Direttiva 47/2007 e prodotti innovativi: criticità e soluzioni

Forum "Sanità Futura"
Cernobbio, 18 marzo 2008

Aspetti innovativi nel settore dei dispositivi medici - 1

- Accelerazione nell'introduzione di nuove tecnologie
- Accentuazione nel numero e criticità dei prodotti con profili di **convergenza** con tecnologie afferenti tradizionalmente ad ambiti (anche normativi) diversi:
  - scienze dei materiali
  - biotecnologie
  - IT
  - farmacologia
  - ...

Aspetti innovativi nel settore dei dispositivi medici - 2

- Principali ambiti di applicazione dei nuovi prodotti:
  - Diagnostica
  - Terapia
  - Riabilitazione
  - **Teragnostica**

Regolamentazione dei prodotti innovativi

QUESITI:

1- Applicabilità delle direttive sui dispositivi medici (= m.d.) ai nuovi prodotti

2- Adeguatezza della normativa previgente alla dir 47/2007

3- La direttiva 47/2007 e i prodotti innovativi

Regoolamentazione dei prodotti innovativi

QUESITI:

1- Applicabilità delle direttive sui dispositivi medici (= m.d.) ai nuovi prodotti

2- Adeguatezza della normativa previgente alla dir 47/2007

3- La direttiva 47/2007 e i prodotti innovativi

Applicabilità delle direttive sui MD

A. Il prodotto innovativo deve esplicare la sua azione principale con modalità compatibile con quelle previste nella definizione di m.d. contenuta nella dir. 93/42

B. Il prodotto può contenere sostanze o materiali che svolgano un'azione ancillare con meccanismo diverso, fatte **salve le esclusioni esplicite**:

- organi, tessuti, cellule e derivato di origine umana (ad eccezione dei derivati del sangue o del plasma)
- componenti di origine animale, se non resi non vitali

Applicabilità delle direttive sui MD

A- Prodotti ad azione principale compatibile:

- pacemakers e ICD
- neurostimolatori impiantabili
- organi artificiali
- protesi esterne elettro/meccaniche
- strumentario per chirurgia robotica
- apparecchi impiantabili per telemedicina
- abbigliamento contenente "smart materials"
- ...

Applicabilità delle direttive sui MD

B- Prodotti combinati

Già regolamentati:

- MD + derivato animale reso non vitale (a)
- MD + sostanza medicinale (m)
- MD + derivato sangue o plasma (s/p)

Prodotti combinati: MD+a

- Quale normativa?
  - direttiva 93/42
  - direttiva 2003/32 (BSE/TSE)

In Italia:

D lgs. 46/1997

D Lgs 2005/67

Applicabilità delle direttive sui MD

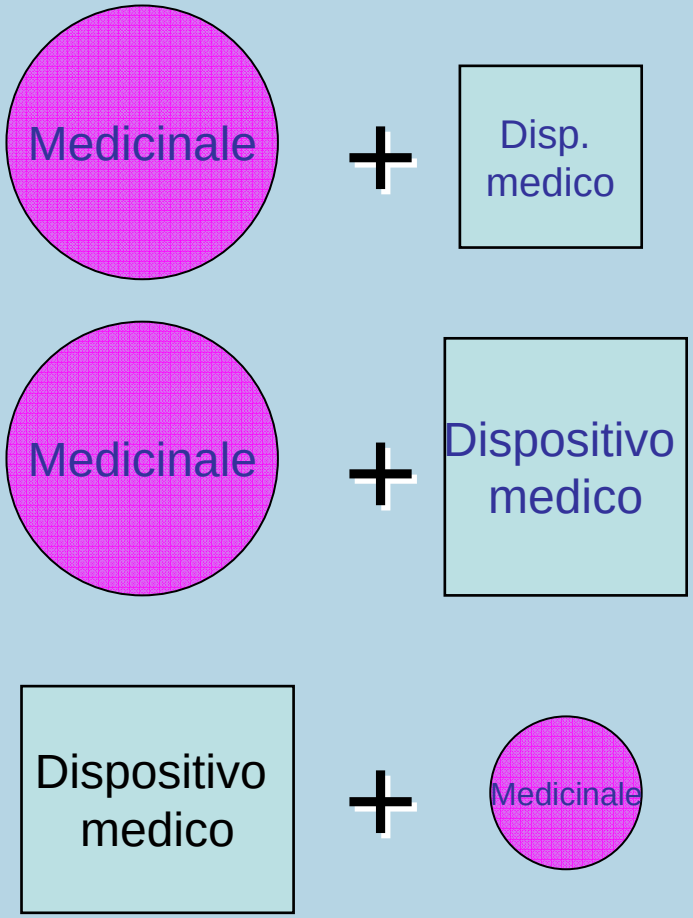
- Prodotti combinati già regolamentati:
  - MD + derivato animale reso non vitale (a)
  - MD + sostanza medicinale (m)*
  - MD + derivato sangue o plasma (s/p)

**** non presi in esame i sistemi terapeutici con il contestuale uso di un m.d. esterno e di un medicinale introdotto nel corpo e da attivare)***

Prodotti combinati MD+m
Quale normativa?

