



LA SPERIMENTAZIONE CLINICA  
DEI DISPOSITIVI MEDICI  
NEI NUOVI REGOLAMENTI EUROPEI.



**SIFEIT**  
Società Italiana per Studi di Economia ed Etica sul Farmaco e  
sugli Interventi Terapeutici

OPPORTUNITÀ E ELEMENTI DI CRITICITÀ

ROMA, 5 GIUGNO 2019  
UNAHOTELS DECÒ ROMA

CON IL PATROCINIO DI



**CONFINDUSTRIA**  
Dispositivi Medici

# **Metodologia degli Studi clinici sui dispositivi medici: l'esperienza del CE Sapienza**

[annarita.vestri@uniroma1.it](mailto:annarita.vestri@uniroma1.it)

## Dispositivo classe IIa

### Indagine clinica pre-market studio monocentrico

Lo scopo dello studio è di valutare l'effetto, in aggiunta al trattamento standard, di una nuova formulazione del dispositivo.

Trattandosi di un dispositivo medico privo di marcatura CE e di una indagine clinica pre-market promossa dal fabbricante del dispositivo stesso ai fini della marcatura CE, sarà necessario notificare lo studio al Ministero della Salute per relativa valutazione.

Studio di fattibilità first in man, prospettico, monocentrico, con un singolo braccio di pazienti, con finalità registrativa ai fini della marcatura CE.

È descritto l'outcome, criteri inclusione/esclusione.

È presente un calcolo formale del campione basato su differenza media prima-dopo trattamento.

Piano di analisi statistica: molto sintetico e generico.

Sarebbe stato opportuno disegnare lo studio con metodi più idonei alla fase first in man a tutela della sicurezza del paziente.

## Dispositivo Medico sterile monouso di classe III

Il Dispositivo Medico attualmente non ha ancora ottenuto la marcatura CE

Disegno di studio: aperto non controllato

Studio monocentrico

Tipo di pazienti e numerosità: saranno considerati 65 pazienti affetti da patologia in studio

Obiettivo primario dello studio: miglioramento dello score totale del questionario patologia specifico

**Endpoint primario**: Riduzione di almeno 20 punti dello score totale del questionario specifico rilevato al basale, punteggio da considerarsi pari ad un minimo miglioramento clinico

Piano di analisi statistica : uso di modelli GLMM.

La distribuzione degli eventi avversi sarà descritta in funzione della severità e del giudizio dello sperimentatore sulla correlazione al trattamento.

Nessun calcolo formale del campione

nota: lo studio prevede 4 periodi di trattamento e due visite di follow-up

## Studio comparativo tra due dispositivi di classe I

Tipologia dello studio: osservazionale-retrospettivo

Dispositivi con utilizzo molto diffuso ma le conoscenze in termini di complicanze a medio e lungo termine non sono ben note.

Non descritta la scelta dell'uso dei due dispositivi.

Studio retrospettivo su banca dati prospettica, verranno analizzati tutti i 69 casi presenti nel database.

Obiettivi: valutare la prevalenza del riassorbimento dei due dispositivi

Studiare radiograficamente le modalità di insorgenza di tale fenomeno

Analizzare la rilevanza clinica e i tasso di fallimento

Sono descritti i criteri inclusione/esclusione.

L'ipotesi nulla è che il tasso di riassorbimento è un fenomeno molto frequente.

Nessun calcolo formale, lo studio prevede molteplici misure ripetute.

Analisi statistica di media complessità (GLM, logistica, ROC) ma non del tutto appropriata.



## Dispositivo medico di classe III con farmaco

Lo studio si limita all'osservazione del solo dispositivo

Registro osservazionale prospettico a livello europeo con lo scopo di raccogliere dati clinici che permettano la valutazione delle modalità terapeutiche e dei risultati clinici della procedura eseguita con tale dispositivo in «real life».

L'obiettivo principale di questo progetto di ricerca è quello di comprendere meglio l'applicazione clinica tramite la raccolta prospettica di dati sulle modalità del trattamento al fine di poter determinare a quale stadio della malattia si stia effettuando il trattamento.

