



IL REGOLAMENTO EUROPEO 745 SUI DISPOSITIVI MEDICI: IMPATTO SULLA RICERCA E SVILUPPO DI NUOVE TECNOLOGIE IN EUROPA

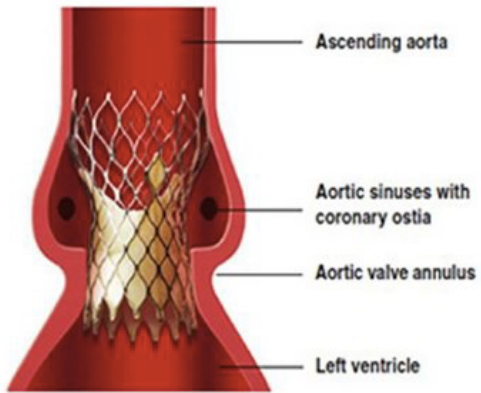
Ing. Alice Ravizza

Venerdì 25 Maggio, ore 8:30-10.20
aula A26, Polo A

Argomenti di oggi

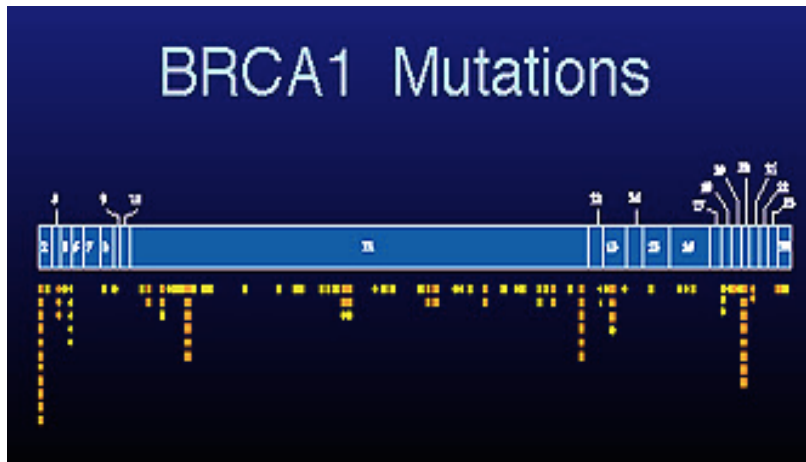
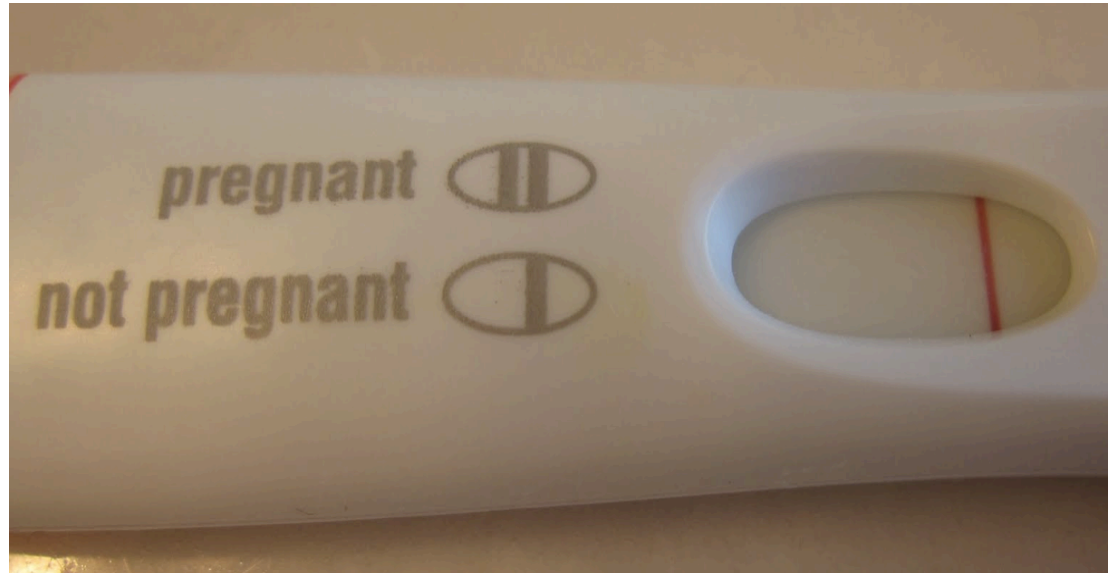
- Cosa è un dm?
- Requisiti essenziali di sicurezza
- Standard internazionali
 - Di progetto
 - Di produzione
- Test tecnici e valutazione clinica di dispositivi di nuova progettazione

Cosa hanno in comune?





Invece questi?



