

TEST DI SICUREZZA PRECLINICA SU PRODOTTI DI COMBINAZIONE FARMACO-DISPOSITIVO (DDC) CON FARMACI BIOLOGICI

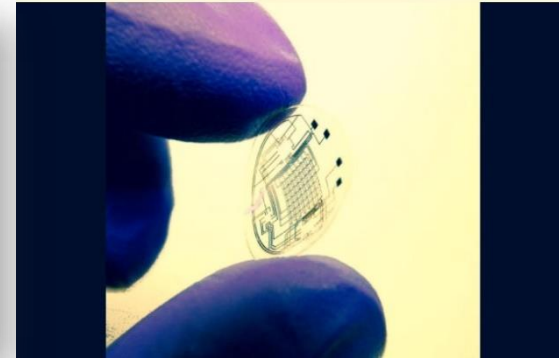
Isabella Andreini, DVM, PhD, ERT



AKROS Bioscience



SERVIZI DI CONSULENZA DI ALTA QUALITÀ PER LO SVILUPPO **PRECLINICO** E **CLINICO** DI FARMACEUTICI, DISPOSITIVI MEDICI, INTEGRATORI ALIMENTARI.
ESPERTI NELLA **COMUNICAZIONE** SCIENTIFICA



Prodotti combinati farmaco-dispositivo (DDC)

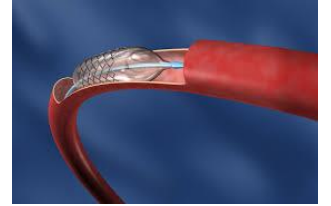


Siringhe pre-riempite

Inalatori



Auto-iniettori



Stent medicati

I *drug-device combinations* (DDC) sono classificati dal punto di vista regolatorio come **farmaci**, ma contengono anche un **dispositivo medico** che serve alla somministrazione.

Prima della esposizione clinica vanno considerati gli aspetti di **sicurezza** legati alla interazione farmaco-materiali del dispositivo

Scopo principale perseguito per via:

- Farmacologica
- Metabolica
- Immunologica

MEDICINAL PRODUCT 2001/83 EC
(*Integral delivery device*)

Scopo principale perseguito con
altri mezzi:
es. fisico o chimico

MEDICAL DEVICE 93/42/EEC
(*Ancillary substance*)



Cerotti medicati



Cotone emostatico

Prodotti combinati farmaco-dispositivi (DDC)



Stati Uniti d'America



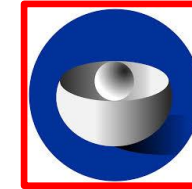
- Farmaco convenzionale
- Biologico
- Prodotto combinato
- Dispositivo



Unione Europea



- Un prodotto è SEMPRE un prodotto medicinale O un dispositivo medico



Farmaco (EMA)

DM che incorpora un farmaco (inalatore, cerotto medicato)

DM mono somministrazione di farmaco (siringa pre-riempita)

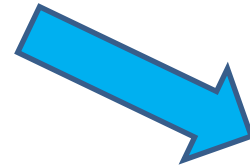
Dispositivo medico (ON)

DM che incorpora un medicinale accessorio (stent medicato, cotone emostatico)

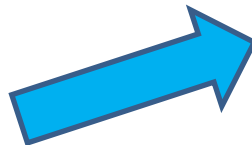


Il nuovo regolamento per i Dispositivi Medici (DM)

**Direttiva sui Dispositivi Medici
93/42/EEC**



**Direttiva sui Dispositivi Medici
Impiantabili Attivi 90/385/EEC**



**Regolamento Europeo sui
Dispositivi Medici 2017/745**

Il nuovo regolamento MDR 2017/745

REGULATIONS

REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL
of 5 April 2017
on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and
Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC



Entrerà in vigore il 26 Maggio 2020

Sostituendo la Direttiva 93/42

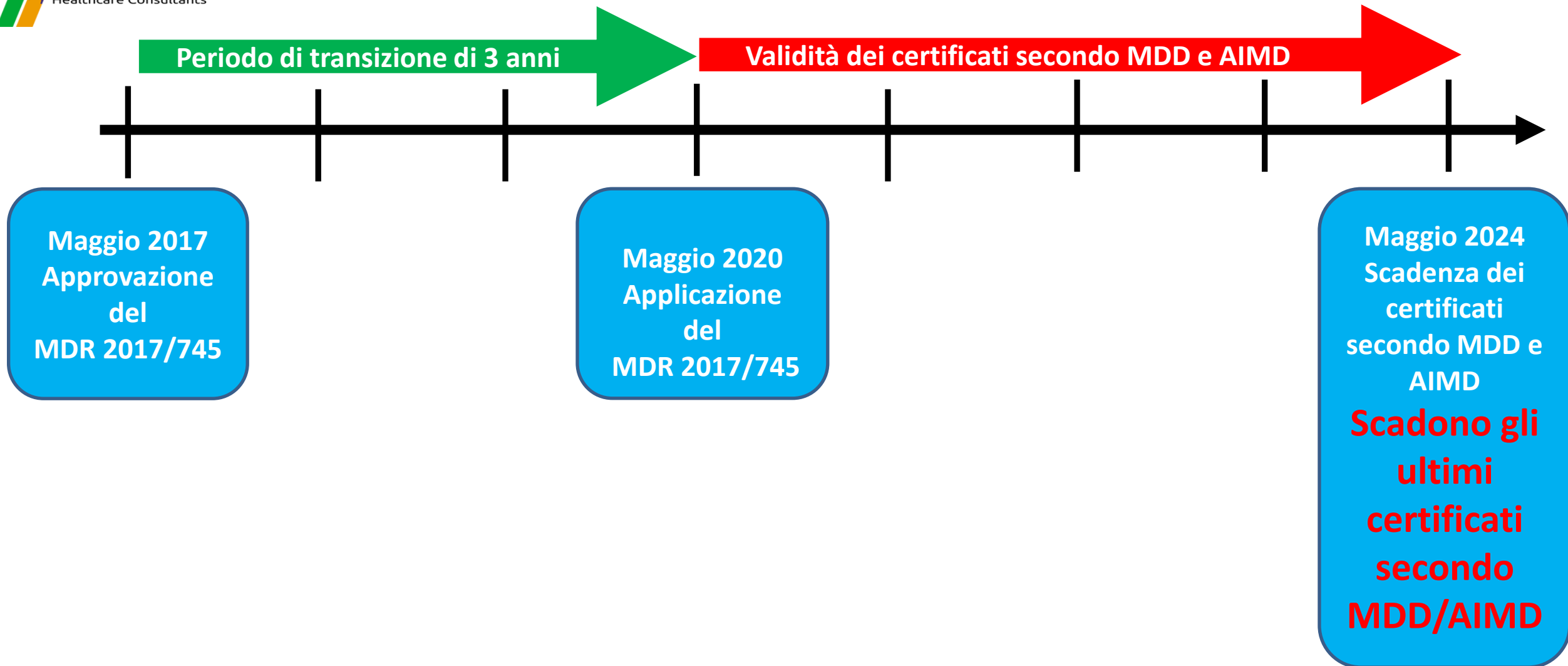
COUNCIL DIRECTIVE 93/42/EEC
of 14 June 1993
concerning medical devices
(OJ L 169, 12.7.1993, p. 1)



Importanti cambiamenti rispetto alla Direttiva 93/42 (MDD) si introduce il concetto di

approccio basato sul rischio

Tempi e periodo di transizione



Classificazione dei Dispositivi Medici nel MDR 2017/745

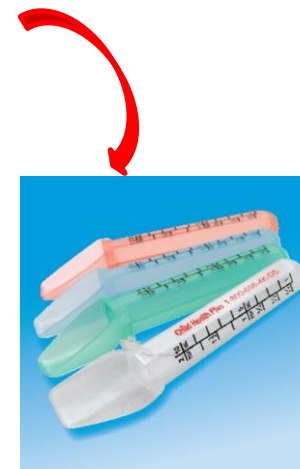
Regole della classificazione dei DM secondo MDR

