo al MDR, il produttore deve implementare un solido **sistema di Sorveglianza Post-Market (PMS)**, comprensivo di un **Piano di PMCF (Post-Market Clinical Follow-up)** cocir.org. Ciò serve a **monitorare**

continuativamente la sicurezza e le prestazioni del dispositivo nell'uso corrente e raccogliere dati addizionali per confermare il rapporto beneficio/rischio nel tempo namsa.com.

Registro Clinico (Registro Eco 3D): Una delle strategie consigliate di PMCF è l'istituzione di un **registro prospettico** dei pazienti esaminati con Eco 3D namsa.com. Un *registro* è fondamentalmente un database che raccoglie dati clinici specifici per ogni caso/paziente e la sua esperienza con il dispositivo namsa.com. Nel nostro caso, potremmo creare un registro multicentrico in cui ogni utilizzo clinico di Eco 3D (post-CE) viene documentato: diagnosi, risultati Eco 3D, esiti clinici, eventuali eventi avversi o malfunzionamenti. Questi registri sono spesso usati per raccogliere dati **a lungo termine** sui dispositivi medici e colmare il gap tra i dati degli studi pre-market (limitati e controllati) e la "vita reale" namsa.com. Anche per un dispositivo diagnostico non impiantabile, un registro può essere prezioso specialmente se Eco 3D viene impiegato in **popolazioni estese o indicazioni nuove** col tempo. Ad esempio, inizialmente Eco 3D potrebbe essere usato su pazienti selezionati; un registro consentirebbe di seguire la curva di apprendimento, individuare eventuali casi in cui la performance diverge, e raccogliere evidenze di efficacia diagnostica su casistiche più ampie.

Requisiti per il Registro: Idealmente, il registro sarebbe **sponsorizzato dal produttore** (ma possibilmente in collaborazione con società scientifiche di radiologia/ecografia per aumentarne l'autorevolezza) e andrebbe notificato alle autorità se raccolta dati prospettica. Ogni centro utilizzatore inserirebbe dati dopo ciascun esame Eco 3D eseguito (ad esempio tramite un portale web sicuro). I dati da raccogliere includerebbero: identificativo anonimo paziente, indicazione clinica, esito diagnostico Eco 3D, confronto con eventuale diagnostica aggiuntiva eseguita, feedback dell'operatore su usabilità, e segnalazione di eventuali **incidenti** o problemi tecnici (questi ultimi sarebbero anche gestiti secondo le procedure di vigilanza).

La **fattibilità** di un registro va ponderata con i costi e le risorse: non tutti i dispositivi la richiedono. Di solito i registri sono più comuni per dispositivi impiantabili o con rischio elevato che richiedono follow-up su anni namsa.com. Tuttavia, nel nostro caso, essendo Eco 3D un dispositivo diagnostico innovativo (possibile **novel device**), il Notified Body potrebbe aspettarsi un PMCF robusto. Anzi, il MDR consente all'ente notificato di rilasciare certificazioni condizionate a raccolta dati PMCF: ad esempio, limitare l'uso iniziale a centri esperti e richiedere rapporti periodici finché non si accumulano evidenze sufficienti namsa.com. Il nostro piano sarà dunque di condurre almeno uno **studio PMCF osservazionale** dopo la CE: potrebbe essere un **studio di coorte prospettico** (osservazionale, *standard of care*) in cui ogni paziente sottoposto a Eco 3D nel normale uso clinico viene seguito e si registrano eventuali outcome diagnostici o clinici. Questo tipo di studi osservazionali non impone procedure aggiuntive ai pazienti (oltre all'uso del dispositivo stesso) e può essere condotto anche con burocrazia semplificata in alcuni casi.

Aggiornamento continuo del CER: I dati raccolti nel PMS/PMCF confluiranno in aggiornamenti regolari del Clinical Evaluation Report. Il MDR richiede che la **valutazione clinica** venga mantenuta viva durante tutto il ciclo di vita del dispositivo: **"il PMCF è inteso come un processo continuo che aggiorna la valutazione clinica"** emergobyul.com. Quindi, man mano che il registro produce risultati (ad es. tot scansioni effettuate, nessun evento avverso grave, performance diagnostica confermata su 100 ulteriori casi real-world), il CER dovrà essere rivisto e, se necessario, modificato per includere queste nuove evidenze. Inoltre, per dispositivi in classe IIa, il produttore deve predisporre dei **Periodic Safety Update Report (PSUR)** biennali con il riassunto di PMS/PMCF namsa.com, che includeranno i dati del registro.