Some more examples of Medical Devices

- Band aids
- Incontinence pads
- ECG
- RMI
- Knee joints
- Hearing aids
- Vessel mesh
- Bone fillers
- Dental implants
- Bone screws both removable or permanent
- Defibrillators
- IV sets
- Syringes
- Eye drops (artificial tears)
- Incubators
-and on

Classification and risk

- Class I: lowest risk
 - non sterile gauze, reading glasses, conductive gel
- Class IIa: lower intermediate risk
 - IV set, transfusion sets, ECG
- Class IIb: upper intermediate risk
 - Wound care, blood bag; DAE
- Class III: highest risk
 - Heart valves, medicated stents

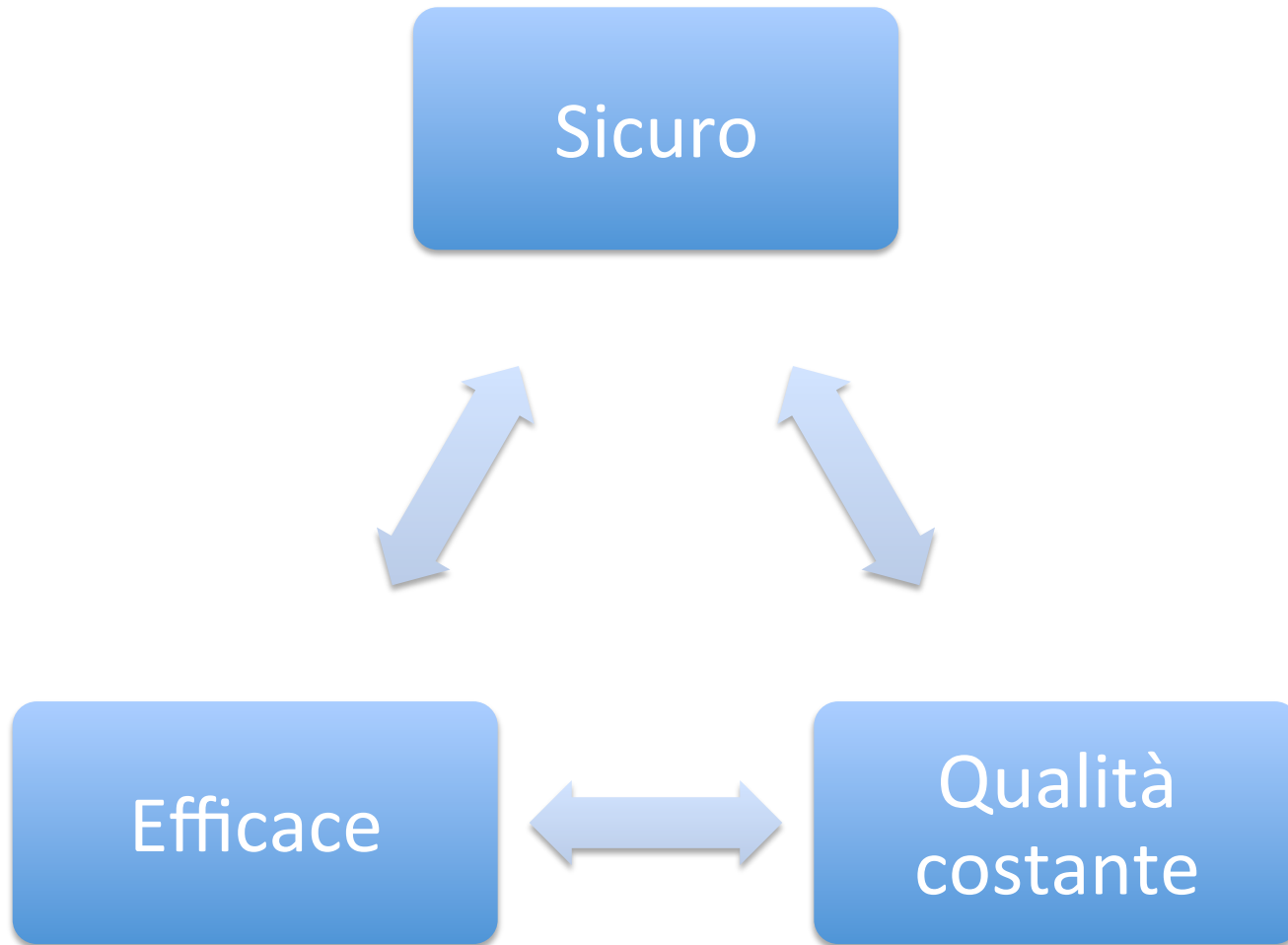
So... What do they have in common?

- Use on humans
- Intended to have a MEDICAL purpose
- Do not act through the metabolic pathway (drug)
- Multiple ways of interacting with the human body
 - Implant to NO corporeal interaction (medical SW)
 - Temporary or permanent
 - Acute or chronic
 - Energy or substance exchange

Gli obblighi dei fabbricanti

- I dispositivi forniscono le prestazioni previste dal loro fabbricante e sono progettati e fabbricati in modo che, in normali condizioni d'uso, siano adatti alla loro destinazione d'uso. Essi sono sicuri ed efficaci e non compromettono lo stato clinico o la sicurezza dei pazienti, né la sicurezza e la salute degli utilizzatori ed eventualmente di altre persone, fermo restando che gli eventuali rischi associabili al loro utilizzo sono accettabili, considerati i benefici apportati al paziente, e compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza, tenendo conto dello stato dell'arte generalmente riconosciuto.

Traduzione...