Si basano sulla vulnerabilità del corpo umano e devono tenere conto dei potenziali rischi associati alla progettazione tecnica e alla fabbricazione dei dispositivi. → MDR 2017/745 **Allegato VIII**

Classi dei DM secondo MDR

- Classe I – Se non sterili e senza funzione di misura (basso rischio)
 - Classe Is: prodotto di classe I che viene consegnato sterile
 - Classe Im: prodotto con funzione di misura
 - Classe Ir: Nuova sottoclasse per strumenti che vengono rilavorati o riutilizzati
- Classe IIa (rischio medio)
- Classe IIb (rischio medio/alto)
- Classe III (alto rischio)

Per queste 3 sottoclassi,
coinvolgere l' ON per la
certificazione.



Principali cambiamenti Direttiva (MDD) → Regolamento (MDR)

Direttiva 93/42 (MDD)

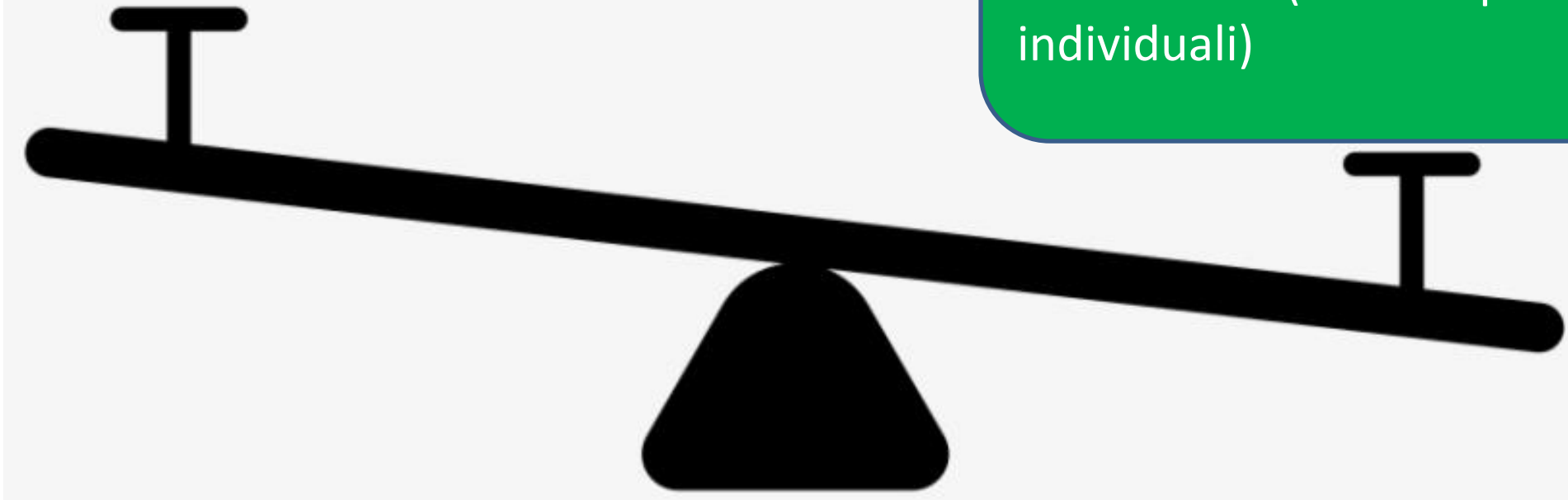
-Requisiti essenziali (ER)

-13 clausole (~94 requisiti individuali)

Regolamento Europeo (MDR)

-Requisiti generali di sicurezza e di prestazione (GSPR)

-23 clausole (~178 requisiti individuali)