In sintesi, fin dalla pianificazione del pilot pensiamo già alla **fase post-market**: avremo un piano di PMCF che includa sorveglianza della letteratura scientifica (per nuove informazioni sullo *state of the art* degli ultrasuoni 3D) e possibili **registri o studi post-market** per confermare sul campo ciò che è stato visto nello studio controllato cocir.org. Ciò dimostra a regolatori e investitori un approccio proattivo alla gestione del ciclo di vita del dispositivo, riducendo rischi futuri.

Esempi di Studi e Linee Guida Rilevanti su Ultrasuoni 3D

Per orientare la progettazione dello studio Eco 3D, è utile esaminare come altri dispositivi ecografici innovativi (sistemi 3D o multi-sonda) sono stati validati. Di seguito alcuni riferimenti ed esperienze pertinenti:

- **Studio PoC – Scanner ecografico 3D per articolazione della caviglia:** Ricercatori canadesi hanno sviluppato uno scanner 3D per caviglia (un bagno d'acqua con sonda rotante attorno al piede) e l'hanno validato confrontandolo con MRI [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov). In quel **Proof-of-Concept**, hanno acquisito immagini 3D della caviglia su 5 volontari e misurato parametri geometrici chiave (posizione di tibia e astragalo, ampiezza dello spazio articolare). L'outcome principale era la **differenza di superficie** tra modelli 3D ottenuti da Eco 3D vs MRI: risultata in media **~2,01 mm** (distanza media delle superfici) pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, con un errore volumetrico di ~3-4%. Questo risultato ha dimostrato che l'Eco 3D poteva **visualizzare strutture articolari utili** (es. lo spazio articolare) in maniera coerente con la risonanza [file-m9lbowlfbizft5qnwzzmqfile-m9lbowlfbizft5qnwzzmq](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov). Tale studio funge da benchmark per noi: anche il nostro pilot adotterà un approccio simile "MRI come gold standard anatomico" almeno per l'area muscolo-scheletrica, e parametri come la Hausdorff distance tra superfici ricostruite potranno essere utilizzati per quantificare la fedeltà geometrica.
- **Misurazione di volumi tumorali con ecografia 3D:** Un altro esempio proviene da studi sperimentali su modelli di tumore. In uno scenario, un nuovo ecografo 3D è stato testato nel misurare il volume di lesioni simulate in un phantom biologico, confrontando i risultati con TC e con il volume reale noto (patologico) [file-m9lbowlfbizft5qnwzzmq](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov). **Risultato:** l'eco 3D ha stimato i volumi con solo ~5,7% di differenza dal reale, mentre la TC aveva ~9,1% di errore [file-m9lbowlfbizft5qnwzzmq](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov). Ciò ha suggerito non solo la non-inferiorità, ma addirittura una possibile **migliore accuratezza** in quel contesto. Questo esempio supporta la scelta di endpoint di **accuratezza volumetrica** nel nostro studio e dimostra come presentare tali dati (ad esempio, potremo costruire tabelle comparando percentuali di errore di Eco 3D vs TC/MRI per vari oggetti misurati).
- **Validità e affidabilità di approcci 3D free-hand:** Studi più accademici hanno valutato sistemi ecografici 3D "fatti in casa" combinando una sonda 2D con un tracking di posizione (free-hand 3D). Ad esempio, Habersack et al. 2022 hanno validato un metodo 3D per misurare lunghezze muscolo-tendinee confrontandolo con MRI [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov). Hanno trovato differenze <2% e un'ottima affidabilità test-retest (ICC ~0,95). Questo indica che anche soluzioni 3D custom possono raggiungere elevata precisione. Nel nostro CER citeremo letteratura simile per evidenziare lo *state of the art* dell'imaging 3D a ultrasuoni, rafforzando la base scientifica (il CER deve infatti includere una **analisi del "state of the art"** e di dispositivi/alternative esistenti [emergobyul.com](https://www.ergobyul.com)).
- **Studi clinici su ecografi multi-sonda o automatizzati:** Non sono molti i dispositivi **multi-probe** come Eco 3D già in commercio; tuttavia, esistono bracci robotici o sistemi con matrici 3D che sono stati testati clinicamente. Ad esempio, la letteratura su ecografi 3D in ginecologia (Voluson 3D) o cardio-ecografia 4D evidenzia come presentare i risultati clinici: spesso con immagini 3D di confronto fianco a fianco, valutazioni di **qualità diagnostica** da parte di esperti (score soggettivi), e concordanza diagnostica su patologie note. Un riferimento utile sono le linee guida **EFSUMB** sull'uso degli ultrasuoni 3D, che includono anche aspetti di **controllo di qualità tecnico** (phantom test) e suggeriscono di coinvolgere operatori con esperienza in 2D per valutare vantaggi del 3D.
- **Linee guida normative:** Oltre alla letteratura scientifica, seguiremo documenti come la linea guida MDCG 2020-1 sulla valutazione clinica health.ec.europa.eu e MDCG 2020-7 sul PMCF, per assicurarci che il nostro piano di studio generi i dati attesi ai fini regolatori. Ad esempio, MDCG 2020-1 enfatizza la necessità di **dimostrare prestazioni e sicurezza** rispetto allo standard of care vigente [medinstitute.com](https://www.medicines.europa.eu). Questo rafforza la scelta di un design comparativo diretto. In ambito FDA (USA), esaminiamo la guida "Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers" (FDA, Feb 2023) [fda.gov](https://www.fda.gov), che fornisce raccomandazioni per la presentazione di 510(k) per ultrasuoni diagnostici. Pur essendo focalizzata sui requisiti tecnici, questa guida indica che spesso la **sostanziale equivalenza** di nuovi ecografi viene dimostrata con test di performance tecnico-acustica e imaging comparativo. Il nostro studio pilota potrà essere parte del pacchetto probatorio per un futuro 510(k), mostrando che Eco 3D produce immagini diagnostiche comparabili a quelle di dispositivi già approvati. In caso il dispositivo introduca claim completamente nuovi, potrebbe essere necessario un **de novo** o studio clinico pre-market in USA, ma il nostro piano pilota getta le basi anche per soddisfare eventuali richieste FDA di dati clinici (la FDA generalmente incoraggia l'uso di dati clinici quando l'equivalenza tecnica da sola non basta [fda.gov](https://www.fda.gov)).

