

Le Situazioni Critiche dal punto di vista delle Aziende

Ing. Paolo Silvestri
Clinical Director Cardionovum GmbH

Struttura del nuovo MDR

Capo I	AMBITO DI APPLICAZIONE E DEFINIZIONI
Capo II	MESSA A DISPOSIZIONE SUL MERCATO E MESSA IN SERVIZIO DEI DISPOSITIVI, OBBLIGHI DEGLI OPERATORI ECONOMICI, RICONDIZIONAMENTO, MARCATURA CE, LIBERA CIRCOLAZIONE
Capo III	IDENTIFICAZIONE E TRACCIABILITÀ DEI DISPOSITIVI, REGISTRAZIONE DEI DISPOSITIVI E DEGLI OPERATORI ECONOMICI, SINTESI RELATIVA ALLA SICUREZZA E ALLA PRESTAZIONE CLINICA E BANCA DATI EUROPEA DEI DISPOSITIVI MEDICI
Capo IV	ORGANISMI NOTIFICATI
Capo V	CLASSIFICAZIONE E VALUTAZIONE DELLA CONFORMITÀ
Capo VI	VALUTAZIONE CLINICA E INDAGINI CLINICHE
Capo VII	SORVEGLIANZA POST-COMMERCIALIZZAZIONE, VIGILANZA E SORVEGLIANZA DEL MERCATO
Capo VIII	COOPERAZIONE TRA STATI MEMBRI, GRUPPO DI COORDINAMENTO PER I DISPOSITIVI MEDICI, LABORATORI DI RIFERIMENTO DELL'UE E REGISTRI DEI DISPOSITIVI
Capo IX	RISERVATEZZA, PROTEZIONE DEI DATI, FINANZIAMENTO E SANZIONI
Capo X	DISPOSIZIONI FINALI

Capitolo VI : Valutazione clinica e indagini cliniche

Articolo 61 - Valutazione clinica

Articolo 62 - Prescrizioni generali relative alle indagini cliniche condotte per stabilire la conformità dei dispositivi

Articolo 63 - Consenso informato

Articolo 64 - Indagini cliniche su soggetti incapaci

Articolo 65 - Indagini cliniche su minori

Articolo 66 - Indagini cliniche su donne in gravidanza e allattamento

Articolo 67 - Misure nazionali supplementari

Articolo 68 - Indagini cliniche in situazioni di emergenza

Articolo 69 - Risarcimento danni

Articolo 70 - Domanda di indagine clinica

Articolo 71 - Valutazione da parte degli Stati membri

Articolo 72 - Conduzione di un'indagine clinica

Articolo 73 - Sistema elettronico per le indagini cliniche

Articolo 74 - Indagini cliniche relative a dispositivi recanti la marcatura CE

Articolo 75 - Modifiche sostanziali di un'indagine clinica

Articolo 76 - Misure correttive che gli Stati Membri devono prendere e scambio di informazioni tra Stati membri

Articolo 77 - Informazioni da parte dello sponsor al termine di un'indagine clinica o in caso di interruzione temporanea o di conclusione anticipata

Articolo 78 - Procedura di valutazione coordinata per le indagini cliniche

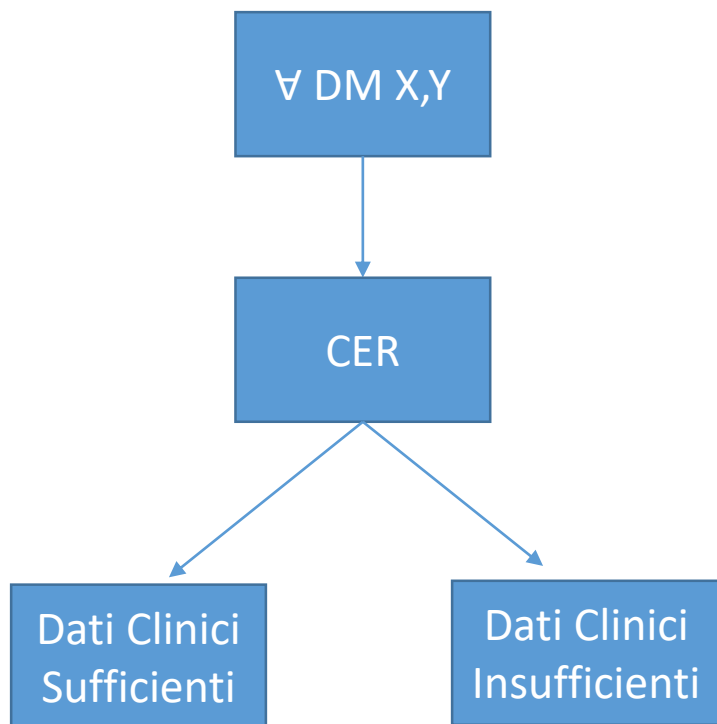
Articolo 79 - Revisione della procedura di valutazione coordinata