Obiettivi secondari dello studio sono quelli di valutare gli esiti del trattamento in esame in termini di sicurezza ed efficacia e di esplorarne i coefficienti predittivi di risposta.

## Tipologia di pazienti

Lo studio raccoglierà dati prospettici su pazienti affetti dalla patologia in esame che vengono trattati con XXXX tramite l'utilizzo del dispositivo come parte integrante della loro terapia standard. La partecipazione del paziente al registro non inciderà in alcun modo sul piano di trattamento o sulla qualità dello stesso.

L'ospedale viene selezionato solo se ha effettuato un numero di trattamenti  $\geq 40$

Lo studio non ha durata fissa terminerà a discrezione del comitato scientifico e solo quando si saranno raccolti dati sufficienti per poter fare delle dichiarazioni scientifiche rilevanti, si presume che il registro sarà operativo per almeno quattro anni.

As the registry aims to observe and collect the largest possible number of real-life applications of XXXX, the number of 500 patients was not statistically calculated but was defined as a sufficiently large sample size achievable with the resources at hand.

The Steering Committee will decide on required subgroups, multivariate analysis and the exact statistical analysis plan following the first preliminary data analysis, which will be performed after collection of full datasets for 50 patients.

An interim report after the enrolment of 250 patients will address safety and toxicity outcomes.

A final report will be submitted after the enrolment of 500 patients or at the end of the planned duration of the registry drawing conclusions based on the outcomes of statistical analysis.

## **Dispositivo medico di classe III con farmaco**

L'obiettivo principale di questo studio è quello di valutare ulteriormente la sicurezza della procedura di 1 mese in soggetti ad alto rischio di evento.

Numero previsto di soggetti Circa 800 soggetti provenienti da circa 50 centri in tutto il mondo. La registrazione dei soggetti è limitata a 75 per centro.

### Disegno dello studio clinico

Uno studio prospettico, singolo braccio, multicentrico, in aperto, non randomizzato, per valutare la sicurezza della procedura di 1 mese in soggetti ad alto rischio di evento sottoposti a trattamento.

Endpoint primario Net Adverse Clinical Endpoint (NACE, tasso composito di decesso per tutte le cause, tutti gli infarti miocardici).

## Giustificazione della dimensione del campione dell'analisi primaria

Studio di non inferiorità rispetto al controllo storico, calcolo formale con adeguato margine, adeguata potenza statistica, analisi stratificata con il propensity score.

## Piano di analisi statistica adeguato

Documentazione completa schede tecniche, manuale d'uso, marchi CE, polizza assicurativa

## Dispositivo medico di classe IIb

### Design

This is a prospective, multi-center, single-arm, non-interventional and open-label registry

### Purpose

The purpose of the registry is to document the long-term safety and effectiveness of procedure in a real world patient population with disease and gathering data for other diseases, such as diabetes mellitus type 2, renal insufficiency, etc.

### Medical device

The devices used in the registry are CE marked and commercially available in all participating countries.

## Objectives and endpoints

This registry will prospectively collect data on patients that receive procedure and treatment will be applied according to the 'Intended Use' in the Instructions for use.

The treatment will be performed according to routine hospital practice and no additional tests are required specific to the registry.

This registry will serve as a tool to collect clinical data in order to expand the knowledge base of safety, effectiveness and functionality of the device in a real world patient population.

## Subject population

The Registry will consecutively enroll a maximum of 3000 patients who undergo the procedure, from over 200 sites worldwide.

The Registry will collect data for up to 9 years (2012 to 2021). This includes 6 years of enrollment and up to 3 years of follow-up. No exclusion criteria are being used in this registry.

## Monitoring

Aim is to monitor 100% of Patient Informed Consent (or Data Release Form) and to perform Source Data Verification of minimally 10% of patient data.



## Ethics

This registry will be conducted in numerous centers spread over countries world-wide. Ethical Committee requirements vary from center to center. This is especially applicable for studies with an observational design such as this registry.