In conclusione, l'analisi di questi esempi e fonti ci fornisce **benchmark** di riferimento: dimostrano che studi con numeri relativamente piccoli possono comunque evidenziare la **fattibilità** e le **prestazioni chiave** di un nuovo ecografo 3D. Seguendo le orme di tali lavori, strutturiamo il nostro protocollo in modo da raccogliere evidenze paragonabili e pubblicabili su riviste peer-reviewed, aumentando la **credibilità scientifica** del progetto agli occhi di regolatori e investitori.

Bozza di Protocollo (Schema) per Comitato Etico e Investitori

Per rendere concreto quanto discusso, forniamo un possibile **schema di protocollo** (a grandi linee) che servirà sia per la sottomissione etica sia come documento tecnico per investitori:

1. Titolo dello Studio: "Studio Pilota Comparativo sulle Performance Diagnostiche di Eco 3D, un nuovo Ecografo Multisonda 3D, in cinque distretti anatomici".

2. Sponsor e Coordinatore: Eco3D S.r.l. (Sponsor) – Prof. XYZ, Campus Bio-Medico (Coordinatore Scientifico).

3. Background e Razionale: Descrizione di Eco 3D, tecnologia multisonda, evidenze precliniche (phantom) che supportano il passaggio all'uomo. Razionale: necessità di imaging 3D portatile, ipotesi che Eco 3D migliori la visualizzazione rispetto a ecografia 2D e sia non-inferiore a metodiche standard. *file-m9lbwffjbizft5qnwzmqfile-m9lbwffjbizft5qnwzmq*. Citazione dello *state of the art* (ecografia 2D limiti, TC/RM costi e tempi, ecc. – qui integreremo riferimenti scientifici e normative rilevanti).

4. Obiettivi: Primario – valutare l'accuratezza diagnostica e la qualità di imaging di Eco 3D vs standard in ciascuna area clinica. Secondari – raccogliere dati su sicurezza d'uso, stimare tempi di esecuzione, ricevere feedback utilizzatori, ecc.

5. Disegno dello Studio: Schema prospettico, singolo braccio, confronto paired intra-soggetto. Include diagramma di flusso CONSORT adattato (Screening → Arruolamento (n=30) → Suddivisione per area → Esecuzione esami standard ed Eco 3D (entrambi su n=30) → Analisi → Follow-up). **Criteri di selezione** dettagliati (inclusione/esclusione). **Procedura:** descrizione step-by-step di come e quando si eseguono gli esami (es. "Visita 1: valutazione eleggibilità e consenso; Visita 2: esame standard; Visita 3: esame Eco 3D entro 7 giorni; Follow-up: telefonata 1 sett post-esame per eventi avversi").

6. Endpoint e Valutazioni: Tabella riassuntiva degli endpoint primari/secondari (collegati a obiettivi), modalità di rilevazione (es. "La sensibilità di Eco 3D nel rilevare X verrà calcolata confrontando l'output Eco 3D con il referto standard, dove il referto standard funge da riferimento 'verità'"), definizione di success/failure criteria.

7. Calcolo della Dimensione Campionaria: giustificazione del numero 30 (essendo un pilota esploratorio, puntiamo a intervalli di confidenza ragionevolmente stretti; eventuale ragionamento sul fatto che 30 casi *paired* offrono >80% potenza per rilevare differenze di 1 deviazione standard in metriche continue, ecc., o se marginato: "con 30 casi possiamo stimare proporzioni con precisione $\pm X\%$ ").