Sicuro

- Aderente a standard minimi di sicurezza
 - Noti allo stato dell' arte
 - Testabili
 - Sicurezza elettrica, sterilità, biocompatibilità
- Bilancio favorevole tra rischi e benefici

Risk subjects

- Manufacturer shall evaluate impact of use of the device:
 - On patient
 - On intended user
 - On bystanders
 - On general environment
- Manufacturer shall evaluate effect of product impact in all life cycle, from manufacturing to disposal

I principali standard di sicurezza: sicurezza elettrica

- Correnti di dispersione sull apparecchio:
 - corrente che scorre dalla parte collegata alla rete verso terra attraverso il conduttore di terra di protezione, attraverso le parti conduttrici accessibili dell involucro e attraverso le parti applicate(cortocircuito);
- Corrente di dispersione nel paziente: corrente che scorre tra la connessione paziente attraverso il paziente verso terra; oppure dovuta da una sorgente esterna applicata sul paziente

I principali standard di sicurezza: biocompatibilità

[noun](#) bio·com·pat·i·bil·i·ty \-kəm-ˌpɑ-tə-'bi-lə-tē\

Compatibility with living tissue or a living system by not being toxic, injurious, or physiologically reactive and not causing immunological rejection

<https://www.merriam-webster.com/dictionary/biocompatibility>

Biocompatibility testing ranges from the initial screening of new materials to product release testing, periodic audit testing, and non-clinical or pre-market safety evaluations to meet current FDA and international standards

Safety evaluation studies (*in vitro* and *in vivo*) are conducted on a variety of biomaterials, medical devices, and related products to identify the presence of toxins or any other potentially harmful effects

Duration of body contact

clause 5.3

C: Permanent – 30d plus (even intermittent)

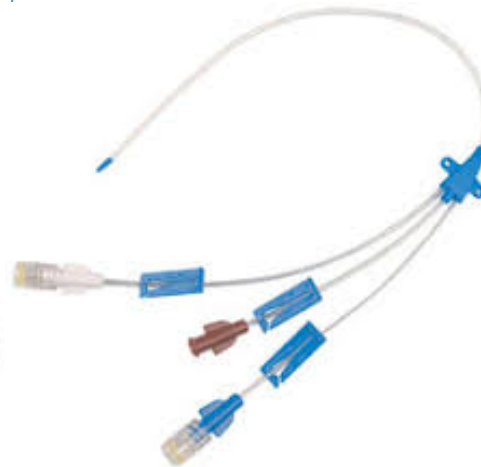
Implants

Repeated use devices



B: Prolonged – 24h to 30 d

Catheters



A: Limited - 24h or less

Needles

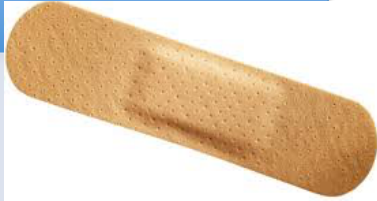
Internal defibrillation electrodes



Nature of body contact

Surface

- Skin
- Mucosa



- Breached



External path

- indirect blood path



- tissue as path



- blood circuits

Implant devices

- Tissue
- Bone
- Blood



I principali standard di sicurezza: sterilità



Standards

- Device lifecycle is regulated as per:
 - ISO 13485 for Quality Systems
 - ISO 14971 for Risk Management
 - ISO 14155 and various guidelines for Clinical Investigations
- Each product category is then regulated by technical norms
 - For electro medical devices IEC 60601-1
 - For sterile devices ISO 11137 et al.
 - For devices in contact with the body ISO 10993
 - Multiple harmonised and not harmonised norms for technical regulation of product- specific features

Where do standards come from?

- International standardization Bodies
 - ISO
 - IEC
 - ASTM
- Some standards have regulatory effect
 - Harmonised standards in EU
 - Recommended standards in USA

A common trend: risk control

- Devices can be marketed only after extensive testing
 - Bench testing
 - In vitro- in vivo testing
 - Clinical trials
- Medical devices companies are compelled to maintain a Quality Management System for production control
 - GMP
 - ISO 13485
- Devices must be evaluated over time (follow up)
 - by the manufacturers
 - by the competent authorities

Technical data

- Performance evaluation
 - Physical outputs
 - Physical parameters (Temperature, flow, pressure,...)
 - Time of use, extended use
 - Sensors
 - Alarms and protection
- Bench testing
 - Simulation of use on dummies
 - Challenging environments

Pre-clinical evaluation

- Biocompatibility
- Degradation
- Tissue interaction
- Haemocompatibility of flows
- Surgery simulation
- Evaluation of interaction with drugs/ other treatments

Testing on animals

- Permitted by Helsinki declaration
- Assessing biocompatibility of new raw materials
- Assessing failure modes
- Assessing surgery and insertion techniques
- Both healthy and disease simulated models