Articolo 80 - Registrazione e segnalazione di eventi avversi che si verificano durante le indagini cliniche

Articolo 81 - Atti di esecuzione

Articolo 82 - Prescrizioni relative ad altre indagini cliniche

Quanto pesa la
valutazione clinica
sulla valutazione di
conformità?



- **Art.5 Immissione sul mercato**

- 3. La dimostrazione della conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione comprende **una valutazione clinica** a norma dell'art.61

- **Art.10 Obblighi generali dei fabbricanti**

Il sistema di gestione della qualità riguarda almeno i seguenti aspetti:

- Una strategia per il rispetto della normativa, (..)
- L'identificazione dei requisiti generali di sicurezza e prestazione applicabili e il vaglio delle opzioni intese a soddisfare tali requisiti
- La responsabilità della gestione
- La gestione delle risorse
- La gestione dei rischi
- La valutazione clinica compreso il PMCF**

Valutazione Clinica

Ma anche adesso
è richiesta una
valutazione
clinica?



- Processo sistematico e programmato atto a generare, raccogliere ed analizzare e valutare in **maniera continuativa i dati clinici** relativi ad un dispositivo per verificarne la **sicurezza** e la **prestazione**, benefici clinici compresi, quando è utilizzato come previsto dal fabbricante.

SICUREZZA

&

PRESTAZIONE

Art. 61 MDR

Valutazione Clinica

Per pianificare, condurre in modo continuativo e documentare una valutazione clinica, **i fabbricanti**:

- a) istituiscono e aggiornano un **piano di valutazione clinica** che comprenda almeno:
 - b) individua **i dati clinici disponibili** attinenti al dispositivo e alla sua destinazione d'uso ed eventuali lacune nelle evidenze cliniche mediante un esame sistematico della letteratura scientifica;
 - c) esamina tutti i dati clinici pertinenti valutandone **l'idoneità** per stabilire la sicurezza e la prestazione del dispositivo;
 - d) produce, mediante indagini cliniche adeguatamente concepite conformemente al piano di sviluppo clinico, **dati clinici nuovi o aggiuntivi** necessari per affrontare le questioni in sospeso; e
 - e) **analizza tutti i dati clinici pertinenti** per trarre conclusioni sulla sicurezza e la prestazione clinica del dispositivo, compresi i suoi benefici clinici.

Allegato XIV + Art. 61 MDR

La valutazione clinica deve essere:

- **Approfondita ed obiettiva**
- **Estesa e approfondita in base alle caratteristiche del dispositivo**
- **Aggiornata nel corso dell'intero ciclo di vita**

Dimostrazione di Equivalenza

Tanto basta usare il
concetto di
equivalenza con altri
dispositivi della
concorrenza...



