



## European Health Law & Technology / ELaTe

### *digital* Crash Course

“Trasferimento tecnologico, gestione, finanziamento  
dell’innovazione nell’industria biomedica”

Responsabilità, Prevenzione,  
Gestione del Rischio





UNIVERSITÀ  
DI PISA

With the support of the  
Erasmus+ Programme  
of the European Union



*Supponete che vi paia un'entità suprema e, nella vostra qualità di Presidente di questo Paese o di controllore del nostro sistema giuridico vi offra un dono, un qualcosa di valore, che renda la vita migliore, più godibile di quanto non è attualmente [...] Lo spirito maligno suggerisce che sarebbe in grado di offrire concretamente questo dono in cambio di una sola cosa ... le vite di mille giovani donne e uomini scelti a caso [...] Quando chiedo: 'Lo accettereste?', i miei studenti rispondono quasi unanimemente 'NO'. [...] Quindi chiedo, gentilmente, qual è la differenza tra questo dono e le automobili, che si prendono la vita di decine di migliaia di persone ogni anno*

G Calabresi, *Ideals, beliefs attitudes and the Law*, 1985, trad. It  
Il dono dello Spirito Maligno



26 May 2021: Regulation (EU) 2017/745 on Medical Devices

26 May 2022: Regulation (EU) 2017.746 on In Vitro Diagnostic Medical Devices

Subentrano alle D 90/385/EEC (Active Implantable Medical Devices), D 93/42/EEC (Medical Devices), 98/79/EC (IV diagnostic MD)

Armonizzazione del mercato interno

Correzione delle vulnerabilità del sistema: *Schmitt*

Direttamente applicabili in tutto il territorio dell'Unione – l'impatto sul processo di sviluppo, test, monitoraggio dei MD sarà enorme



Tutti i MD, i IV-DMD, i rispettivi accessori, alcuni prodotti estetici (art 1, MDR), anche commercializzati online (art 2.2, MDR)

- «**dispositivo medico**»: qualunque strumento, apparecchio, apparecchiatura, software, impianto, reagente, materiale o altro articolo, destinato dal fabbricante a essere impiegato sull'uomo, da solo o in combinazione, per una o più delle seguenti destinazioni d'uso mediche specifiche: diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie ....» (Art 2.1 MDR)
  - MDR, All. XVI: elenco di prodotti che saranno soggetti alle nuove regole dopo l'entrata in vigore delle specifiche comuni (con regolamento ad hoc)
- «**dispositivo medico-diagnostico in vitro**»: qualsiasi dispositivo medico composto da un reagente, un prodotto reattivo, un calibratore, un materiale di controllo, un kit, uno strumento, un apparecchio, una parte di attrezzatura, un software o un sistema, utilizzato da solo o in combinazione, destinato dal fabbricante a essere impiegato in vitro per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati , unicamente o principalmente al fine di fornire una o più delle seguenti informazioni ...» (IV DMDR art 2.1)
- Tutti i produttori sono tenuti a predisporre un sistema di gestione della qualità e di controllo post-commercializzazione proporzionato al tipo e alla classe di rischio del dispositivo, unitamente a un sistema di gestione del rischio (rapporto sugli incidenti, interventi correttivi)



# Il sistema delle Classi di rischio

## Quattro classi di rischio (MDR, All VIII; IV DMDR: All VIII)

procedura di **valutazione della conformità (VC)**, basata sulla destinazione all'uso (intended purpose) prevista dal produttore e ai rischi inerenti, funzionale alla circolazione nel Mercato interno

Dispositivi a basso rischio (classe I): auto-certificazione (con eccezioni)

Alcuni dispositivi a basso rischio (misurazioni, sterili), e **tutti** i dispositivi a rischio medio (IIa) o alto (IIb, III)

Valutazione di conformità: Organismo Notificato

Le procedure di valutazione e gli studi sulle prestazioni (IV-DMD) sono rafforzate

dispositivi invasivi o impiantabili (5-8)

dispositivi attivi (9-13)

dispositivi che incorporano materiali biologici (18), nanomateriali (19) o costituiti da sostanze (21)

- Il **software** utilizzato per il funzionamento di un dispositivo è integrato nella medesima CR del dispositivo
- Il software utilizzato per **raccogliere i dati** alla base di decisioni diagnostiche o terapeutiche è classificato in base alla gravità delle possibili conseguenze della decisione
  - Classe di default: IIa
  - Se dalla decisione possono dipendere conseguenze serie / fatali o irreversibili: IIb / III