MDR e linea guida per la biocompatibilità

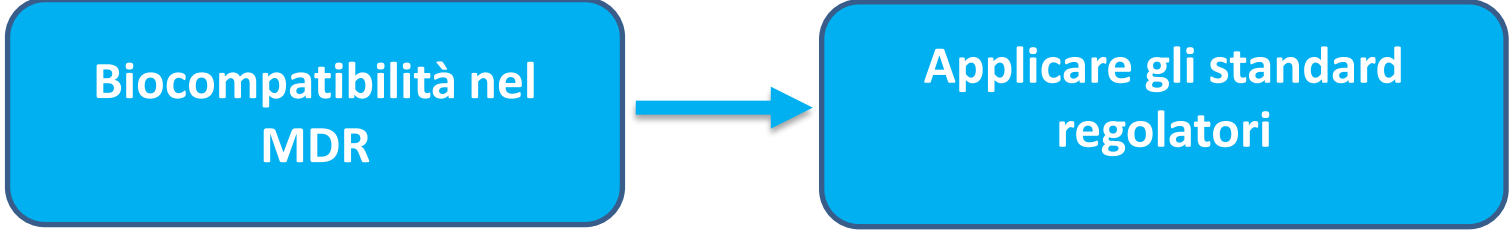


Table A.1 — Endpoints to be addressed in a biological risk assessment

Medical device categorization by			Endpoints of biological evaluation															
Nature of body contact		Contact duration	Physical and/or chemical information	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or intracutaneous reactivity	Material mediated pyrogenicity ^a	Acute systemic toxicity ^b	Subacute toxicity ^b	Subchronic toxicity ^b	Chronic toxicity ^b	Implantation effects ^{b,c}	Hemocompatibility	Genotoxicity ^d	Carcinogenicity ^d	Reproductive/developmental toxicity ^{d,e}	Degradation ^f	
Category	Contact	A - limited (≤24 h) B - prolonged (>24 h to 30 d) C - Long term (>30 d)																
Surface medical device	Intact skin	A	X ^s	E ^h	E	E												
		B	X	E	E	E												
		C	X	E	E	E												
	Mucosal membrane	A	X	X	E	E	E											
		B	X	X	E	E	E		E	E			E					
		C	X	X	E	E	E		E	E	E	E	E		E			
	Breached or compromised surface	A	X	X	E	E	E	E	E									
		B	X	X	E	E	E	E	E	E			E					
		C	X	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
Externally communicating medical device	Blood path, indirect	A	X	E	E	E	E	E					E					
		B	X	X	E	E	E	E	E				E					
		C	X	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E			
	Tissue/bone/dentin ^l	A	X	X	E	E	E	E	E									
		B	X	X	E	E	E	E	E				E		E			
		C	X	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	Circulating blood	A	X	X	E	E	E	E	E					E	E			
		B	X	X	E	E	E	E	E	E			E	E	E			
		C	X	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		

X= Test da eseguire
E= Endpoint da valutare

Valutazione in base a dati documentali e sperimentali, ma sempre nell'ottica delle 3R

Valutazione del rischio nelle nuove linee guida ISO



ICS > 11 > 11.100 > 11.100.20

ISO 10993-1:2018

Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process



nuovo approccio basato sulla valutazione rischio che supera la modalità “check-box” importanza del **ruolo del tossicologo** sia in fase di pianificazione che nella fase di interpretazione

ICS > 11 > 11.040 > 11.040.01

ISO 14971:2019

Medical devices — Application of risk management to medical devices



Definizione di rischio: Combinazione della probabilità che si verifichi un danno e della sua gravità