8. Randomizzazione e Cieco: Non applicabile per assegnazione trattamento (tutti ricevono entrambe le modalità), *ma* descrivere la randomizzazione dell'ordine degli esami e il mantenimento del cieco tra valutatori. Ad es: "L'ordine di esecuzione di Eco 3D vs esame standard sarà randomizzato a blocchi (1:1) per prevenire bias da sequenza. I referti di Eco 3D saranno effettuati da valutatori separati e non comunicati ai valutatori del gold standard e viceversa. *file-m9lbwffjbizft5qnwzmq*. I revisori finali dei dati confronteranno in cieco le immagini anonime."

9. Piano Statistico: Descrivere test che verranno usati (McNemar per differenze in sensibilità paired, Bland-Altman per volumi, ICC per ripetibilità se rifacciamo scansioni duplicate su subset di pazienti, ecc.), software utilizzato, criterio di successo (ad es. "Il dispositivo sarà considerato clinicamente non inferiore se per tutte le aree la sensibilità risulterà non inferiore al margine prefissato del 10% rispetto al riferimento, con IC95% che esclude differenze maggiori di Δ "). Precisare che data la numerosità ridotta l'accento è sulla stima più che sulla significatività statistica.

10. Gestione dei Dati: Dettagliare come verranno raccolti (CRF cartacei vs elettronici), conservati (rispetto GDPR, pseudonimizzazione pazienti), monitorati (visite di monitoraggio onsite/remote per verificare l'aderenza al protocollo e la qualità dei dati).

11. Aspetti di Sicurezza: Ripetere che trattasi di dispositivo non invasivo, comunque definire "evento avverso" (es. qualsiasi effetto indesiderato verificatosi durante o dopo l'uso dell'ecografo), "evento avverso serio" (quasi improbabile in questo contesto, forse nessuno prevedibile, ma definito per completezza). Procedura di segnalazione immediata allo Sponsor e al CE/MdS di eventuali SAEs. Implementare un piano di **rischio clinico**: es. se emergesse un problema di surriscaldamento della sonda, lo studio può essere sospeso.

12. Considerazioni Etiche e Regolatorie: Confermare ottenimento di approvazioni CE e Ministero (una volta ottenute), riferimento alle normative (MDR, Decreto Ministeriale ecc.), che lo studio sarà registrato su un registro pubblico (es. **ClinicalTrials.gov** o **Eudamed** appena disponibile) per trasparenza. Indicare che non vi è conflitto di interessi nei medici (o se Sponsor fornisce supporto, dichiararlo).

13. Organizzazione: Elenco dei centri partecipanti e rispettivi PI, comitato di steering (se c'è), monitor, statistician, ecc., con relativi ruoli.

14. Calendario Stimato: Durata prevista per arruolamento (es. 4-6 mesi) e completamento, più un margine per analisi dati.

15. Appendici:

- Modulo di Consenso (bozza) in italiano comprensibile.
- Formulario raccolta dati/CRF esemplificativo per un caso (ad es. con sezioni: dati demografici, risultati Eco 3D, risultati standard, esito di riferimento, note).
- Istruzioni operative standard (SOP) per l'uso di Eco 3D durante lo studio (come posizionare le sonde multiple, sequenza di acquisizione, etc., per uniformità).
- Check-list SPIRIT completa compilata (per dimostrare aderenza agli [items spirit-statement.org](https://www.spirit-statement.org)).

Questa struttura fungerà da *backbone* sia per la documentazione da presentare al **Comitato Etico** sia come **documento informativo per investitori**. Infatti, il protocollo ben organizzato dimostra la serietà e la fattibilità del progetto: un investitore o partner potrà apprezzare che è stato pensato tutto nei dettagli (dal *rationale* scientifico fino alla gestione del rischio), riducendo l'incertezza sull'esito della sperimentazione. Inoltre, avendo già un protocollo pronto, sarà più rapido passare all'esecuzione pratica appena ottenuti i fondi e le approvazioni.

Clinical Evaluation Report (CER) per Marcatura CE (e FDA)

Parallelamente allo studio pilota, lavoreremo sul **Clinical Evaluation Report (CER)**, documento chiave richiesto per la marcatura CE in Europa e utile anche per sottomissioni FDA. Il CER **riassume e valuta tutte le evidenze cliniche disponibili** relative al dispositivo, per dimostrare conformità ai requisiti essenziali di sicurezza e prestazione [emergobyul.com](https://www.emergobyul.com). In particolare, secondo MDR (Art. 61 e Linee Guida MEDDEV 2.7/1 rev.4), il CER deve coprire: dati provenienti da studi clinici sul dispositivo, dati di letteratura su dispositivi simili o equivalenti, ed eventuali dati post-market (se disponibili) [emergobyul.com](https://www.emergobyul.com).