- Nazionale
  - D. L.vo 46/1997 (md)
  - DD. L.vi 219/2006 e 274/2007 (m)
- Comunitaria
  - Direttiva 93/42/CEE (md) giugno 1993
  - Direttiva 2001/83/CE (m) novembre 2001
  - Direttiva 2004/27/CE (m) marzo 2004

Applicabilità delle direttive sui MD



Art.2 c. 1 d lgs 46/1997:

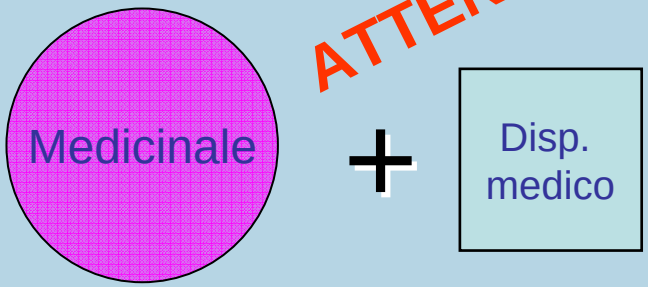
md e m integralmente uniti:
d. l.vo 219/2006 (m)

md destinato a somministrazione di medicinali (separato, anche se eventualmente nella stessa confezione di vendita): d. l.vo 46/1997 (md) + d. l.vo 219/2006 (m)

Art.2 c. 2 d lgs 46/1997:
md comprendente medicinale con azione **accessoria**: d. l.vo 46/1997 (md)

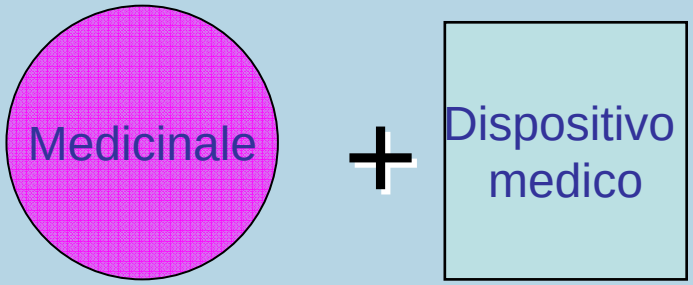
Applicabilità delle direttive sui MD

ATTENZIONE

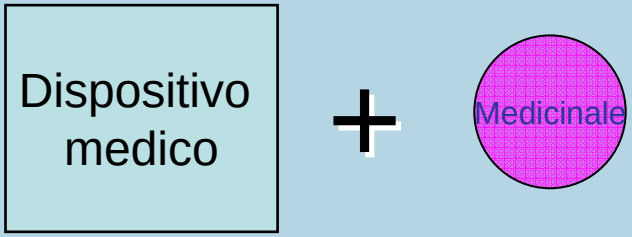


Art.2 c. 1 d lgs 46/1997:

md e m integralmente uniti:
d. l.vo 219/2006 (m)



md destinato a somministrazione di medicinali (separato, anche se eventualmente nella stessa confezione di vendita): d. l.vo 46/1997 (md) + d. l.vo 219/2006 (m)



Art.2 c. 2 d lgs 46/1997:
dm comprendente medicinale con azione **accessoria**: d. l.vo 46/1997 (md)

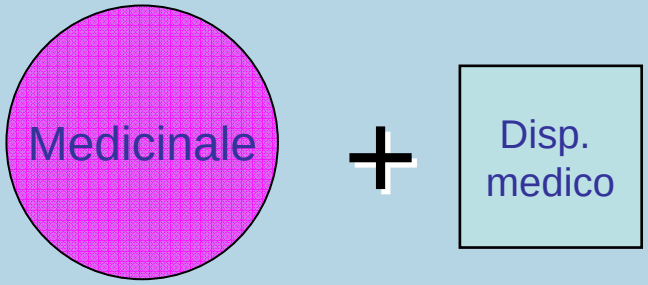
D.L.vo 46/97 – Art. 2

M + md

- Esempi:
  - siringhe preriempite
  - spray o nebulizzatori per aerosol
- Conseguenza -> non applicazione **completa** dell disciplina sui md:
  - Dispositivo medico non marcato
  - **Non vi è obbligo** di consultazione di AC o ON in merito al rispetto dei requisiti essenziali nei MD

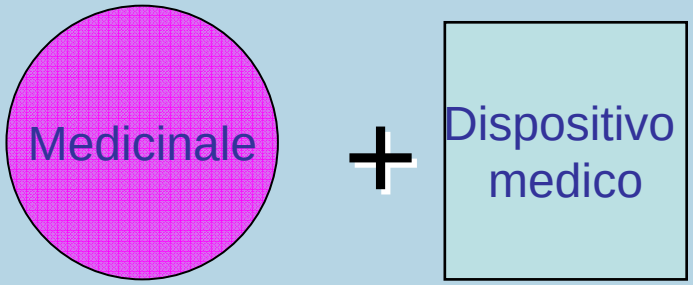
v. MEDDEV 2.1/3 rev. 2 sezione C

D.L.vo 46/97 – Art. 2

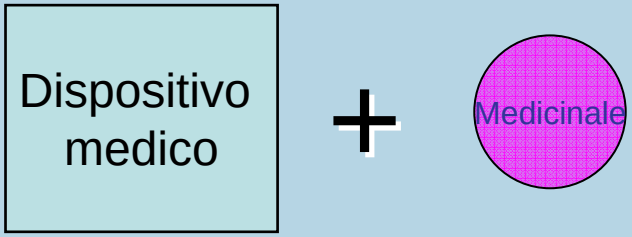


Art.2 c. 1 d lgs 46/1997:

md e m integralmente uniti:
d. l.vo 219/2006 (m)

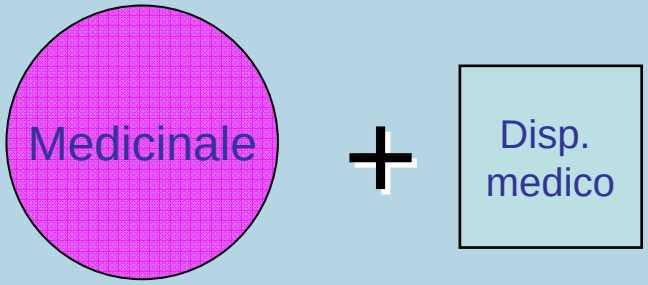


md destinato a somministrazione di medicinali (**separato, anche se eventualmente nella stessa confezione di vendita)**: d. l.vo 46/1997 (dm) + d. l.vo 219/2006 (m)