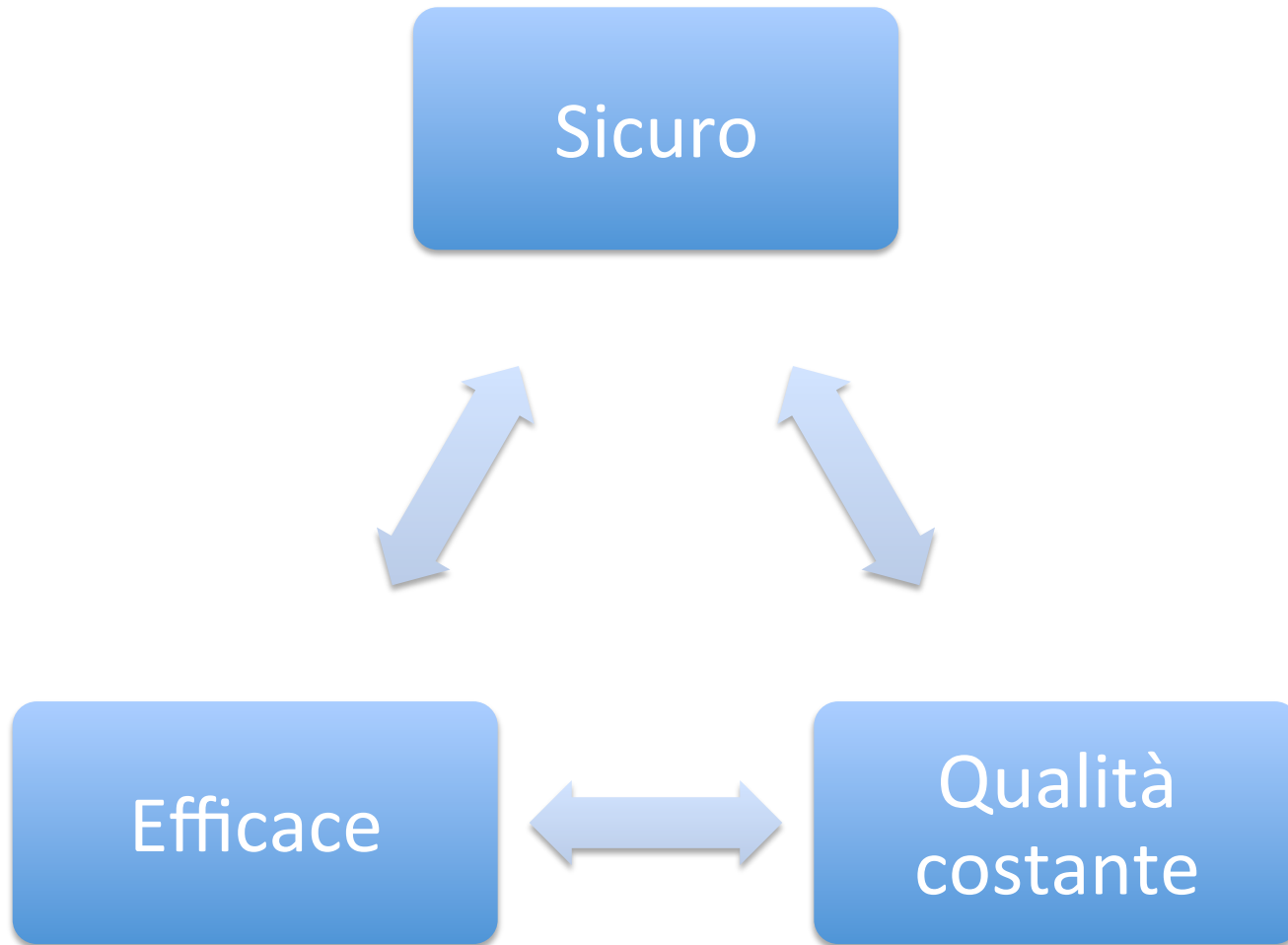
Example: a electro-medical device

- Bench testing of compliance to all applicable safety and compatibility norms
- Technical proof of functioning under “challenging” conditions: cold, hot, humid environment, low battery, interferences,....
- Validation of all sensibility intervals of sensors
- SW validation
- Output mapping VS different inputs
- Stability, repeatability, adequacy,

Example: an implantable device

- Bench testing of repeated movements, challenging environment, ageing, wear and tear, stresses,...
- In vitro biocompatibility testing
- In vivo testing of surgical techniques

Traduzione...



Efficace

- Performance tecnica garantita
- Relazione scientificamente e statisticamente provata tra la performance tecnica ed il beneficio clinico

Clinical performance

Meddev

- **behaviour** of a medical device or **response of the subject(s)** to that medical device in relation to its intended use, when correctly applied to appropriate subject(s).

Clinical performance

MDR

- means the ability of a device, resulting from any direct or indirect medical effects which stem from its **technical or functional characteristics**, including diagnostic characteristics, **to achieve its intended purpose** as claimed by the manufacturer, thereby **leading to a clinical benefit** for patients, when used as intended by the manufacturer;

Clinical benefit

MDR

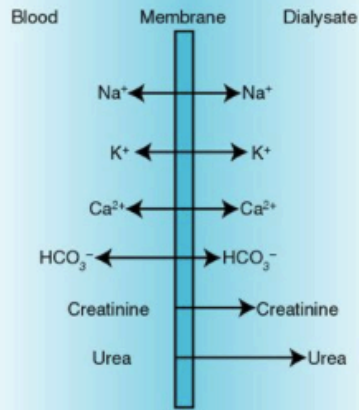
- the positive **impact** of a device **on the health** of an individual, expressed in terms of a meaningful, measurable, patient-relevant **clinical outcome(s)**, including outcome(s) related to diagnosis, or a positive impact on patient management or public health;