Struttura del CER: Il nostro CER sarà organizzato in sezioni coerenti con le aspettative normative [emergobyul.com](https://www.emergobyul.com). Indicativamente:

- **Descrizione del Dispositivo e Scopo Clinico:** presentazione di Eco 3D, classe di rischio (IIa), come funziona (hardware e software), a che scopo diagnostico è destinato (ambiti di applicazione dichiarati, es. imaging generale multi-distretto, supporto a biopsie/ecointerventistica possibile in futuro, ecc.).
- **Claim Clinici e Benefici Attesi:** enunciazione delle **affermazioni** che il fabbricante intende fare (es. "Eco 3D permette una visualizzazione volumetrica in tempo reale, migliorando l'identificazione di lesioni e la misurazione di volumi rispetto all'eco convenzionale"), con riferimento agli **Outcome Clinici** che supportano questi claim (es. maggiore accuratezza di misura, migliore concordanza anatomica). Ogni claim dovrà essere poi supportato dai dati raccolti.
- **State of the Art:** uno **studio dello stato dell'arte** in ambito diagnostica per immagini ecografica. Qui includeremo panoramica di ecografia 2D (vantaggi e limiti), soluzioni 3D esistenti (es. sonde volumetriche in ambito ostetrico, o sistemi free-hand), alternative come TC/RM (benefici e rischi di queste: radiazioni, costi, etc.). Scopo:

contestualizzare Eco 3D nel panorama attuale e mostrare che c'è un bisogno clinico (unmet need) cui Eco 3D risponde, oltre a confrontare i **rischi e benefici** delle alternative emergobyul.com. Ad esempio: TC fornisce 3D ma con radiazioni, RM ha ottima qualità ma costosa e non real-time, ecografia 2D è economica ma limitata alla 2D – Eco 3D potrebbe combinare alcuni vantaggi (3D in tempo reale senza radiazioni).

- **Sintesi dei Dati Clinici Disponibili:** in questa sezione raccoglieremo tutte le evidenze:
 - Dati dal nostro **studio pilota** (che sarà probabilmente la prima indagine clinica diretta su Eco 3D). Qui verranno riportati i risultati con statistiche, tabelle e figure. Esempio: *“Su 30 pazienti, Eco 3D ha rilevato 28 lesioni su 30 identificate da standard, con sensibilità del 93,3% (vs 96,7% standard). La concordanza volumetrica media con RM è stata 0,95 (ICC), con differenza media del 6%. Non si sono verificati eventi avversi legati al dispositivo. Questi risultati indicano che il dispositivo soddisfa i criteri di prestazione prefissati ed è clinicamente utilizzabile.”* Tutti questi numeri saranno analizzati criticamente e comparati a letteratura.
 - Dati da **letteratura su dispositivi simili**: se esiste un dispositivo “equivalente” già CE marked, potremmo includerlo. In mancanza di equivalenti diretti, useremo studi pubblicati (come quelli citati sopra) su ultrasuoni 3D per mostrare evidenze indirette. Es.: lo studio sulla caviglia e quello sul tendine li includeremo per dire “altri sistemi sperimentali hanno dimostrato che l'ecografia 3D può raggiungere precisioni millimetriche pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, confermando la plausibilità e sicurezza della tecnologia”.
 - Eventuali **dati preclinici**: test di laboratorio, validazioni tecniche (es. misure su phantom di risoluzione spaziale comparate con ecografo standard file-m9lbwofjfbizft5qnwzzmq). Questi non sono “dati clinici” ma li includeremo per completezza sotto apposito allegato, soprattutto se dimostrano conformità a standard tecnici (IEC).
- **Analisi e Valutazione Critica:** Il CER non si limita a elencare dati, deve **apprezzarne la qualità**. Quindi valuteremo la robustezza metodologica dello studio pilota (dimensione piccola ma metodo rigoroso, nessun drop-out → dati affidabili), l'estrapolabilità (popolazione italiana, appare applicabile ad analoghe popolazioni target), e identificheremo eventuali **gap** rimasti. Ad esempio: con 30 pazienti non avremo magari testato ogni possibile scenario clinico – il CER potrebbe segnalare la necessità di raccogliere più dati su, poniamo, l'uso in ecografia interventistica, classificandolo come obiettivo per il PMCF. In termini di sicurezza, se zero eventi avversi gravi su 30 soggetti, ciò supporta un buon profilo di sicurezza.
- **Conformità ai Requisiti Essenziali (GSPR):** La **valutazione clinica** deve concludere esplicitamente se i dati dimostrano che il dispositivo soddisfa i requisiti di sicurezza e prestazione applicabili dell'MDR. Quindi, faremo una matrice che collega ciascun **General Safety and Performance Requirement (GSPR)** pertinente con l'evidenza trovata. Ad esempio: GSPR sulle prestazioni cliniche → soddisfatto, vedi sensibilità/specificità dimostrata; GSPR sui rischi accettabili → soddisfatto, nessun effetto avverso osservato e beneficio giustificato rispetto ai rischi minimi. Questo è un punto cruciale: il CER deve **articolare chiaramente che ci sono sufficienti evidenze cliniche** per dichiarare che, nell'uso previsto, Eco 3D è sicuro e performante emergobyul.com.
- **Beneficio-Rischio:** Una dichiarazione sul rapporto beneficio/rischio: riassumere che i benefici (maggior informazione diagnostica, nessuna esposizione a radiazioni, possibilità di imaging 3D portatile) superano di gran lunga i rischi (potenziali errori diagnostici se mal utilizzato, che però non eccedono quelli dell'eco standard; rischi biologici trascurabili).
- **Piano di PMCF:** Breve cenno che, in linea con MDR, sarà implementato un piano di follow-up clinico post-market per raccogliere ulteriori dati e verificare nel tempo le conclusioni (collegamento al registro descritto prima). Questo mostra proattività e chiude il cerchio tra valutazione pre-market e sorveglianza continua emergobyul.com.
- **Conclusioni del Valutatore Clinico:** Il CER deve essere revisionato e firmato da uno o più **valutatori** con adeguata qualifica (medico specialista, non direttamente coinvolto nello sviluppo preferibilmente). Nelle conclusioni si dichiarerà: “Sulla base dei dati analizzati, si conclude che Eco 3D raggiunge le prestazioni di imaging dichiarate ed è clinicamente sicuro per l'uso previsto, risultando non inferiore alle tecniche di riferimento. Pertanto supportiamo che il dispositivo soddisfa i requisiti clinici per la marcatura CE” emergobyul.com.