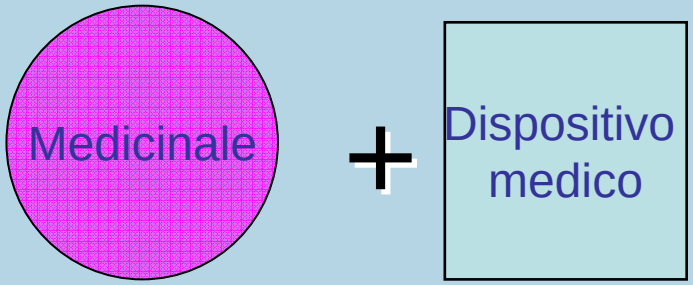
Art.2 c. 2 d lgs 46/1997:
md comprendente medicinale con azione **accessoria**: d. l.vo 46/1997 (md)

D.L.vo 46/97 – Art. 2

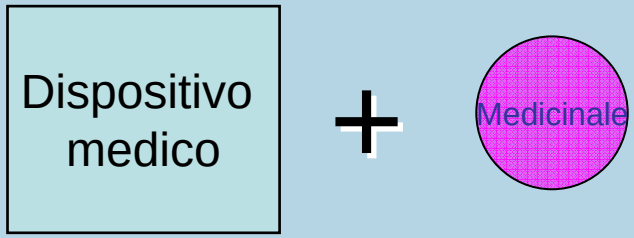


Art.2 c. 1 d lgs 46/1997:

md e m integralmente uniti:
d. l.vo 219/2006 (m)



md destinato a somministrazione di medicinali (separato, anche se eventualmente nella stessa confezione di vendita): d. l.vo 46/1997 (dm) + d. l.vo 219/2006 (m)



Art.2 c. 2 d lgs 46/1997:
md comprendente medicinale con azione **accessoria**: d. l.vo 46/1997 (md)

D.L.vo 46/97 – Art. 2

- **MD + m**

Conseguenze:

- consultazione **obbligatoria**, da parte dell'ON, di un'autorità competente in materia di prodotti medicinali (utilità, qualità e sicurezza)

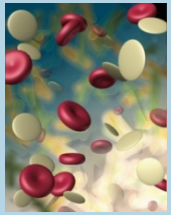
v. MEDDEV 2.1/3 rev. 2 sezione B

Applicabilità delle direttive sui MD

- Prodotti combinati già regolamentati:
  - MD + derivato animale reso non vitale (a)
  - MD + sostanza medicinale (m)
  - MD + derivato sangue o plasma (s/p)

Prodotto combinato DM + S/P
(art. 2 c. 2 *bis* d lgs 46/1997)

Dispositivo medico



- **MD+ S/P**

Conseguenze:

- consultazione obbligatoria dell' EMEA (qualità e sicurezza) da parte dell'ON

Nuovi prodotti combinati

- MD + tessuti e cellule umani vitali diversi da quelli di sangue e plasma
- MD + prodotti di ingegneria tissutale
- MD + derivati umani non vitali
- MD + derivati animali vitali