Describing the device benefit

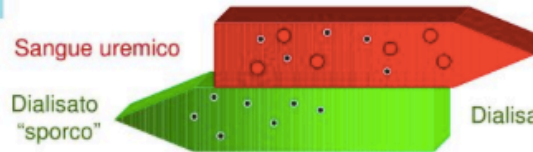
Meddev 2.7.1 Annex A.7.2

- positive impact on clinical outcome (such as reduced probability of adverse outcomes, e.g. mortality, morbidity; or improvement of impaired body function),
- • the patient's quality of life (significant improvements, including by simplifying care or improving the clinical management of patients, improving body functions, providing relief from symptoms),

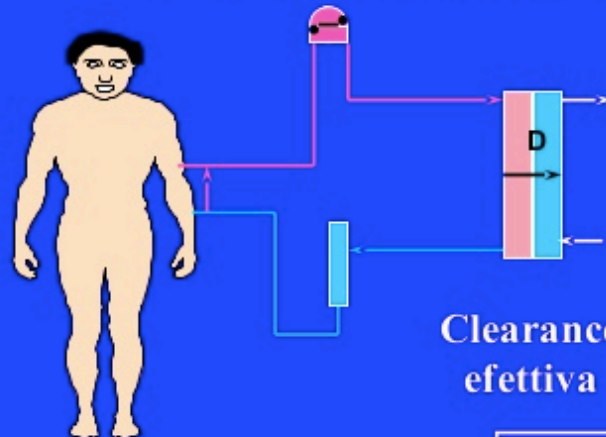
Dialisi



Processo mediante il quale la composizione di una soluzione "A" viene alterata dopo esposizione ad una seconda soluzione "B" attraverso una membrana semipermeabile



Kt / V : Indice di qualità di trattamento



Clearance effettiva



Tempo effettivo : t

Volume distribuzione dell'urea
 $V = 50\%$ peso secco

$$Kt / V = \frac{\text{Clearance} \times \text{tempo}}{\text{Volume}}$$

Il defibrillatore

È un apparecchio dotato di sensori in grado di riconoscere l'**arresto cardiaco** dovuto ad aritmie, fibrillazione e tachicardia ventricolare

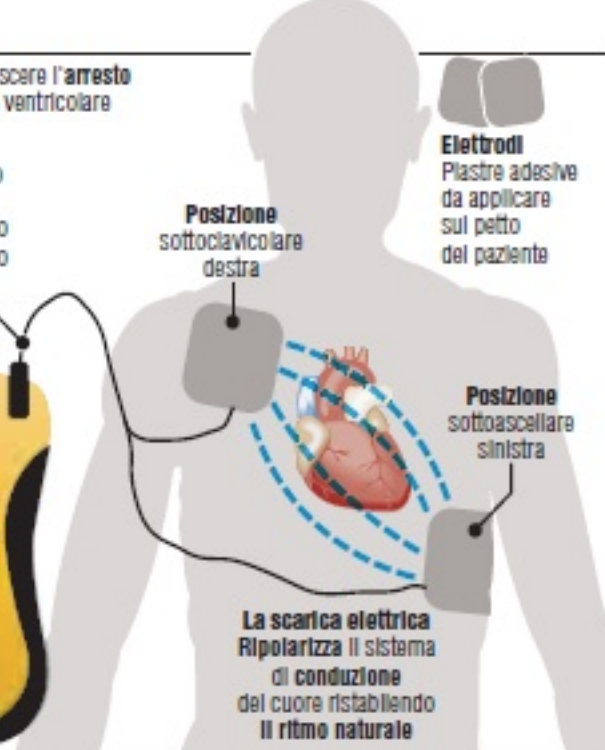
Il dispositivo esegue un'analisi del **ritmo cardiaco** del paziente

Se **non rileva** battito invia una **scarica** selezionando il livello di energia necessario

Dopo ciascuna scarica, **ripete il controllo** del ritmo cardiaco e, se necessario, si predispone all'effettuazione di una **nuova scarica**

Una **voce registrata** guida il soccorritore nelle manovre

ANSA-CENTIMETRI



Elettrodi
Plastre adesive da applicare sul petto del paziente

Posizione
sottoclavicolare
destra

Posizione
sottoascellare
sinistra

La scarica elettrica
Ripolarizza il sistema di conduzione del cuore ristabilendo il ritmo naturale

Se il paziente è defibrillabile allora il DAE si prepara ad emettere il primo Shock a 200 Joule di intensità.

In totale il DAE emette tre scariche, la prima e la seconda di 200 Joule e la terza scarica di 360 Joule per i monofasici (a metà intensità per i bifasici).