PROGETTAZIONE

- **Caratteristiche Tecniche:** simile progettazione, condizioni di uso, specifiche e proprietà, utilizza metodologie di installazione, principi di funzionamento e requisiti di prestazione

MATERIALI

- **Caratteristiche Biologiche:** le stesse materie o sostanze a contatto con i tessuti umani per un contatto di tipo e durata, caratteristiche di rilascio delle sostanze

POPOLAZIONE e INDICAZIONI

- **Caratteristiche Cliniche:** stessa condizione clinica, grado della malattia, nella stessa parte del corpo, su una popolazione simile, stessa tipologia di utilizzatori, offre prestazione simile in vista degli effetti clinici

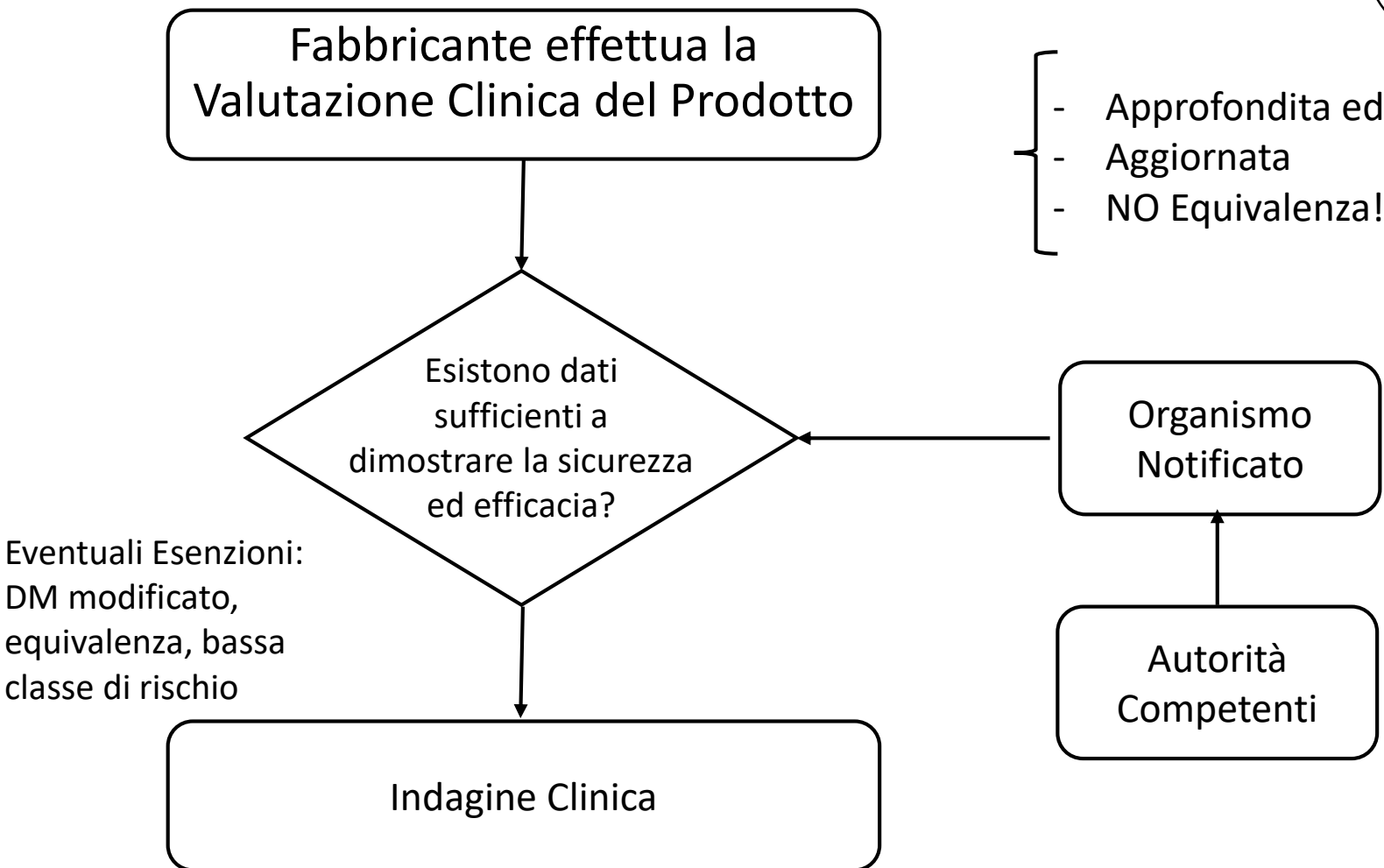
Esenzione da indagine clinica – Art.61.5