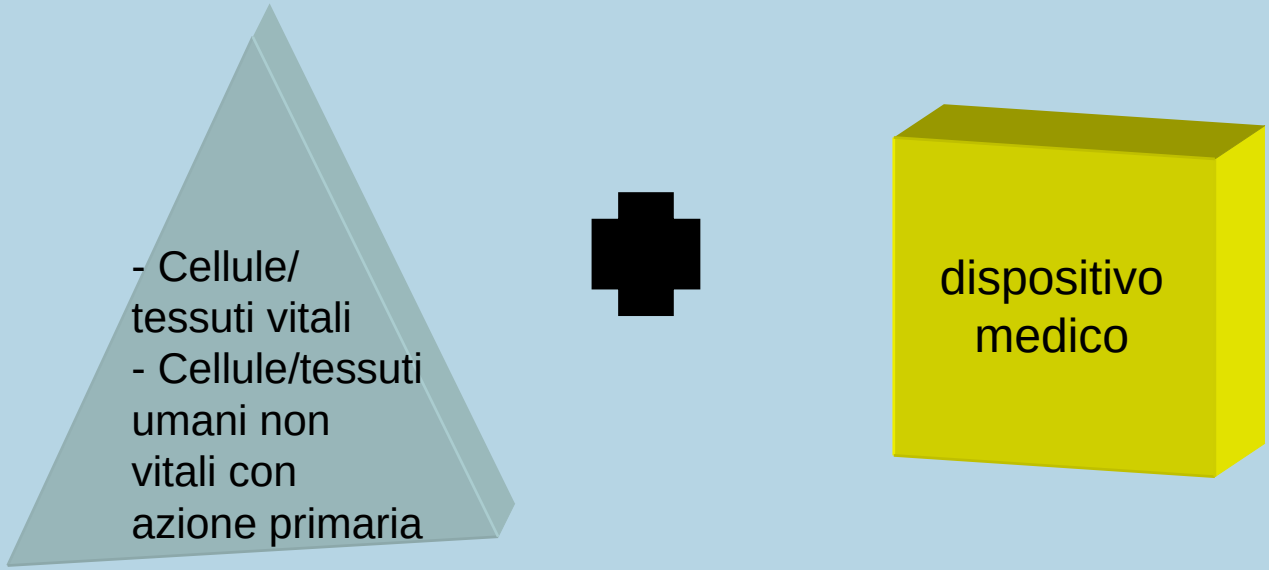
NORMATIVA ATTUALE

SU DM NON APPLICABILE

Prodotti combinati esclusi dall'applicabilità della normativa sui md

- Possibili soluzioni regolatorie:
  1. applicare **altri sistemi normativi** (m) o creare nuove normative specifiche per alcuni prodotti:
     - MD + tessuti e cellule umani vitali diversi da quelli di sangue e plasma
     - MD + prodotti di ingegneria tissutale (regolamento 1394/07)
     - MD + derivati animali vitali
     - MD + derivati umani non vitali con funzione principale nel prodotto
  2. **modificare le normative** esistenti in materia di md con ulteriori previsioni
     1. MD + derivati umani non vitali con funzione ancillare prodotto (normativa md?)

Collocazione dei prodotti per terapia avanzata combinata

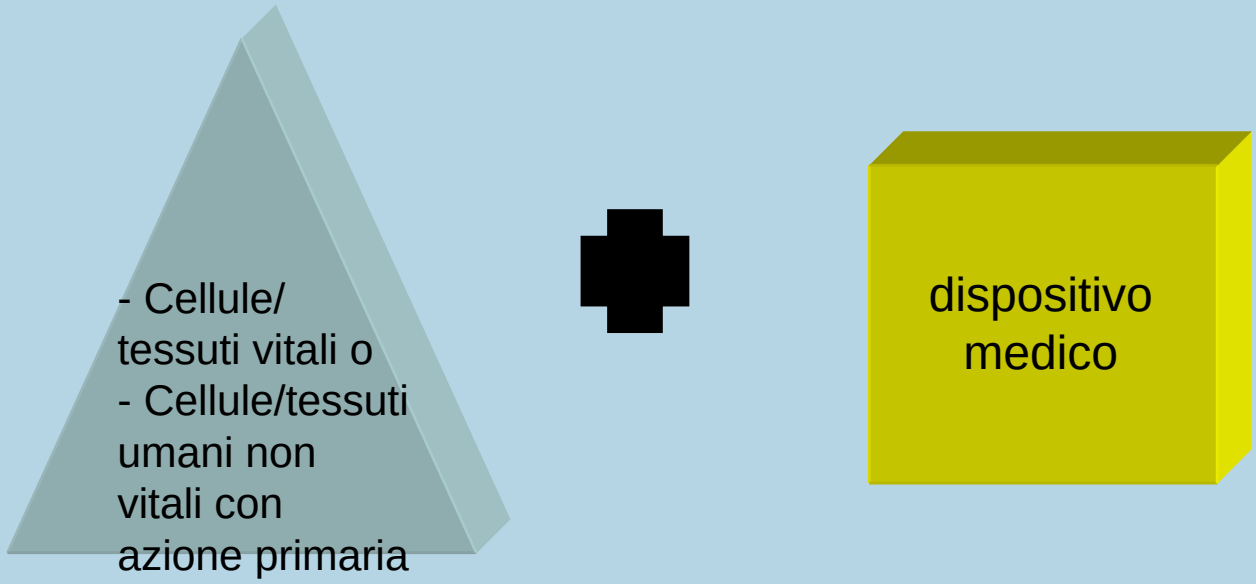


SOLUZIONE CHE TENGA CONTO DEL CRITERIO DELL'ANCILLARITA'?

REGOLAMENTO (CE) n. 1394/2007
Definizione (art. 2, c. 1, lett. *d*)

- Per "medicinali per terapie avanzate combinate" si intendono medicinali per terapie avanzate che soddisfano le seguenti condizioni:
  - essi devono contenere, come parte integrante del prodotto, uno o più dispositivi medici ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 2, lettera a) della direttiva 93/42/CEE o uno o più dispositivi medici impiantabili attivi ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 2, lettera c), della direttiva 90/385/CEE, e
  - la loro parte cellulare o tessutale deve contenere cellule o tessuti vitali; o
  - la loro parte cellulare o tessutale che contiene cellule o tessuti non vitali deve essere capace di agire sul corpo umano in un modo che possa considerarsi primario rispetto a quello dei dispositivi

Collocazione dei prodotti per terapia avanzata combinata



SOLUZIONE CHE TENGA CONTO DEL CRITERIO DELL'ANCILLARITA'?

SOLO PER CELLULE/TESSUTI NON VITALI?

Regolamento (CE) n. 1394/2007
Art. 2 c. 2

- Qualora un prodotto contenga cellule o tessuti vitali, l'azione farmacologica, immunologica o metabolica di tali cellule o tessuti è considerata come modo d'azione principale del prodotto.

Considerazioni in merito alla collocazione regolatoria dei prodotti combinati contenenti cellule/tessuti vitali

- Principio di precauzione: nuovo approccio *vs* regime autorizzatorio
- Dubbi su meccanismo d'azione della componente vitale
  (fisico o immunologico/ metabolico/farmacologico?): citochine, fattori di crescita etc.
- Dubbi sulla possibilità che l'azione della componente vitale sia mai considerabile "ancillare"
- Eterogeneità della componente vitale

Aspetti specifici dei dispositivi medici nel medicinali per terapie avanzate combinate

- DM che formi parte di un medicinale per terapia avanzata combinata deve soddisfare i requisiti essenziali di cui all'allegato I della direttiva 93/42/CEE.
- DM impiantabile attivo che formi parte di un medicinale per terapia avanzata combinata deve soddisfare i requisiti essenziali di cui all'allegato 1 della direttiva 90/385/CEE.