Standard for clinical trials

ISO 14155

- Clinical trials on humans: authorized by Ethics Committee
 - Device with favorable risk- benefit ratio for each participant
 - Good statistical significance
- Difficult study design
 - Placebo? Mock device?
 - Number of participants
 - Data from animal models

Valutazione clinica

Articolo 61

- Il fabbricante precisa e motiva il livello di evidenze cliniche necessario
 - appropriato in considerazione delle caratteristiche del dispositivo e della sua destinazione d'uso
- La valutazione clinica segue una procedura definita e metodologicamente valida
- Il piano può essere valutato preliminarmente da un gruppo di esperti in caso di classi III e IIB destinati a somministrare all'organismo e/o a sottrarre dall'organismo un medicinale

Dati clinici

- letteratura scientifica su DM equivalenti
- risultati di tutte le indagini cliniche disponibili
- esame delle eventuali opzioni di trattamento alternativo attualmente disponibili per lo stesso scopo

I fini ultimi delle indagini

Articolo 62

- stabilire e verificare che in condizioni normali d'uso i dispositivi siano progettati, fabbricati e confezionati in modo tale da poter **espletare una o più delle finalità e fornire le prestazioni previste** specificate dal fabbricante;
- stabilire e verificare i **benefici clinici** di un dispositivo specificati dal fabbricante;
- stabilire e verificare la **sicurezza clinica** del dispositivo e gli eventuali **effetti collaterali** indesiderati in condizioni normali d'uso del dispositivo e valutare se essi rappresentano un rischio accettabile rispetto ai benefici conseguiti dal dispositivo

Piano di valutazione clinica: target

- Dichiarare **quali** requisiti essenziali devono essere valutati tramite dati clinici
- Identifica chiaramente il DM
 - Uso previsto
 - Popolazione pazienti
 - Indicazioni e controindicazioni— una specificazione della destinazione d'uso del dispositivo;
- Dichiarare i benefici clinici previsti per i pazienti
 - In termini di **parametri clinici** pertinenti e specifici

Piano di valutazione clinica: metodi

- metodi da utilizzare per l'esame degli aspetti qualitativi e quantitativi della sicurezza clinica,
 - Include rischi residui effetti collaterali;
- Criteri di accettabilità del rapporto benefici-rischi
 - In base allo stato del' arte medica
 - Specifiche dedicate per l'uso di prodotti farmaceutici, tessuti animali o umani non vitali

Piano di valutazione clinica: politica

- un piano di sviluppo clinico indicante la **progressione**
 - indagini esplorative, quali studi first-in-man, studi di fattibilità e studi pilota,
 - indagini di conferma, quali indagini cliniche di conferma (pivotal),
 - PMCF
- Criteri per il passaggio alla fase successiva

Piano di valutazione clinica: precisione

1. Esame sistematico della letteratura scientifica
 - Individua i dati clinici disponibili attinenti al dispositivo e alla sua destinazione d'uso
 - Individua eventuali lacune nelle evidenze cliniche
2. Riesame di tutti i dati clinici al fine di stabilire la sicurezza e la prestazione del dispositivo;
3. indagini cliniche allo scopo di fornire dati clinici nuovi o aggiuntivi necessari per affrontare le questioni in sospeso