Dal punto di vista FDA, il nostro CER potrà essere riutilizzato in gran parte per compilare la **Clinical Section** di un dossier 510(k) o De Novo. La FDA tende a focalizzarsi su *substantial equivalence*: se riusciremo a identificare un **predicate device** (es. un ecografo tradizionale già approvato) con cui condividiamo indicazioni e cui siamo tecnicamente equivalenti tranne che per la caratteristica 3D, potremo sostenere che non ci sono nuovi rischi e che la performance è comparabile. I risultati del pilot saranno la prova a sostegno di questa affermazione. In particolare, se puntassimo a un 510(k), allegheremo la comparazione fianco a fianco di immagini prodotte da Eco 3D e dall'ecografo predicate su vari scenari, per mostrare sostanziale equivalenza qualitativa – integrando con i numeri su sensibilità e precisione che abbiamo ottenuto (come suggerito dalla FDA, che in alcuni device imaging chiede **studio comparativo con lettori bloccati** per dimostrare efficacia diagnostica [fda.gov](https://www.fda.gov)).

Infine, consideriamo che il CER è un documento **vivo**: dovrà essere aggiornato man mano che nuovi dati (dallo studio pivotal successivo o dal registro post-market) emergono [emergobyul.com](https://www.emergobyul.com). Implementeremo quindi una procedura interna affinché il team clinico-scientifico di Eco3D S.r.l. riveda il CER almeno annualmente o ad ogni nuovo insieme significativo di dati.

Conclusione: Con questo piano integrato – studio pilota ben disegnato (**Protocollo SPIRIT-compliant**) e preparazione parallela del **Clinical Evaluation Report** – poniamo solide basi per la validazione clinica di Eco 3D. Il documento risultante avrà: rigore scientifico per soddisfare i **Comitati Etici** e gli enti regolatori, **chiarezza** e completezza per convincere gli **investitori**, e una roadmap chiara per passare dalla fase prototipale alla realtà clinica sul mercato con evidenze robuste a supporto.

Fonti: Le fonti normative e scientifiche qui citate (linee guida SPIRIT/CONSORT, regolamenti MDR, studi clinici pilota su ultrasuoni 3D, ecc.) testimoniano l'aderenza del piano alle migliori pratiche e agli standard internazionali. Questo garantisce che il percorso di Eco 3D verso la certificazione e l'adozione clinica sia **conforme, benchmarked e credibile** in ambito sia europeo che statunitense.