ICS > 11 > 11.100 > 11.100.20

ISO 10993-18:2020

Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process



Modalità della **caratterizzazione chimica** per la valutazione del rischio



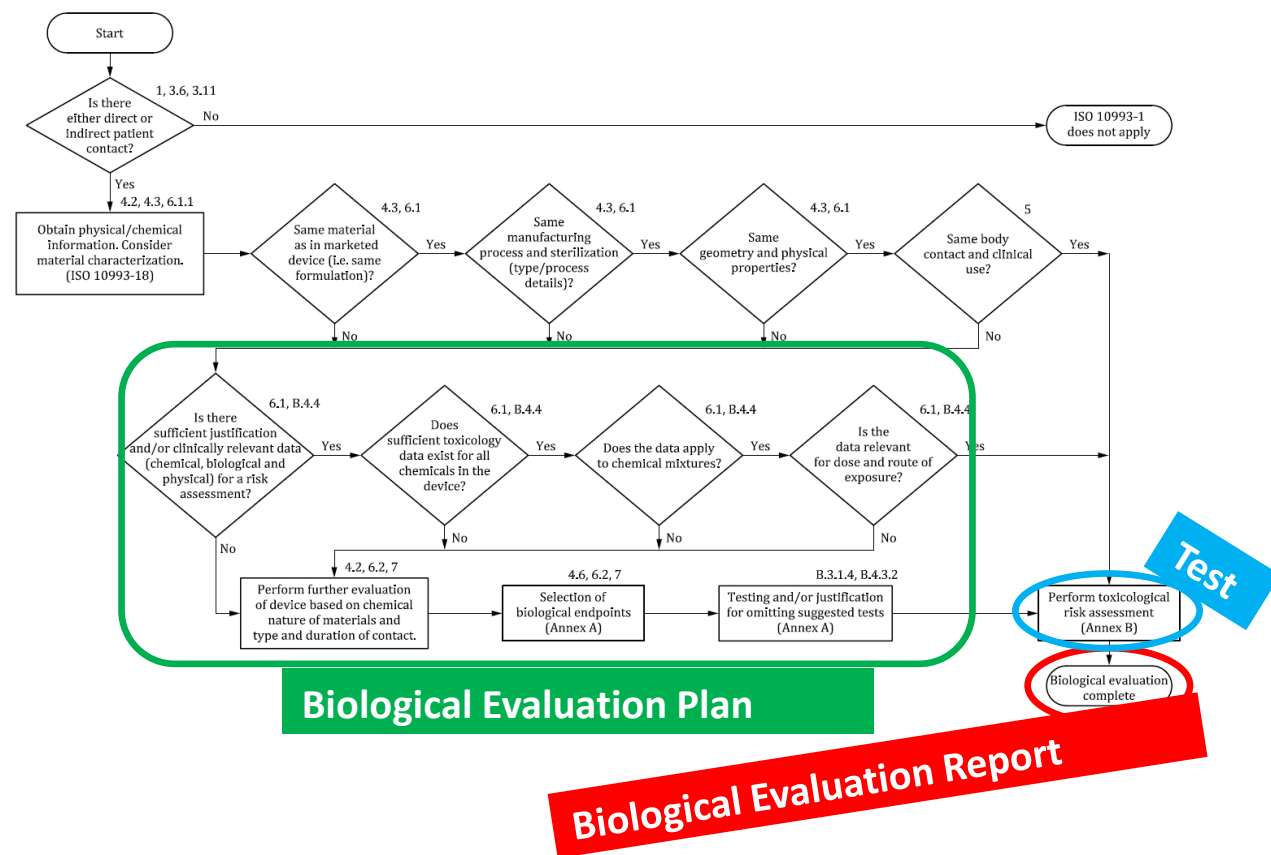
- Identificare il pericolo
- Valutare i rischi associati
- Mitigare/controllare i rischi
- Monitorare l'efficacia dei controlli

ISO 10993-1 : importanza di strategia e competenza



La valutazione della sicurezza preclinica richiede, un'attenta pianificazione (**Biological Evaluation Plan**), conduzione di **test** appropriati, ben condotti e con uso adeguato di animali, nel rispetto delle 3R e preparazione di un documento riassuntivo che tenga conto di tutte le evidenze documentali e sperimentali (**Biological Evaluation Report**)

Figure 1 — Summary of the systematic approach to a biological evaluation of medical devices as part of a risk management process



Articolo 117

«Se il fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio **include**, i risultati della valutazione della conformità della parte del dispositivo [...] che consente al fabbricante di **apporre la marcatura CE** sul dispositivo medico»

«Se il fascicolo **non include** i risultati della valutazione della conformità, l'autorità [...] chiede al richiedente di fornire un **parere sulla conformità della parte del dispositivo** ai pertinenti requisiti generali di sicurezza e di prestazione di cui all'allegato I.»