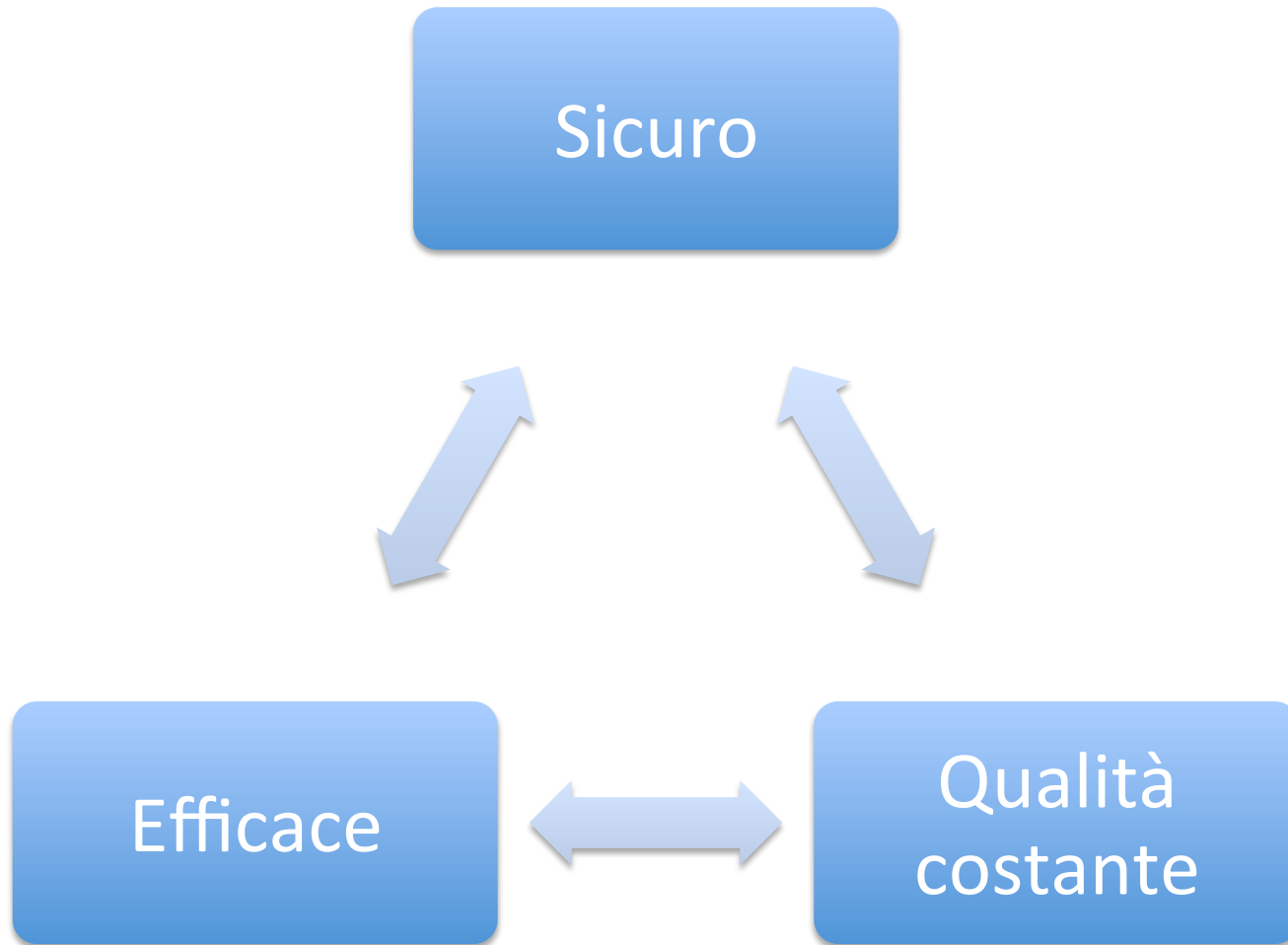
Resoconto

- Le evidenze cliniche permettono al fabbricante di dimostrare la conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione
 - insieme ai dati non clinici risultanti da metodi di test non clinici e altri documenti pertinenti
- Sia i dati favorevoli sia quelli sfavorevoli presi in considerazione dalla valutazione clinica **devono essere inclusi** nella documentazione tecnica.

Valutazione nel tempo

- Raccolta e valutazione proattiva
 - nei limiti della destinazione d'uso indicata
- Scopi:
 - Confermare la sicurezza e le prestazioni
 - Assicurare l'immutata accettabilità dei rischi identificati
 - Controllo di effetti collaterali già identificati e di controindicazioni
 - Rilevare rischi emergenti sulla base di elementi fattuali.
 - Individuazione di effetti collaterali precedentemente sconosciuti

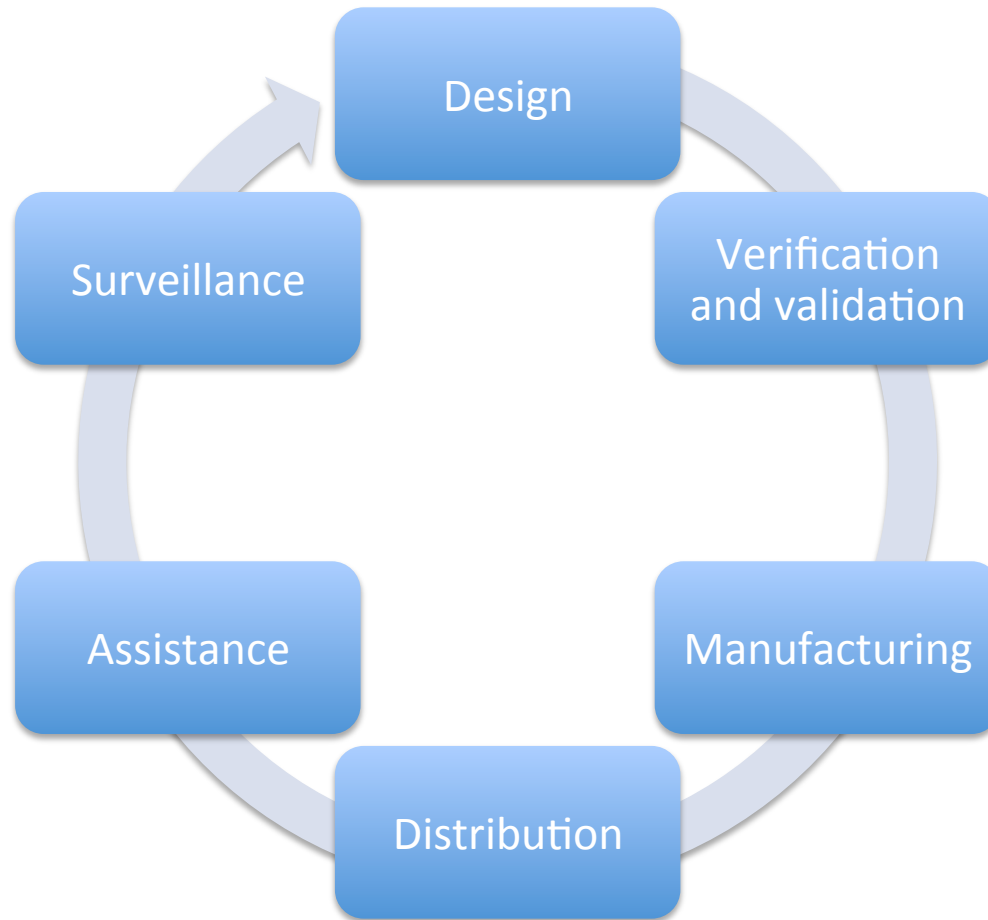
Traduzione...