Citazioni

Guida_alla_Progettazione_di_una_Proof_of_Concept_per_il_sistema_Eco_3D.pdffile-M9LB0WfJFBizft5QNwZZMQ

Guida_alla_Progettazione_di_una_Proof_of_Concept_per_il_sistema_Eco_3D.pdffile-M9LB0WfJFBizft5QNwZZMQ

Progetto_Eco_3D__Prototipo_0.01_prova_di_fattibilit_e_visione_generale.pdffile-32z2GhaqZVvLZMtU18MuvC

Guida_alla_Progettazione_di_una_Proof_of_Concept_per_il_sistema_Eco_3D.pdffile-M9LB0WfJFBizft5QNwZZMQ

Prognostic Performance of Kidney Volume Measurement for ... -

OUCI<https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/4bMNzmL7/>

Guida_alla_Progettazione_di_una_Proof_of_Concept_per_il_sistema_Eco_3D.pdffile-M9LB0WfJFBizft5QNwZZMQ

Proof-of-Concept Study of a 3-D Ultrasound Scanner Used for Ankle Joint Assessment -

PubMed<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36220709/>

Validity and reliability of a novel 3D ultrasound approach to assess static lengths and the lengthening behavior of the gastrocnemius medialis muscle and the Achilles tendon in vivo -

PubMed<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35906410/>

[PDF] Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness - FDA<https://www.fda.gov/media/78504/download>

Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness<https://www.fda.gov/media/78504/download>

Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness<https://www.fda.gov/media/78504/download>

Guida_alla_Progettazione_di_una_Proof_of_Concept_per_il_sistema_Eco_3D.pdf<file:///M9LBoWfJBizft5QNwZZMQ>

Prognostic Performance of Kidney Volume Measurement for ... - OUCI<https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/4bMNzmL7/>

Diagnostic imaging - Campus Bio-Medico university Hospital<https://www.campusbiomedicohospital.com/units/diagnostic-imaging>

Le indagini cliniche per i dispositivi medici<https://diritto-farmaceutico.it/indagini-cliniche-dispositivi-medici/>

Le indagini cliniche per i dispositivi medici<https://diritto-farmaceutico.it/indagini-cliniche-dispositivi-medici/>

Le indagini cliniche per i dispositivi medici<https://diritto-farmaceutico.it/indagini-cliniche-dispositivi-medici/>

Le indagini cliniche per i dispositivi medici<https://diritto-farmaceutico.it/indagini-cliniche-dispositivi-medici/>

Guide to Post-Market Clinical Follow-up Requirements Under EU MDR (2017/745) - NAMSA<https://namsa.com/resources/blog/guide-to-post-market-clinical-follow-up-eu-mdr/>

Guide to Post-Market Clinical Follow-up Requirements Under EU MDR (2017/745) - NAMSA<https://namsa.com/resources/blog/guide-to-post-market-clinical-follow-up-eu-mdr/>
https://www.cocir.org/fileadmin/Position_Papers_2022/20220525_COCIR_White_Paper_MDR_Article_61_10_.pdf
https://www.cocir.org/fileadmin/Position_Papers_2022/20220525_COCIR_White_Paper_MDR_Article_61_10_.pdf

GUIDANCE FOR CLINICAL TRIAL PROTOCOLS<https://spirit-statement.org/>

GUIDANCE FOR CLINICAL TRIAL PROTOCOLS<https://spirit-statement.org/>

EQUATOR guidelines<https://www.goodreports.org/reporting-checklists/consort/>

EQUATOR guidelines<https://www.goodreports.org/reporting-checklists/consort/>
https://www.cocir.org/fileadmin/Position_Papers_2022/20220525_COCIR_White_Paper_MDR_Article_61_10_.pdf

Guide to Post-Market Clinical Follow-up Requirements Under EU MDR (2017/745) - NAMSA<https://namsa.com/resources/blog/guide-to-post-market-clinical-follow-up-eu-mdr/>

Guide to Post-Market Clinical Follow-up Requirements Under EU MDR (2017/745) - NAMSA<https://namsa.com/resources/blog/guide-to-post-market-clinical-follow-up-eu-mdr/>

Guide to Post-Market Clinical Follow-up Requirements Under EU MDR (2017/745) - NAMSA<https://namsa.com/resources/blog/guide-to-post-market-clinical-follow-up-eu-mdr/>

Guide to Post-Market Clinical Follow-up Requirements Under EU MDR (2017/745) -

NAMSA<https://namsa.com/resources/blog/guide-to-post-market-clinical-follow-up-eu-mdr/>

Guide to Post-Market Clinical Follow-up Requirements Under EU MDR (2017/745) -

NAMSA<https://namsa.com/resources/blog/guide-to-post-market-clinical-follow-up-eu-mdr/>

Guide to Post-Market Clinical Follow-up Requirements Under EU MDR (2017/745) -

NAMSA<https://namsa.com/resources/blog/guide-to-post-market-clinical-follow-up-eu-mdr/>