Some Ethics Committees will require a full submission of the study documentation and will inform the investigator in writing that there are no objections to start the registry after a review according to their procedures (scenario A). Other Ethics Committee might only require to be notified about the planned conduct this registry (scenario B), while some centers do not require Ethics Committee involvement to start the registry (scenario C). It is the responsibility of the investigator to confirm the approval requirements of the hospital and local regulations for this registry with his/her Ethics Committee prior to start of this registry. As a minimum, the Company strongly recommends notifying the local Ethics Committee about the conduct of this registry.

## DATA ANALYSIS AND REPORTING

This is a registry that does not have a statistically powered hypothesis.

There will be no sample size calculations since the registry is not hypothesis-driven.

The minimum number of enrolled patients is pre-defined and all the results will be summarized in a descriptive manner.

In principle, all analyses will be performed on all patients who passed the point of enrollment, as according to the Intention-To-Treat (ITT) principle, provided consent/data release was obtained from the patient.

### Analysis of clinical data

Descriptive statistics of outcomes and categorical variables will be defined in statistical analysis plans and/or data extraction protocols. The registry will be conducted in a way to minimize the incidence of missing data and all patients with assessable data will be accounted for. Statistical analyses will be performed using widely accepted and validated statistical or graphical software. Besides an final analysis, interim analyses may be done for the purpose of presentations and publications.

## Dispositivo classe III

A multi-national, multi-centre, two-phase, prospective, clinical surveillance study.

In the first phase approximately 16 study participants will be recruited at each of the pilot, participating centres, with one or two participating surgeon(s) at each centre until a recruitment of 50 participants is met.

An equal distribution of recruitment will be sought, however recruitment targets may be adjusted based on recruitment rate and the sponsor's discretion.

A 6-month evaluation period will be completed on the 50 study participants.

Once the 6-month evaluation period is completed, for all study participants, the second phase will commence.

Phase 2 will involve further recruitment of up to 170 study participants at each of the Phase 1 participating centres (inclusive of the Phase 1 study participants recruited at each participating centre).

Also, up to five additional Phase 2 participating centres may join the study.

Each of the additional Phase 2 participating centres will be able to recruit up to 75 study participants until a cumulative total of 550 study participants have been recruited during Phase 1 and Phase 2.

Study participant recruitment will cease when a cohort of 550 replacements, using the device, have been implanted.

The **primary outcome** of this study is to determine the survivorship of the device over a 10-year period.

Survivorship data will be reviewed at the three additional review points prior to the final 10-year point: 3, 5 and 7 years.

The data reported at these four timepoints will be compared to the acceptable compliant survival rates: less than 3% revised at 3 years, 5% at 5 years, 7% at 7 years and 10% at 10 years.

## STUDY END-POINTS

Definitive end points in this study are:

- Completion of 10 year follow-up
- Revision of implant
- Patient withdrawal
- Medical withdrawal
- Lost to follow-up
- Death

Nota: In Appendice 3 riportano due sottostudi, in uno sottostudio è presente il calcolo formale di non inferiorità ma senza piano statistico; nell'altro sottostudio viene dichiarato solo il numero dei pazienti.

## **Not listed in Annex II – Other In Vitro Diagnostic Medical Device**

### Disegno dello studio

Studio osservazionale prospettico disegnato al fine di validare il test su un'ampia casistica di 467 pazienti italiani.

### Obiettivi dello studio

Testare sensibilità, specificità, accuratezza diagnostica e valore predittivo negativo e positivo del test in una popolazione target di 467 pazienti.

Il Test in studio è un test qualitativo in vitro che ha ottenuto la marcatura CE, che si basa sulla metodica di real-time PCR per l'analisi di una delezione nel DNA mitocondriale in pazienti con indicazione alla biopsia.

Il test è stato recentemente sviluppato, certificato e messo sul mercato americano per lo screening di marcatori plasmatici in grado di identificare, in pazienti con forte sospetto clinico, l'eventuale natura oncologica della problematica.

### **Dimensione campionaria ed analisi statistica**

Lo studio è dimensionato formalmente sulla base dell'obiettivo primario, è prevista una analisi ad interim al fine di interrompere lo studio se l'accuratezza risulti inferiore a quella stimata.

Piano statistico adeguato



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!**