Prescrizioni specifiche per i medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi

- Oltre alle prescrizioni di cui all'articolo 6, paragrafo 1 del regolamento (CE) n. 726/2004, le domande di autorizzazione per medicinali per terapie avanzate **contenenti dispositivi medici**, biomateriali, supporti o matrici sono corredate di una **descrizione** delle caratteristiche fisiche e dell'efficacia del prodotto e di una descrizione dei **metodi di progettazione** del prodotto, conformemente all'allegato I della direttiva 2001/83/CE.

Procedura di valutazione (art. 9)

- EMEA effettua "la valutazione finale del prodotto nel suo complesso"
- Domanda deve comprendere prove della conformità dei DM ai requisiti essenziali
- Domanda deve comprendere, se disponibili, i risultati della valutazione del DM (o dell'impiantabile attivo)
- Agenzia riconosce i risultati di tale valutazione

Procedura di valutazione (art. 9)

- EMEA **può chiedere a ON** interessato informazioni sulla sua valutazione (risposta entro 1 mese)
- Se domanda NON comprende risultati della valutazione EMEA **PUO'** chiedere a un ON individuato d'intesa con il richiedente un parere sulla conformità del DM a meno che il Comitato per le terapie avanzate (CAT, ex art. 20 e segg.) **decida che ciò non è necessario,** consigliata in tal senso dai suoi **esperti in materia di DM** (almeno 2 + 2 dei supplenti)

Regolamentazione dei prodotti innovativi

QUESITI:

1- Applicabilità delle direttive sui dispositivi medici (= m.d.) ai nuovi prodotti

2- Adeguatezza della normativa previgente alla dir 47/2007

3- La direttiva 47/2007 e i prodotti innovativi

Adeguatezza della normativa attuale

- Nuovo Approccio (direttive di prodotto):
  - Requisiti essenziali per sicurezza ed efficacia
  - Regole di classificazione
  - Procedure per la valutazione (comprese le indagini clinica) e la marcatura CE
  - Norme tecniche (applicazione volontaria)
  - Monitoraggio post-marketing

Requisiti essenziali - *1*
(art. 4 allegato I d. lgs. 46/1997)

- ***Generali***
- ***Relativi a progettazione e costruzione***

Requisiti essenziali - *2*
(art. 4 e allegato I d. lgs. 46/1997)

- Generali:
  - l'utilizzo non deve compromettere lo stato clinico e sicurezza dei pazienti, la sicurezza e la salute degli utilizzatori e di terzi
  - eventuali rischi devono essere di livello accettabile, tenendo conto del beneficio apportato al paziente, e compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza

Requisiti essenziali - 3
(art. 4 e allegato I d. lgs. 46/1997)

- Generali (cont.):
  - le soluzioni per la riduzione dei rischi adottate dal fabbricante devono attenersi al rispetto della sicurezza, tenendo conto del progresso tecnologico
  - le soluzioni, nell'ordine, devono tendere a:
    - eliminare o ridurre i rischi nella misura del possibile
    - adottare misure di protezione per rischi che non possono essere eliminati
    - informare gli utilizzatori dei rischi residui

Requisiti essenziali – *4*
(art. 4 e allegato I d. lgs. 46/1997)

- Generali (cont.):
  - I dispositivi devono fornire le prestazioni loro assegnate (esse debbono rientrare tra quelle previste dalla definizione di DM)
  - Le caratteristiche di sicurezza e le prestazioni non devono alterarsi durante la vita del dispositivo indicata dal fabbricante
  - Le caratteristiche non devono alterarsi durante conservazione e trasporto effettuate secondo le istruzioni del fabbricante

Requisiti essenziali - *5*
(art. 4 e allegato I d. lgs. 46/1997)

- ***Generali***

- ***Relativi a progettazione e costruzione***

Requisiti essenziali - *6*
(art. 4 e allegato I d. lgs. 46/1997)

- **Requisiti relativi a progettazione e costruzione:**
  - **tossicità**
  - **infezioni**
  - **meccanici e termici**
  - **dm connessi o dotati di fonte di energia**
  - **dm destinati a somministrare energia o sostanze**
  - **informazioni fornite dal fabbricante**
  - **dm emittenti radiazioni ionizzanti**
  - **rischi connessi all'ambiente di utilizzo**
  - **DM con funzioni di misura**

I REQUISITI ESSENZIALI PREVISTI DALLA NORMATIVA VIGENTE SONO ADEGUATI E SUFFICIENTI PER VALUTARE I NUOVI PRODOTTI?

Classificazione dei dispositivi medici

- Spetta al fabbricante attribuire la classe al proprio dispositivo sulla base delle **regole e dei criteri descritti nell'allegato IX.**

- Il concetto di classificazione si basa sul **potenziale rischio** in relazione all'uso inteso dal fabbricante per il dispositivo.

Le regole attuali sono adeguate e comprensive dei potenziali rischi presentati dai nuovi prodotti?

Le classi dei dispositivi medici

Classe I. Dispositivi meno critici, quali la gran parte di quelli non attivi e non invasivi.

Classe Is dispositivi di classe I forniti allo stato sterile

Classe Im dispositivi di classe I che svolgono una funzione di misura.

Classe IIa. Dispositivi a rischio medio, quali alcuni dispositivi non attivi (invasivi e non) e dispositivi attivi che interagiscono con il corpo in maniera non pericolosa.

Classe IIb. Dispositivi a rischio medio/alto, quali alcuni dispositivi non attivi (specie invasivi) e la maggior parte dei dm che interagiscono con il corpo.

Classe III. Dispositivi ad alto rischio, quali gran parte dei dispositivi impiantabili, quelli contenenti farmaci o derivati animali ed alcuni dispositivi che interagiscono sulle funzioni di organi vitali.