**Table I Usual classification of some common cardiovascular devices**

Class I	Stethoscope ECG electrodes Reusable surgical instruments Non-automated sphygmomanometer
Class IIa	Hypodermic needle Electronic stethoscope Electronic blood pressure measuring equipment Electrocardiograph Diagnostic ultrasound machine (such as echocardiography) Magnetic resonance imaging system Diagnostic devices that <i>detect</i> ionizing radiation (such as nuclear scintigraphy, and positron emission tomography)

Class IIb	Infusion pumps Intensive care monitoring and alarm devices Ventilators External defibrillators Diagnostic devices that <i>emit</i> ionizing radiation (such as angiography X-ray machines, computed tomography)
Class III	Cardiovascular catheters and guidewires Bare metal and drug-eluting stents Prosthetic heart valves and valve repair devices Implanted devices for other cardiovascular structural interventions Electrophysiology electrodes and ablation catheters and equipment Cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs) including pacemakers, automated implantable cardioverter-defibrillators (AICDs), and cardiac resynchronization therapy (CRT) Peripheral vascular grafts and stents (such as thoracic endovascular aortic repair, TEVAR) Cardiopulmonary bypass systems, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) Intra-aortic balloon pump (IABP), LV assist device (LVAD), artificial heart

Fonte: Fraser et al., Eur Heart J, 2020, 41



# Valutazioni e indagini cliniche

- La VC si basa sulle **valutazioni e indagini cliniche effettuate dal produttore**
  - «valutazione clinica»: «La conferma del rispetto dei pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione [...] nelle normali condizioni della destinazione d'uso del dispositivo, nonché la valutazione degli effetti collaterali indesiderati e dell'accettabilità del rapporto benefici-rischi [...], si basano su dati clinici che forniscano evidenze cliniche sufficienti [...]» (MDR art 61.1)
    - **data analysis** : «un processo sistematico e programmato atto a produrre, raccogliere, analizzare e valutare in maniera continuativa i **dati clinici relativi a un dispositivo per verificarne la sicurezza e le prestazioni** [...] quando è utilizzato come previsto dal fabbricante» (MDR, art 2.44)
  - Per i dispositivi destinati all'impianto e i dispositivi di classe III la soglia è più alta
    - **Indagine clinica**
      - «beneficio clinico»: l'impatto positivo di un dispositivo sulla salute di una persona, espresso in termini di un esito clinico significativo, misurabile e rilevante per il paziente, ivi compreso l'esito connesso con la diagnosi, ovvero un impatto positivo sulla gestione del paziente o sulla salute pubblica (art 2.53)
        - L'indagine non è necessaria se il dispositivo è equivalente a un altro già in commercio, dal punto di vista tecnico (progettuale), biologico (materiali utilizzati), e clinico (funzionale)
- IV DMD: le indagini cliniche sono effettuate sulla base di analisi di performance del dispositivo



## Verso un federalismo della Vigilanza e Sorveglianza del Mercato (1/ 3)

- Sistema accentrato di gestione dei dispositivi medici
  - Gruppo di coordinamento dei dispositivi medici (MDCG), presso la Commissione
    - Esperti indipendenti rappresentativi di tutti gli SM
  - Maggiore cooperazione tra SM nella vigilanza e nella sorveglianza del mercato
    - indagini cliniche multinazionali
      - valutazione coordinata obbligatoria





## Segue. I “nuovi” Organismi Notificati (2/2)

- Nel sistema delle Direttive i dispositivi a medio e alto rischio richiedono una procedura di valutazione della conformità da parte degli “organismi notificati” designati dalle autorità nazionali competenti
  - 2013 : coinvolgimento degli SM e della Commissione nella procedura di designazione degli ON e nelle valutazioni di conformità
  - Tendenza "federale" ulteriormente rafforzata dalla procedura di consultazione della valutazione clinica
    - dispositivi a medio/alto rischio (alcuni dispositivi classe 2B; dispositivi classe 3 impiantabili)
    - obbligo di consultare un Gruppo di esperti (Expert Panel) prima di immettere il dispositivo sul mercato: art. 54 MDR (slide seg,)



## Segue. I Gruppi di esperti e la CECP (3/3)

- Opinione scientifica indipendente nel quadro di una Procedura relativa alla consultazione della valutazione clinica (Clinical Evaluation Consultation Procedure: CECP)
  - A. Su richiesta di un Produttore (progetto, indagini cliniche)
  - B. **Su richiesta della Commissione**, in merito al *dossier* di gestione e valutazione del rischio
    - Dispositivi Classe III destinati all'impianto o Classe IIb destinati all'amministrazione/sottrazione all'organismo di medicinali (MDR 54)
      - Report sulla Valutazione Clinica (CER), Piano di follow-up clinico post-commercializzazione (PMCF), bozza di Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica (*Summary of Safety and Clinical Performance*): Produttore
      - Report sulla Valutazione clinica CEAR: ON
        - EP seleziona i dispositivi sui quali attivare la procedura di consultazione in base alla novità, all'impatto clinico, ai dati relativi a particolari categorie di dispositivi
          - L'opinione non è vincolante, ma l'ON che decide di discostarsene deve motivare (MRD 55.1)