Manufacturers obligations

- Design control
- Product and process validation
- Clinical evaluation
- Manufacturing as per Good Manufacturing Practice guidelines
- Retention of records
- Continuous surveillance
- Device database
- Strict control on clinical trials

Device life cycle



Device Dossier

- Technical document required by authorities to prove compliance to Essential Requirements
- Descriptive and proof of compliance
 - Tech features (drawing, composition,...)
 - Risk management
 - Bench, in vitro, in vivo testing
 - Clinical data

Quality standard for design

ISO 13485 clause 7

- Clinical and safety requirements: user needs
 - Expected benefit
 - Mechanism of action
- Device technical development
 - Tech drawings
 - Composition
 - SW modules
- Device technical verification and validation
 - Bench test
 - Safety test on animal models (ISO 10993)
 - Design transfer from prototype to industrial scale

Standard for risk management

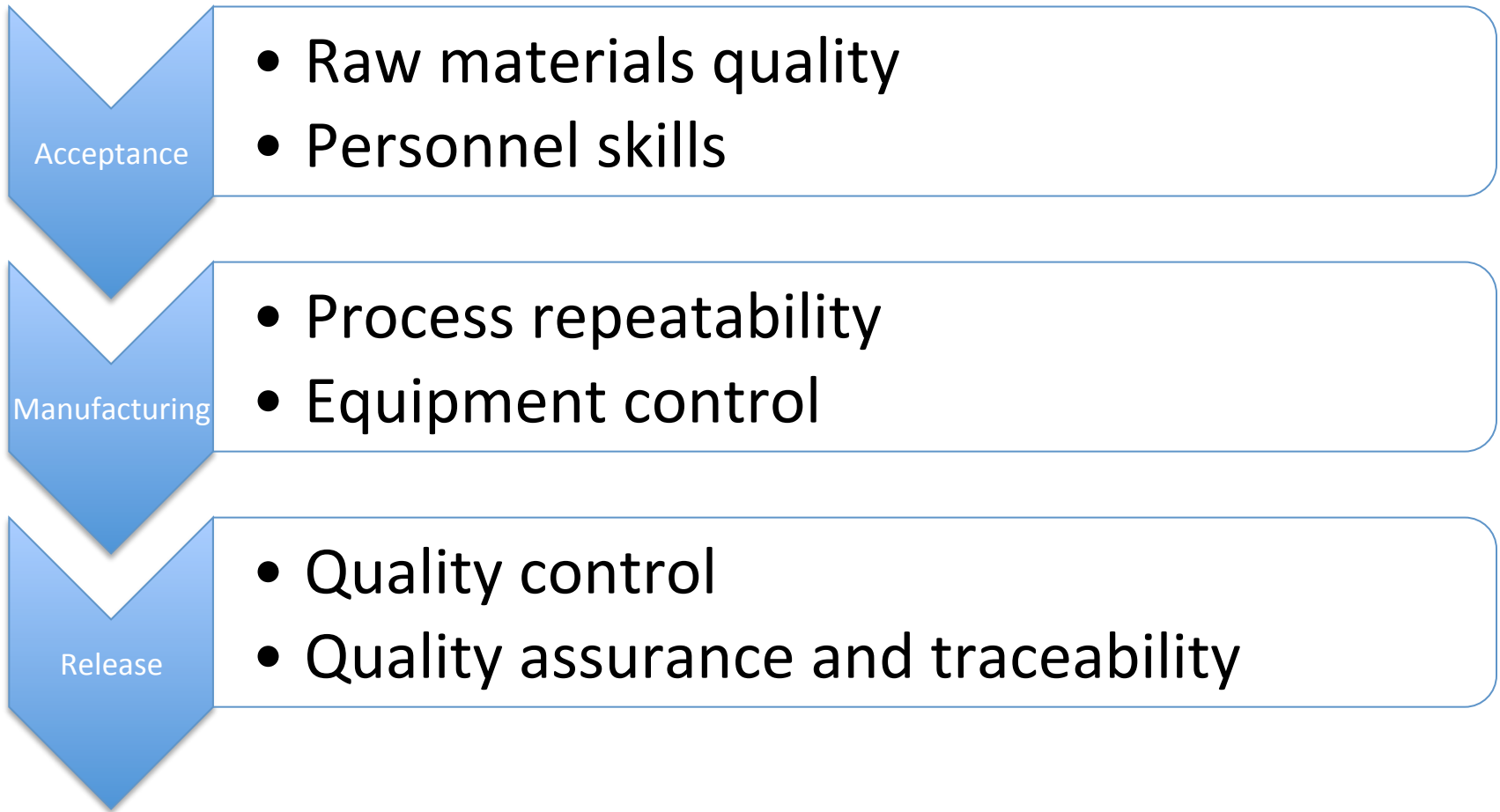
ISO 14971

- Search of potential harmful events or device malfunctions
- Evaluation of probability and of impact on patient health (severity)
- Search of risk control measures (example: safe design, protections and alarms)
- Evaluation of risk-benefit ratio

Manufacturing quality: the EU GMP “ISO 13485”

- The device shall be manufactured consistently to the Device Dossier
 - Equivalent to the prototype
 - Constant level of quality
 - Full traceability
- Standard operation procedures for Company management
 - Industrial processes
 - Equipment
 - Personnel

Manufacturing flow



Quality standards for production

- For Standard Operation Procedures: ISO 13485
 - Material control
 - Manufacturing
 - Quality control
- For manufacturing areas
 - Cleanrooms ISO 14644
 - Sterile manufacturing ISO 13408