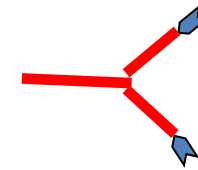
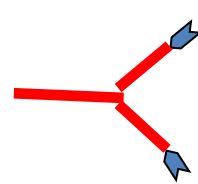
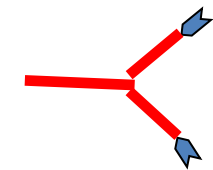
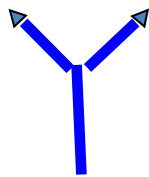
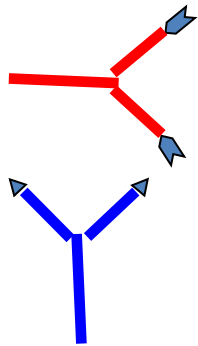
Non è più accettabile per chi sviluppa DDC l'autovalutazione della conformità

- Il modello interno di "Lista di controllo dei requisiti essenziali" non funzionerà più con il certificato CE o la dichiarazione di conformità (per i dispositivi di classe I) per il componente del dispositivo del prodotto combinato
- **NUOVO REQUISITO:** necessità di **parere dell'ON** che conferma la conformità ai pertinenti requisiti generali di sicurezza e di prestazione per il componente del dispositivo del prodotto medicinale

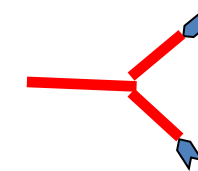
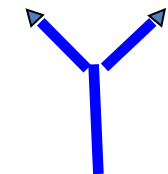
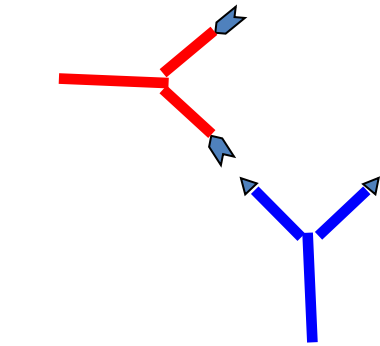
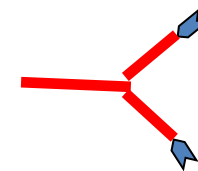
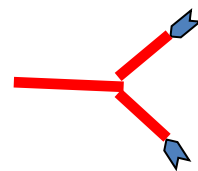
DDC con farmaci biologici, una ulteriore sfida!

- Farmaci biologici richiedono somministrazione parenterale
- Nel rispetto del benessere del paziente e risparmio per il sistema sanitario → necessità di trovare sistemi che permettano l'automedicazione
- Presenza sempre maggiore di DDC con farmaci biologici (es. siringhe pre-riempite)
- Attenzione all'immunogenicità a causa di interazioni contenitore-formulato!