- Un fabbricante che abbia dimostrato che un dispositivo è equivalente a un dispositivo già commercializzato non fabbricato da lui, può non svolgere un'indagine clinica, a condizione che :
 - — i due fabbricanti hanno posto in essere **un contratto** che consente espressamente al fabbricante del secondo dispositivo pieno accesso alla documentazione tecnica su base continuativa, e
 - — la valutazione clinica originale è stata effettuata nel rispetto delle prescrizioni del presente regolamento,
 - e il fabbricante del secondo dispositivo fornisce una chiara evidenza di ciò **all'organismo notificato.**

Indagini cliniche dispositivi impiantabili e dispositivi di classe III (Art.61.4)

- Nel caso dei dispositivi impiantabili e dei dispositivi della classe III sono condotte indagini cliniche, salvo che:
 - il dispositivo sia stato progettato apportando **modifiche a un dispositivo** già commercializzato dallo stesso fabbricante,
 - il fabbricante abbia dimostrato che il **dispositivo modificato è equivalente** al dispositivo commercializzato e l'organismo notificato abbia approvato tale dimostrazione, e
 - **la valutazione clinica del dispositivo** commercializzato sia sufficiente a dimostrare la conformità del dispositivo modificato ai pertinenti requisiti di sicurezza e prestazione.

Riassumendo...



Ce la caviamo con
50 pazienti nel
Centro nostro
amico...



Quando è necessaria un'indagine clinica?

Art.62

Le Indagini Cliniche sono progettate (..) per

- a) 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 specifiche elencate all'articolo 2, punto 1, e fornire le prestazioni previste specificate dal fabbricante;
- b) stabilire e verificare i **benefici clinici** di un dispositivo specificati dal fabbricante;
- c) 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.

Ahi!.....dovremo fare
un'Indagine Clinica....



Tempi

- Preparazione protocollo
- Autorizzazioni (Com Et, Aut Comp, Osp)
- Periodi di Arruolamento
- Periodo di Follow up
- Analisi dei Dati