# Trasparenza scientifica (Pre- e Post-Market)

- 'Transparency and adequate access to information, appropriately presented for the intended user, are essential in the public interest, to protect public health, to empower patients and healthcare professionals and to enable them to make informed decisions, to provide a sound basis for regulatory decision-making and to build confidence in the regulatory system' (MDR Recital 43)
  - Pre-market: I produttori dei dispositivi C III o C II destinati all'impianto devono predisporre un documento di sintesi sui principali aspetti relativi alla sicurezza e alla prestazione clinica ([SSCP: art 32](#)) pubblicato su EUDAMED
  - Post-market: I produttori sono tenuti a raccogliere i dati relativi a tutto il ciclo di vita dei dispositivi e a eventualmente aggiornare la valutazione clinica alla luce dell'esperienza e della conoscenza acquisita
    - Follow-up clinico post-commercializzazione (PMCF) : processo continuo, open-ended, pubblico di revisione delle conoscenze
      - MD Classe III e IIb : i produttori sono tenuti a pubblicare annualmente gli update sulla sicurezza, a comunicarli agli ON, e a pubblicarli su EUDAMED



**Table 2 Data to be publicly available in the Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP) on the Eudamed database<sup>18</sup>**

Device identification and general information

- Device trade name(s), manufacturer
- Basic unique device identification code (UDI-DI)
- Nomenclature of the medical device, and its risk class
- Name of the notified body that issued the certificate for the device

Intended use of the device

- Intended purpose
- Indications and target populations
- Contraindications and/or limitations

Device description

- Description of the device
- Comparison with previous generation(s) or variants of the device, if any
- Description of any accessories to be used in combination with the device

Risks and warnings

- Residual risks and undesirable effects
- Warnings and precautions
- Other relevant aspects of safety, including any field safety actions

Summary of clinical evaluation and post-market clinical follow-up

- Summary of clinical data related to equivalent device, if applicable
- Summary of clinical data from investigations of the device before the CE marking
- Summary of clinical data from other sources, if applicable
- An overall summary of the clinical performance and safety
- Ongoing or planned post-market clinical follow-up