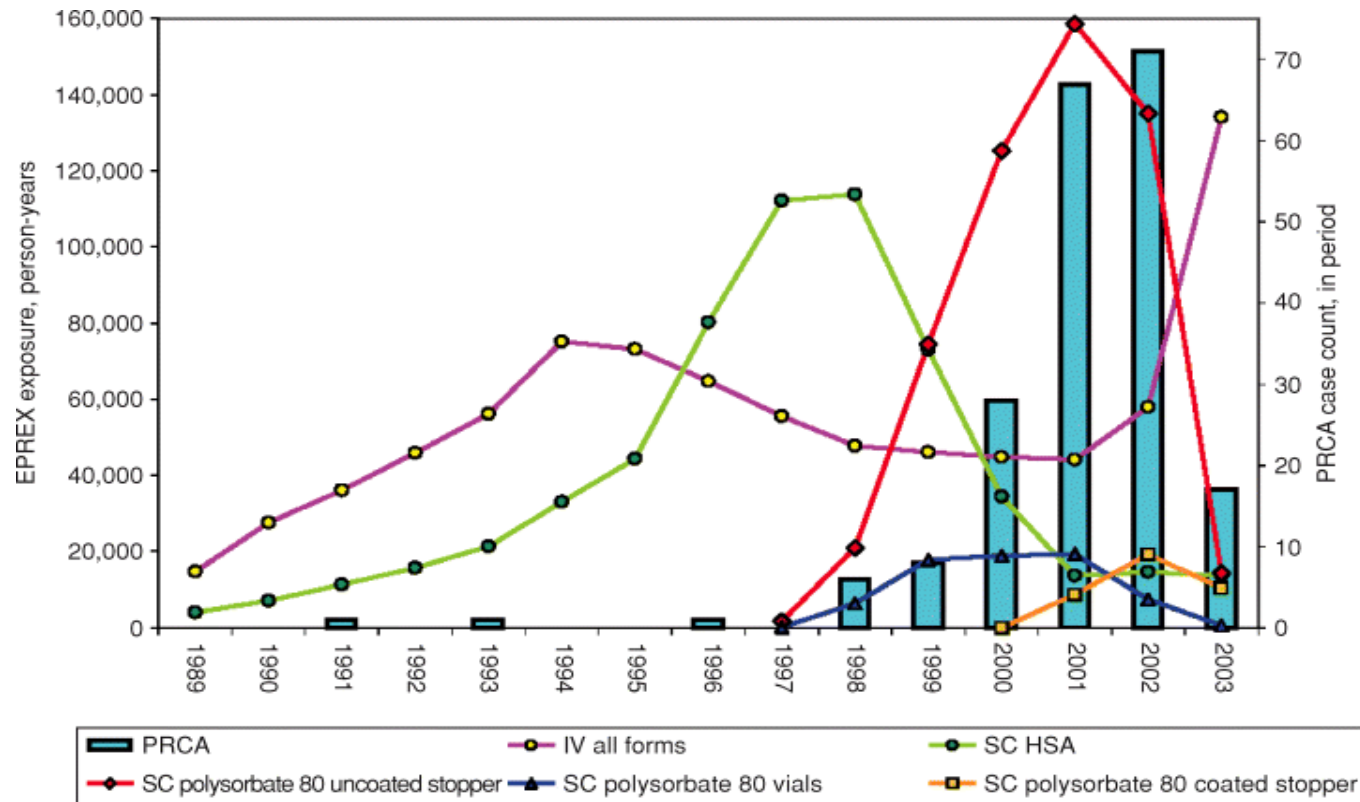
Fattori che influenzano il potenziale di produrre ADA (*Anti-Drug Antibodies*) nei farmaci biologici



- Dose
- Frequenza
- Via di somministrazione
- Impurezze
- Eccipienti
- Aggregati



Immunogenicita' clinica: PRCA con Eprex



- 1998-2001: aumento delle segnalazioni di PRCA
 - Pazienti trattati con Eprex presentavano autoanticorpi
- N. Casadevall et al. - 2002*



Interpretazione dell'art. 117 del MDR...ancora tante domande



EBE-EFPIA Position Paper

An Industry Perspective on Article 117 of the EU Medical Device Regulation: Clinical Requirements for Prefilled, Single-Use, Integral Drug-Device Combination Products

Date: 8 July 2019



21 October 2019 Rev.1
EMA/37991/2019
Human Medicines Evaluation Division

Questions & Answers on Implementation of the Medical Devices and In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulations ((EU) 2017/745 and (EU) 2017/746)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29 May 2019
EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on the quality requirements for drug-device combinations

Draft

Take home message



- Il nuovo regolamento MDR 2017/745 aggiunge complessità al paesaggio normativo dei DM, specialmente per le combinazioni farmaco-dispositivo
- La sfida è per tutti: Industria, Organismi Notificati, Consulenti
- La valutazione della sicurezza preclinica richiede, un'attenta pianificazione: *Biological Evaluation Plan*, conduzione di test appropriati, *Biological Evaluation Report* che tenga conto di tutte le evidenze documentali e sperimentali
- L'enfasi sulla valutazione **critica** della sicurezza preclinica dei DM presente nella nuova ISO 10993-1 richiede competenza provata da curriculum e certificazioni
- In un mondo come quello dei DM, di crescente complessità e in cui molteplici effetti e interazioni vanno considerate prima di avvicinarsi all'uomo, viene messa al centro la **professionalità del tossicologo**

GRAZIE

Isabella Andreini DVM, PhD, ERT
AKROS BioScience Srl

Email: i.andreini@akrosbioscience.eu
Mobile: +39 348 8624 267
Website: www.akrosbioscience.eu