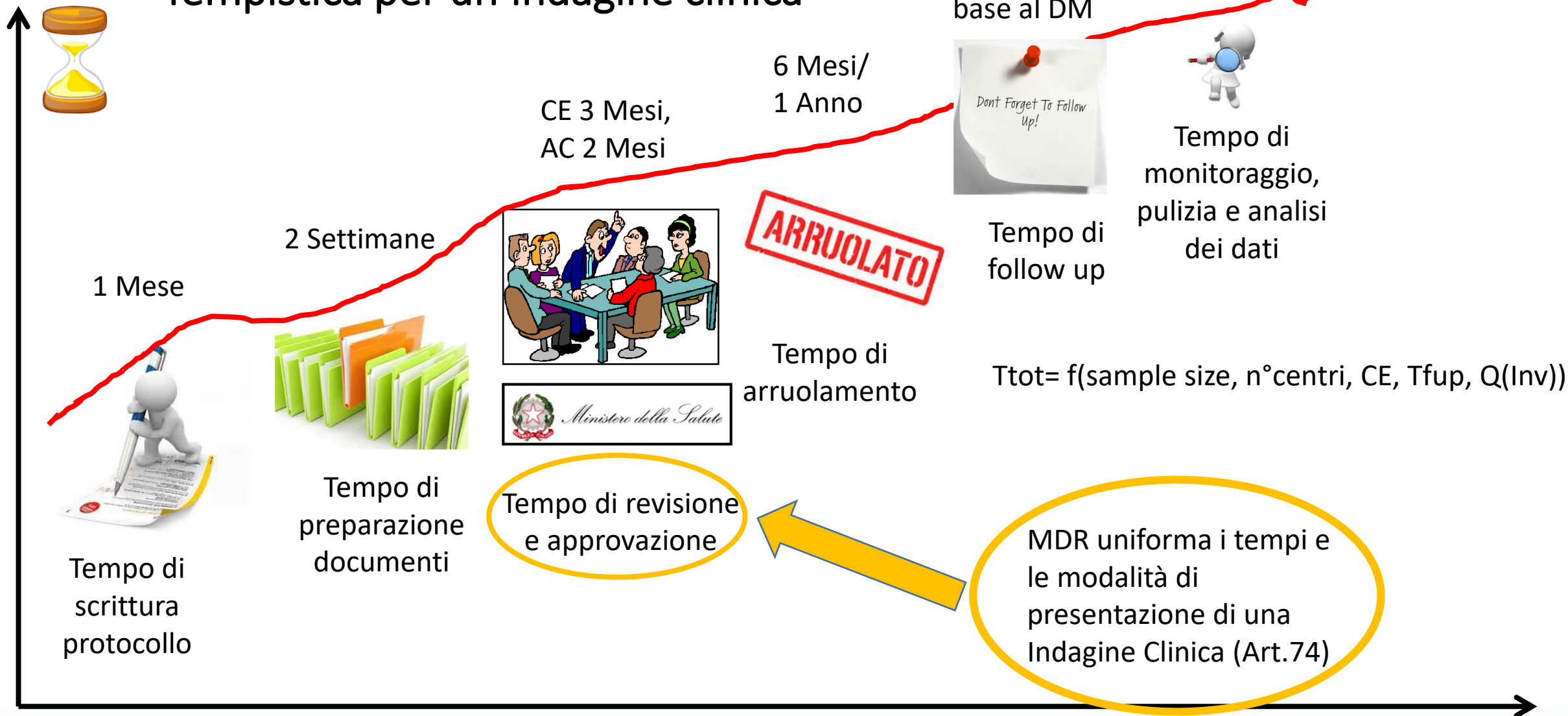
Costi

- Design protocollo, CRFs
- Oneri Com Et e Aut Comp
- Compensi per Ospedali
- Assicurazione
- Monitoraggio

Risultati

- Sicurezza rispetto allo stato dell'arte
- Efficacia rispetto allo stato dell'arte