NB I dispositivi impiantabili attivi, gruppo omogeneo non suddiviso in classi, sono regolati dal D. Lgs 507/92 che ha individuato per essi procedure uniche di valutazione di conformità e di marcatura CE. Tali procedure sono equiparabili a quelle previste per i dispositivi medici di classe III.

Classificazione dei dispositivi medici.

I criteri e le regole di classificazione dipendono :

- dalla durata del contatto del dispositivo con il paziente (temporanea, breve termine, lungo termine)
- dalla invasività (dispositivi non invasivi, invasivi negli orifizi del corpo, invasivi chirurgici, impiantabili);
- dal tipo di funzionamento (dispositivo non attivo, dispositivo attivo terapeutico, dispositivo attivo diagnostico);
- dalla anatomia su cui incide il dispositivo (in particolare sistema circolatorio centrale e sistema nervoso centrale).

La sezione 1 dell'allegato IX riporta tutte le definizioni dei termini utilizzati per la classificazione.

La sezione 2 riporta le regole generali per la applicazione della classificazione; tra l'altro, viene ribadito che l'applicazione delle regole deve basarsi sulla destinazione dei dispositivi.

La sezione 3 riporta le regole specifiche di classificazione.

Nanotecnologia e md

- Materiali che sono nella "nanoscala"
  (convenzionalemente >1≥100 nm in almeno una dimensione spaziale)
- Nanoparticelle libere o legate
- Comportamento fisico, chimico e biologico delle nanoparticelle libere ≠materiali tradizionali*
- Interessanti e favorevoli prospettive sul piano delle possibilità diagnostiche e terapeutiche

** parere Scientific Committee on Emerging and Newly identified Health Risks (SCENIHR)*

Tipologie di md con nanoparticelle

- Strumenti chirurgici
- Materiali "smart"
- Impianti con nanomateriali di copertura
- Nanomateriali per sostituzione ossea
- Biosensori
- Prodotti per termoterapia, biodegradabili
- Nanosensori
- Sistemi per il controllo motorio in scala "nano"

WG N&T della Commissione EU -1

- Conclusioni 7/2007 sull'adeguatezza della normativa attuale in relazione alle nanotecnologie applicate ai m.d.:
  - **non necessario** adattamento dei **requisiti essenziali** (sufficienti quelli generali e, tra quelli relativi a progettazione e costruzione, rilevanti quelli ai punti 7.1, 7.2, 7.5, 9.2)
  - necessità che la **gestione dei rischi** dedichi particolare spazio alle caratteristiche fisico-chimiche, tossicologiche e tossico-cinetiche delle particelle **libere**. Per le particelle legate vi è il rischio di rilasci indesiderati, ma ciò non differisce da quanto accade con gli impianti tradizionali, quali le protesi d'anca.

WG N&T della Commissione EU - 2

- Conclusioni (cont.):
  - opportunità di introdurre una specifica **regola di classificazione** che porti in classe III tutti i prodotti a rischio (con esclusione, quuindi, di quelli conteneneti naoparticelle legate)
  - necessità di condurre una **sorveglianza attiva post-marketing** per i prodotti immessi sul mercato, sulla base di apposite linee guida, e di stabilire uno schema per report volontari per favorire lo scambio di esperienze e conoscenze tra gli *stakeholders*
  - dare mandato per realizzazione di **specifiche norme tecniche** e revisione di alcune (ad es EN ISO 10993 sulla valutazione biologica dei md)
  - applicazione limitata per gli IVD

Adeguatezza della normativa attuale

ALTRE TIPOLOGIE RILEVANTI DI PRODOTTI

- Software stand alone
- Dispositivi ad elevata tecnologia: interfaccia con l'utilizzatore (lingua e simboli su display e pulsanti, ergonomicità, trasmissioni a distanza di dati e privacy) anche in considerazione della diffuzione dei dispositivi per **home care**
- Materiali innovativi: tossicità, cancerogenicità, genotossicità (DEHP), utilizzo di medicinali con modalità e concentrazioni diverse da quelle utilizzate usualmente (ad es.., stents coronarici medicati)

ALTRI ASPETTI CORRELATI:

Conservazione della documentazione per prodotti impiantabili a lungo termine e adeguatezza della documentazione a dimostrare la valutazione dei rischi

Regolamentazione dei prodotti innovativi

QUESITI:

1- Applicabilità delle direttive sui dispositivi medici (= m.d.) ai nuovi prodotti

2- Adeguatezza della normativa previgente alla dir 47/2007

3- La direttiva 47/2007 e i prodotti innovativi

La direttiva 47/2007 e i prodotti innovativi

ALTRE TIPOLOGIE RILEVANTI DI PRODOTTI

- Software stand alone
- Dispositivi ad elevata tecnologia: interfaccia con l'utilizzatore (lingua e simboli su display e pulsanti, ergonomicità, trasmissioni a distanza di dati e privacy) anche in considerazione della diffuzione dei dispositivi per home care
- Materiali innovativi: tossicità, cancerogenicità, genotossicità (DEHP), utilizzo di medicinali con modalità e concentrazioni diverse da quelle utilizzate usualmente (ad es., stents coronarici medicati)

ALTRI ASPETTI CORRELATI:

Conservazione della documentazione per prodotti impiantabili a lungo termine e adeguatezza della documentazione a dimostrare la valutazione dei rischi

La direttiva 47/2007 e i prodotti innovativi

- SOFTWARE STAND ALONE
  - Inclusione nella definizione e collocazione in classe IIa
  - Nell'allegato I è aggiunto un r.e. specifico:

    "**12.1bis Per i dispositivi che incorporano un software o costituiscono in sé un software medico, il software è convalidato secondo lo stato dell'arte, tenendo conto dei principi del ciclo di vita dello sviluppo, della gestione dei rischi, della validazione e della verifica."**

Conseguenze:

necessità di chiara delimitazione dei casi in cui il software è dispositivo medico (es. RIS/PACS).

definizione di "modifica significativa" in questa tipologia di dispositivi e delle modalità di manutenzione

Necessità, per tutti i soggetti coinvolti, di acquisire **expertise su IT**

La direttiva 47/2007 e i prodotti innovativi

ALTRE TIPOLOGIE RILEVANTI DI PRODOTTI

- Software stand alone
- Dispositivi ad elevata tecnologia: interfaccia con l'utilizzatore (lingua e simboli su display e pulsanti, ergonomicità, trasmissioni a distanza di dati e privacy) anche in considerazione della diffuzione dei dispositivi per home care
- Materiali innovativi: tossicità, cancerogenicità, genotossicità (DEHP), utilizzo di medicinali con modalità e concentrazioni diverse da quelle utilizzate usualmente (ad es., stents coronarici medicati)

ALTRI ASPETTI CORRELATI:

Conservazione della documentazione per prodotti impiantabili a lungo termine e adeguatezza della documentazione a dimostrare la valutazione dei rischi

Direttiva 47/2007/CE – modifiche all'all. I della dir 93/42/CE

INTERFACCIA CON L'UTILIZZATORE: aggiunte al punto 1 e al 7.1

"Punto 1.

I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo che la loro utilizzazione, se avviene alle condizioni e per gli usi previsti, non comprometta lo stato clinico o la sicurezza dei pazienti, né la sicurezza e la salute degli utilizzatori ed eventualmente di terzi, fermo restando che gli eventuali rischi ***associati all'uso previsto*** debbono essere di livello accettabile in rapporto ai benefici apportati al paziente e compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza.

Ciò comporta:

- ***la riduzione, per quanto possibile, dei rischi di errore nell'utilizzazione determinato dalle caratteristiche ergonomiche del dispositivo e dall'ambiente in cui è previsto che il dispositivo sia usato (progettazione per la sicurezza del paziente), e***
- ***la considerazione del livello della conoscenza tecnica, dell'esperienza, dell'istruzione e della formazione nonché, a seconda dei casi, delle condizioni mediche e fisiche degli utilizzatori cui il dispositivo è destinato (progettazione per utilizzatori comuni, professionisti, disabili o altro)."***

Direttiva 47/2007/CE – modifiche all'all. I della dir 93/42/CE

" 7.1. I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo da garantire le caratteristiche e le prestazioni previste alla parte I "Requisiti generali".

Si dovrà considerare con particolare attenzione:

- la scelta dei materiali utilizzati, in particolare da un punto dell'infiammabilità;

- la compatibilità reciproca tra materiali utilizzati e tessuti, tenendo conto della destinazione del dispositivo.

– **se del caso, i risultati della ricerca biofisica o modellistica la cui validità sia stata precedentemente dimostrata.**"

La direttiva 47/2007 e i prodotti innovativi

ALTRE TIPOLOGIE RILEVANTI DI PRODOTTI

- Software stand alone
- Dispositivi ad elevata tecnologia: interfaccia con l'utilizzatore (lingua e simboli su display e pulsanti, ergonomicità, trasmissioni a distanza di dati e privacy) anche in considerazione della diffuzione dei dispositivi per home care
- Materiali innovativi: tossicità, cancerogenicità, genotossicità, utilizzo di medicinali con modalità e concentrazioni diverse da quelle utilizzate usualmente (ad es., stents coronarici medicati)

ALTRI ASPETTI CORRELATI:

Conservazione della documentazione per prodotti impiantabili a lungo termine e adeguatezza della documentazione a dimostrare la valutazione dei rischi

Direttiva 47/2007/CE – modifiche all'all. I della dir 93/42/CE

- 7.5. I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo tale da ridurre al minimo i rischi derivanti dalle sostanze che possono sfuggire dal dispositivo.

SOSTITUITO DA:

- "7.5. I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo tale da ridurre al minimo il rischio posto dalla fuoriuscita di sostanze dal dispositivo. **Un'attenzione particolare** è riservata alle sostanze **cancerogene**, **mutagene** o **tossiche per la riproduzione**, in conformità dell'allegato I della direttiva 67/548/CEE del Consiglio, del 27 giugno 1967, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose. (…)

Direttiva 47/2007/CE – modifiche all'all. I della dir 93/42/CE

- "7.5. (cont.)
  Se parti di un dispositivo (o il dispositivo stesso) destinati a somministrare e/o a sottrarre medicinali, liquidi corporei o altre sostanze dal corpo, o dispositivi destinati al trasporto e alla conservazione di tali fluidi corporei o sostanze **contengono ftalati classificati come cancerogeni, mutageni o tossici per la riproduzione**, della categoria 1 o 2, in conformità dell'allegato I della direttiva 67/548/EEC, deve essere apposta sui dispositivi stessi e/o sulla confezione unitaria o, se del caso, sulla confezione commerciale **un'etichetta che indichi che si tratta di un dispositivo contenente ftalati**.
  Se fra gli usi cui detti dispositivi sono destinati figurano il **trattamento bambini o donne incinte o che allattano**, il fabbricante fornisce, nella documentazione tecnica, una giustificazione specifica per l'uso di tali sostanze in rapporto al rispetto dei requisiti essenziali, in particolare del presente punto e), nelle istruzioni per l'uso, informazioni sui rischi residui per questi gruppi di pazienti e, se del caso, su misure di precauzione appropriate.