Possible diagnostic or therapeutic alternatives

Suggested profile and training for users

Reference to any harmonized standards and common specifications applied



## Il sistema EUDAMED/UDI: *life-cycle approach to safety* e politica dell'innovazione

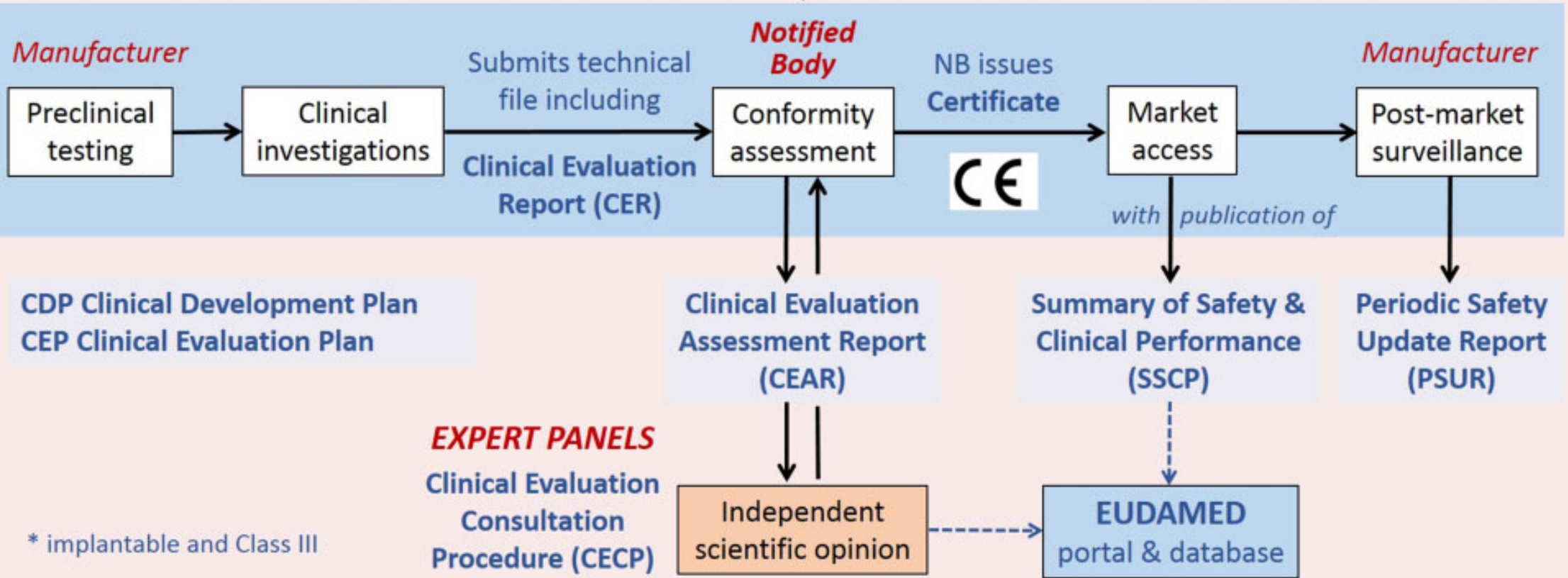
- EUDAMED: banca dati completa sui dispositivi medici (MDR, 33)
  - rappresentazione in tempo reale del ciclo di vita dei prodotti disponibili sul mercato UE
    - gran parte delle informazioni pubbliche
      - sintesi sulla sicurezza e sulle prestazioni (dispositivi C III e C IIb impiantabili)
- UDI: identificatore unico: post-market surveillance
  - tracciabilità dei dispositivi (e dei pazienti) : MDR, 27
- Sinergia EUDAMED-UDI
  - Pool di dati a disposizione dei produttori
    - Meccanismo di *open access* qualificato alle informazioni relative al ciclo di vita dei dispositivi medici
  - Incentivo all'innovazione, particolarmente nel settore della prevenzione e della diagnosi precoce, con ricadute positive sui sistemi sanitari nazionali



Pre-market development and regulatory approval pathway for high-risk\* medical devices in the European Union

Coordinated by **European Commission DG SANTE**

Responsibility of **national regulatory agency** (competent authority)



**Take home figure** Schematic representation of the approval process and the Clinical Evaluation Consultation Procedure for high-risk medical devices. Eudamed, European Union Database on Medical Devices; NB, notified body; DG SANTE, Directorate-General for Health and Food Safety.



- Impatto sull'industria (focus PMI): 500.000 lavoratori e 25.000 aziende
  - riduzione dei costi di amministrazione
    - oggi i produttori possono essere tenuti a effettuare tante registrazioni quanti sono i mercati nazionali, nel nuovo quadro la registrazione dei dispositivi e degli operatori deve essere fatta solo una volta
- riduzione dei costi di informazione
  - i Regolamenti sono direttamente applicabili in tutti gli SM: questo eviterà la frammentazione del mercato
- riduzione dei costi di opportunismo
  - il rafforzamento e la condivisione dei controlli sugli ON mira a evitare difformità nelle procedure di certificazione
- aumento dei costi di compliance



# Un modo diverso di regolare

Il legislatore europeo è un legislatore “sapiente”.

La conoscenza e l’evidenza scientifica si sovrappongono e in parte sostituiscono la sovranità come base della legge (non a caso nei movimenti anti-europei sono non di rado presenti forti correnti anti-scientifiche)

Particolarmente nei settori più *knowledge-* e *technology-intensive* la valutazione della sicurezza, efficacia, qualità è cruciale: *Regulatory Science*

La necessità di allargare il più possibile la base di conoscenza implica la condivisione delle responsabilità della regolamentazione

MDR e IV DMDR sono un esempio perfetto:

I produttori sono parte attiva del processo regolatorio: dalla formazione all’esecuzione al controllo delle regole. Lo stesso vale per i clinici.

Basta tutto questo per dominare *the Evil Deity* ?





# Sistema indennitario

- La marcatura “CE” segnala che il prodotto ha ottenuto il certificato di conformità in uno SM superando la Valutazione condotta da un Organismo di Notificazione
  - il produttore ha dimostrato sulla base di dati clinici che il dispositivo può essere impiegato per l’uso il quale è stato concepito e che nel complesso i vantaggi superano i rischi conosciuti
  - *La VC non garantisce il livello di efficacia clinica, né la sicurezza del dispositivo nel lungo termine*
- I produttori devono garantire una copertura finanziaria
  - Proporzionale alla classe di rischio, al tipo di dispositivo, alle dimensioni



# ELaTe

## European Health Law & Technology



<https://elate.jus.unipi.it>



[elate@jus.unipi.it](mailto:elate@jus.unipi.it)