Tempistica per un'indagine clinica

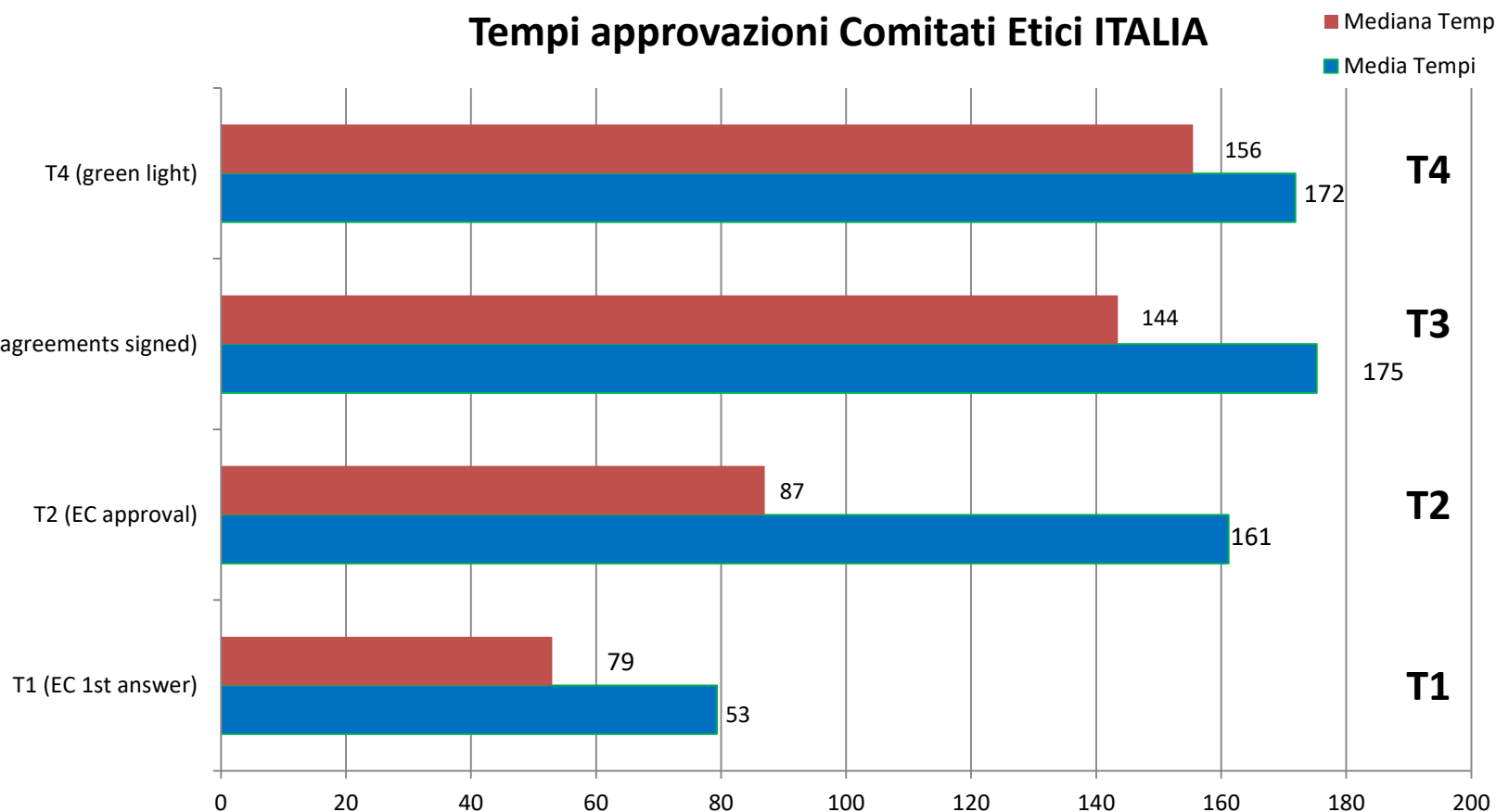


Domanda di Indagine Clinica

	Attuale (in Italia)	Con MDR (in Europa)
Modalità di presentazione	Cartacea/PEC	EUDAMED
Identificazione dell'Indagine Clinica	Ogni Stato Membro assegna un diverso ID	Identificazione Univoca con assegnazione ID
Procedura di presentazione	Ogni Stato Membro ha la sua procedura	Procedura uniforme via EUDAMED
Documenti richiesti per la presentazione	Ogni Stato Membro richiede una lista di documenti	Lista di documenti uniforme (Allegato XV, Capo II)
Tempo per ricevere la prima risposta da Autorità Competente	< 60 gg	< 10 gg per correttezza domanda
Attesa prima di iniziare lo studio	Almeno 60 gg a meno di ulteriori richieste (+60 gg)	DM I, IIa e IIb non invasivi: dopo approvazione CE DM III, IIa e IIb invasivi: dopo 45gg dalla convalida (+20gg se esperti)
Valutazione della domanda di Indagine Clinica	Ogni Stato Membro decide autonomamente	Stato Membro Coordinatore, Le informazioni e le decisioni sono condivise via EUDAMED

Tempi di approvazione di un'indagine clinica in Italia (2007-2013)

Tempi approvazioni Comitati Etici ITALIA



T1 = tempo 1° risposta ricevuta dal Com Etico
T2 = tempo di approvazione definitiva del Com Etico
T3 = tempo di approvazione convenzione economica
T4 = tempo per la visita di inizio studio

**PRIMA DI
MDR.
E ora?**

*Dati calcolati da 30 Comitati Etici Italiani nel periodo 2007-2013



Con MDR nel caso di più Stati Membri partecipanti ad una Indagine Clinica Internazionale, l'unica variabile Stato – dipendente diventa il **Tempo di Approvazione del Comitato Etico!**

BENEFICI:

- Aumentare la capacità dei nostri Centri di Ricerca di sperimentare nuove Tecnologie
- Permettere ai pazienti di usufruire di trattamenti innovativi

RISCHI:

- Allontanare le Aziende Produttrici da effettuare Indagini Cliniche in Italia a causa della lentezza nelle approvazioni

„Gli Stati membri garantiscono l'allineamento tra le procedure per la revisione da parte del comitato etico e le procedure per la valutazione della domanda di autorizzazione a un'indagine clinica di cui al presente regolamento. „ (Art.62)

Indagine PMCF

DM utilizzato
secondo le
indicazioni di
uso!