La direttiva 47/2007 e i prodotti innovativi

ALTRE TIPOLOGIE RILEVANTI DI PRODOTTI

- Software stand alone
- Dispositivi ad elevata tecnologia: interfaccia con l'utilizzatore (lingua e simboli su display e pulsanti, ergonomicità, trasmissioni a distanza di dati e privacy) anche in considerazione della diffuzione dei dispositivi per home care
- Materiali innovativi: tossicità, cancerogenicità, genotossicità (DEHP), utilizzo di medicinali con modalità e concentrazioni diverse da quelle utilizzate usualmente (ad es., stents coronarici medicati)

ALTRI ASPETTI CORRELATI:

Conservazione della documentazione per prodotti impiantabili a lungo termine e adeguatezza della documentazione a dimostrare la valutazione dei rischi

Direttiva 47/2007/CE – modifiche all'all. I della dir 93/42/CE

"7.4. SOSTITUITO INTEGRALMENTE

Quando un dispositivo incorpora come parte integrante una sostanza la quale, se utilizzata separatamente, può essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1 della direttiva 2001/83/CE e può avere effetti sul corpo umano con un'azione accessoria a quella del dispositivo, occorre verificare la qualità, la sicurezza e l'utilità della sostanza, applicando per analogia i metodi previsti dall'allegato I della direttiva 2001/83/CE.

Nel caso di sostanze di cui al primo comma, **l'organismo notificato, previa verifica dell'utilità** della sostanza come parte del dispositivo medico e **tenuto conto della destinazione d'uso** del dispositivo, chiede a una delle autorità competenti designate dagli Stati membri o all'Agenzia europea per i medicinali (EMEA), che opera in particolare attraverso il suo comitato in conformità del regolamento (CE) n. 726/2004, **un parere scientifico sulla qualità e sulla sicurezza della sostanza, ivi compreso il profilo clinico rischi/benefici relativo all'incorporazione** della sostanza nel dispositivo. Nell'esprimere il parere, l'autorità competente o l'EMEA tengono conto del processo di fabbricazione e dei dati relativi all'utilità dell'incorporazione della sostanza nel dispositivo come stabiliti dall'organismo notificato. (…)

Direttiva 47/2007/CE – modifiche all'all. I della dir 93/42/CE

7.4 (cont.) …

Le **modifiche apportate** a una sostanza accessoria incorporata in un dispositivo, in particolare quelle connesse al processo di fabbricazione, sono comunicate **all'organismo notificato, il quale consulta l'autorità per i medicinali competente** (cioè quella che ha partecipato alla consultazione iniziale), per confermare il mantenimento della qualità e della sicurezza della sostanza accessoria. L'autorità competente tiene conto dei dati relativi all'utilità dell'incorporazione della sostanza nel dispositivo come **stabiliti dall'organismo** notificato, al fine di assicurare che le modifiche non hanno alcuna ripercussione negativa sul profilo costi/benefici definito relativo all'inclusione della sostanza nel dispositivo medico.

Allorché la pertinente autorità medica competente (ossia quella che ha partecipato alla consultazione iniziale) ha avuto **informazioni sulla sostanza accessoria che potrebbe avere un impatto** sul profilo rischi/benefici definito relativo all'inclusione della sostanza nel dispositivo, fornisce all'organismo notificato un **parere in cui stabilisce se tale informazione abbia o meno un impatto sul profilo rischi/benefici** definito relativo all'aggiunta di tale sostanza nel dispositivo. L'organismo notificato tiene conto del parere scientifico aggiornato riconsiderando la propria valutazione della procedura di valutazione di conformità."

La direttiva 47/2007 e i prodotti innovativi

ALTRE TIPOLOGIE RILEVANTI DI PRODOTTI

- Software stand alone
- Dispositivi ad elevata tecnologia: interfaccia con l'utilizzatore (lingua e simboli su display e pulsanti, ergonomicità, trasmissioni a distanza di dati e privacy) anche in considerazione della diffuzione dei dispositivi per home care
- Materiali innovativi: tossicità, cancerogenicità, genotossicità (DEHP), utilizzo di medicinali con modalità e concentrazioni diverse da quelle utilizzate usualmente (stent)

ALTRI ASPETTI CORRELATI:

Conservazione della documentazione per prodotti impiantabili a lungo termine e adeguatezza della documentazione a dimostrare la valutazione dei rischi

Direttiva 47/2007/CE – modifiche agli allegati

- Vari punti nei diversi allegati aumentano e/o dettagliano il numero e tipo di documenti dimostrativi da inserire nel fascicolo tecnico
- Per quanto riguarda la durata di conservazione, il testo dei diversi allegati è così **modificato**:

  "Il fabbricante o il suo rappresentante autorizzato tiene a disposizione delle autorità nazionali, per un periodo di almeno cinque anni **e, nel caso dei dispositivi impiantabili, di almeno quindici anni dalla data di fabbricazione dell'ultimo prodotto:** ..."

Principali aree attualmente prive di regolamentazione comunitaria

- Prodotti combinati contenenti materiali di derivazione umana privi di cellule (diversi dai derivati ematici):

  "Sono esclusi dalla presente definizione i prodotti che contengono o consistono esclusivamente di cellule e/o tessuti umani o animali non vitali, che non contengono cellule o tessuti vitali e ***che non agiscono principalmente con azione farmacologica, immunologica, o metabolica****."* (art. 2, c.1 lett. *d)* Regol 1394/2007

- Prodotti combinati contenenti cellule umane non vitali con funzione non "primaria" rispetto a quella del DM

IMPEGNO DELLA COMMISSIONE EUROPEA A VALUTARE LA PROBLEMATICA E PREDISPORRE UN APPOSITO STRUMENTO REGOLATORIO