Guide to Post-Market Clinical Follow-up Requirements Under EU MDR (2017/745) -

NAMSA<https://namsa.com/resources/blog/guide-to-post-market-clinical-follow-up-eu-mdr/>

Guide to Clinical Evaluation Reports for Medical Devices | Emergo By

UL<https://www.emergobyul.com/resources/what-clinical-evaluation-report>

Guide to Post-Market Clinical Follow-up Requirements Under EU MDR (2017/745) -

NAMSA<https://namsa.com/resources/blog/guide-to-post-market-clinical-follow-up-eu-mdr/>

Guide to Post-Market Clinical Follow-up Requirements Under EU MDR (2017/745) -

NAMSA<https://namsa.com/resources/blog/guide-to-post-market-clinical-follow-up-eu-mdr/>

https://www.cocir.org/fileadmin/Position_Papers_2022/20220525_COCIR_White_Paper_MDR_Article_61_10_.pdf

https://www.cocir.org/fileadmin/Position_Papers_2022/20220525_COCIR_White_Paper_MDR_Article_61_10_.pdf

Proof-of-Concept Study of a 3-D Ultrasound Scanner Used for Ankle Joint Assessment -

PubMed<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36220709/>

Proof-of-Concept Study of a 3-D Ultrasound Scanner Used for Ankle Joint Assessment -

PubMed<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36220709/>

Guida_alla_Progettazione_di_una_Proof_of_Concept_per_il_sistema_Eco_3D.pdf<file:///file-M9LBoWfJFBizft5QNwZZMQ>

Guida_alla_Progettazione_di_una_Proof_of_Concept_per_il_sistema_Eco_3D.pdf<file:///file-M9LBoWfJFBizft5QNwZZMQ>

Guida_alla_Progettazione_di_una_Proof_of_Concept_per_il_sistema_Eco_3D.pdf<file:///file-M9LBoWfJFBizft5QNwZZMQ>

Validity and reliability of a novel 3D ultrasound approach to assess static lengths and the lengthening behavior of the gastrocnemius medialis muscle and the Achilles tendon in vivo -

PubMed<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35906410/>

Guide to Clinical Evaluation Reports for Medical Devices | Emergo By

UL<https://www.emergobyul.com/resources/what-clinical-evaluation-report>

[PDF] MDCG 2020-1 Guidance on Clinical Evaluation (MDR ...https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-09/md_mdcg_2020_1_guidance_clinic_eva_md_software_en_0.pdf

EU MDR Article 61 Clinical Evaluation - MED Institute<https://medinstitute.com/blog/eu-mdr-article-61-clinical-evaluation/>

Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers | FDA<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/marketing-clearance-diagnostic-ultrasound-systems-and-transducers>

Recommendations for the Use of Clinical Data in 510(k) Submissions<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommendations-use-clinical-data-premarket-notification-510k-submissions>

Guida_alla_Progettazione_di_una_Proof_of_Concept_per_il_sistema_Eco_3D.pdf<file:///file-M9LBoWfJFBizft5QNwZZMQ>

Guida_alla_Progettazione_di_una_Proof_of_Concept_per_il_sistema_Eco_3D.pdf<file:///file-M9LBoWfJFBizft5QNwZZMQ>

Guide to Clinical Evaluation Reports for Medical Devices | Emergo By
UL<https://www.emergobyul.com/resources/what-clinical-evaluation-report>

Guide to Clinical Evaluation Reports for Medical Devices | Emergo By
UL<https://www.emergobyul.com/resources/what-clinical-evaluation-report>

Guide to Clinical Evaluation Reports for Medical Devices | Emergo By
UL<https://www.emergobyul.com/resources/what-clinical-evaluation-report>

Guide to Clinical Evaluation Reports for Medical Devices | Emergo By
UL<https://www.emergobyul.com/resources/what-clinical-evaluation-report>

Guide to Clinical Evaluation Reports for Medical Devices | Emergo By
UL<https://www.emergobyul.com/resources/what-clinical-evaluation-report>

Guida_alla_Progettazione_di_una_Proof_of_Concept_per_il_sistema_Eco_3D.pdf<file:///file-M9LBoWfJFBizft5QNwZZMQ>

Guide to Clinical Evaluation Reports for Medical Devices | Emergo By
UL<https://www.emergobyul.com/resources/what-clinical-evaluation-report>

[PDF] Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images
...<https://www.fda.gov/media/77635/download>

Guide to Clinical Evaluation Reports for Medical Devices | Emergo By
UL<https://www.emergobyul.com/resources/what-clinical-evaluation-report>







Tutte le fonti

[Guida_al...co_3D.pdf](#)[Progetto...erale.pdf](#)[fouci.dntb.gov](#)[pubmed.ncbi.nlm.nih](#)[fdacampusbi...o](#)[hospitaldiritto-farmaceuticonamsacocir](#)