Art.74 MDR

Valutazione
Clinica

Rischi Residui
Incertezza sul fup a lungo termine
Occorrenza di eventi in una
popolazione definita
Necessità di verificare Sicurezza e
Prestazioni in una popolazione più
rappresentativa della realtà clinica
Modifiche significative nel design
Discrepanza tra dati preclinici e
clinici
Ulteriori rischi identificati dalla
letteratura o altro
Marchio CE basato solo su
equivalenza

PMCF

Obiettivi e design ben definiti,
**piano di ricerca
scientificamente valido,**
adeguate **misure di controllo**
(monitoraggio), analisi dei dati
in base al piano di studio,
report finale

I dati forniti dalla PMCF supportano l'evidenza clinica!

**Prodotti già
marcati CE**

QMS- Revisione ed adeguamento delle procedure aziendali al nuovo MDR

CER – revisione della valutazione clinica di tutti i prodotti in base ad art.61

Nuove indagini cliniche o PMCF

Deadline: -
ricertificazione (comunque entro 25/05/2025)

Dipartimenti Aziendali Coinvolti

QA/RA

CLIN/MED
AFF

TOP
MNGMT

R&D

MKTG/
SALES

**Nuovi
Prodotti**

QMS- Revisione ed adeguamento delle procedure aziendali al nuovo MDR

CER – valutazione clinica in base ad art.61, valutazione esenzione da indagini cliniche

Indagini Cliniche per sicurezza ed efficacia

Deadline: -
certificazione del nuovo prodotto (MDR da 25/05/2020, ma quale deadline del ON??)

Piano di Transizione da MDD a MDR

Ruolo dell'Organismo Notificato

- Art.45 1. L'autorità responsabile degli organismi notificati riesamina, quale parte del monitoraggio costante che svolge sugli organismi notificati, un numero congruo di valutazioni effettuate dall'organismo notificato sulla documentazione tecnica, in particolare **sulla documentazione relativa alla valutazione clinica** (..) allo scopo di verificare le conclusioni tratte dall'organismo notificato in base alle informazioni presentate dal fabbricante



Perché l'ON non può accettare il nostro dossier tecnico il 19 maggio 2020?? Noi lo facciamo con i nostri clienti!



Riassumendo:

- **Maggiori Criticità per le Aziende:**
 1. **CER:** Valutazione Clinica del DM difficilmente basata su dati derivanti da DM equivalenti, processo sistematico e continuativo
 2. **Indagini Cliniche:** necessarie per comprovare la sicurezza e l'efficacia dei DM
 3. **Tempi, Costi e Risorse** necessarie per le Indagini Cliniche, non solo pre-marcatura ma anche PMCF
 4. **Piano per la Transizione a MDR** deve prevedere la revisione completa delle procedure, con attenzione ai CER e alle indagini cliniche
 5. Tempi per la Transizione non dipendono solo dalle Aziende ma anche dagli **Organismi Notificati**

Conclusioni

- Il nuovo **Regolamento Europeo MDR** rinforza il concetto di evidenza clinica per i DM e la **Valutazione Clinica** diventa lo strumento chiave per dimostrare la conformità ai **Requisiti Essenziali** di Sicurezza ed Efficacia.
- L'**Equivalenza** tra DM diventa sempre più difficilmente dimostrabile e richiede un contratto con il Fabbricante del DM equivalente.
- L'**Indagine Clinica** permette di raccogliere dati fondamentali anche se necessita di un investimento di tempo e di risorse, con incertezza dei risultati.
- Per questo motivo la progettazione, la pianificazione, il monitoraggio dell'Indagine Clinica, ma anche l'analisi dei dati e la loro pubblicazione, devono seguire **un approccio metodologico e scientifico** rigorosi.
- Il nuovo **Regolamento Europeo MDR** permette un controllo accurato delle Indagini Cliniche a difesa dei diritti del **Paziente**, ma al tempo stesso rende uniforme le pratiche di approvazione e di condivisione delle informazioni tra gli Stati Membri, a vantaggio dei Fabbricanti. Rimane l'incognita dei tempi dei Comitati Etici.