

AIIC 2023

FORTEZZA DA BASSO

Firenze 10-13 maggio 2023



Convegno Nazionale
Associazione Italiana Ingegneri Clinici

Innovazione e accessibilità:
il governo delle tecnologie sanitarie come sfida sociale



IC

Applicazione del Regolamento 2017/746 ai Clinical Trial Assay (CTA) sui farmaci

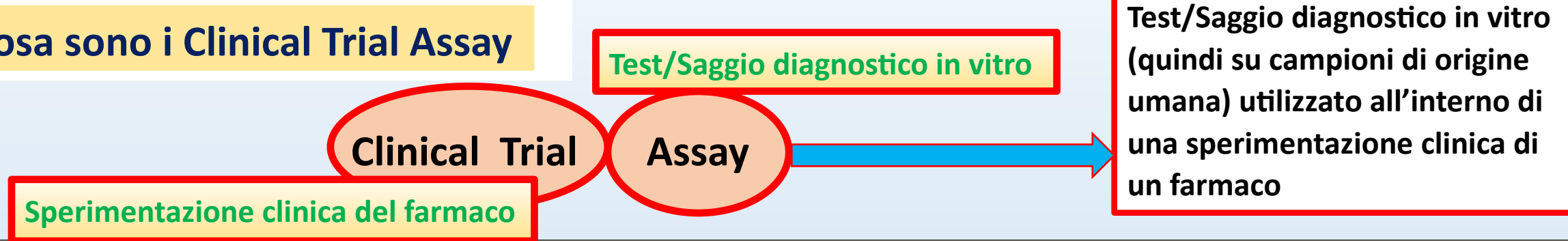
Paolo Colletti

Ministero della Salute

Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico

Ufficio 4 "Dispositivi medico-diagnostici in vitro"

Cosa sono i Clinical Trial Assay



Definizione di dispositivo-medico-diagnostico in vitro art. 2 del Regolamento (UE) 2017/746

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:

- a) su un processo o uno stato fisiologico o patologico;
- b) su una disabilità fisica o intellettuale congenita;
- c) sulla predisposizione a una condizione clinica o a una malattia;
- d) per determinare la sicurezza e la compatibilità con potenziali soggetti riceventi;
- e) per prevedere la risposta o le reazioni a un trattamento;
- f) per definire o monitorare le misure terapeutiche.

Cosa sono i Clinical Trial Assay

Ma i **clinical trial assay** possono essere anche dei **test predittivi di biomarcatori** usati sempre all'interno delle sperimentazioni cliniche sui farmaci. Ciò ha dato vita anche una particolare tipologia di IVD (CDx) che pur rispettando la definizione generale di ivd esprime ulteriori e più dettagliati caratteristiche.

Definizione di «Test diagnostico di accompagnamento (Companion Diagnostic o CDx) art. 2 del Regolamento (UE) 2017/746

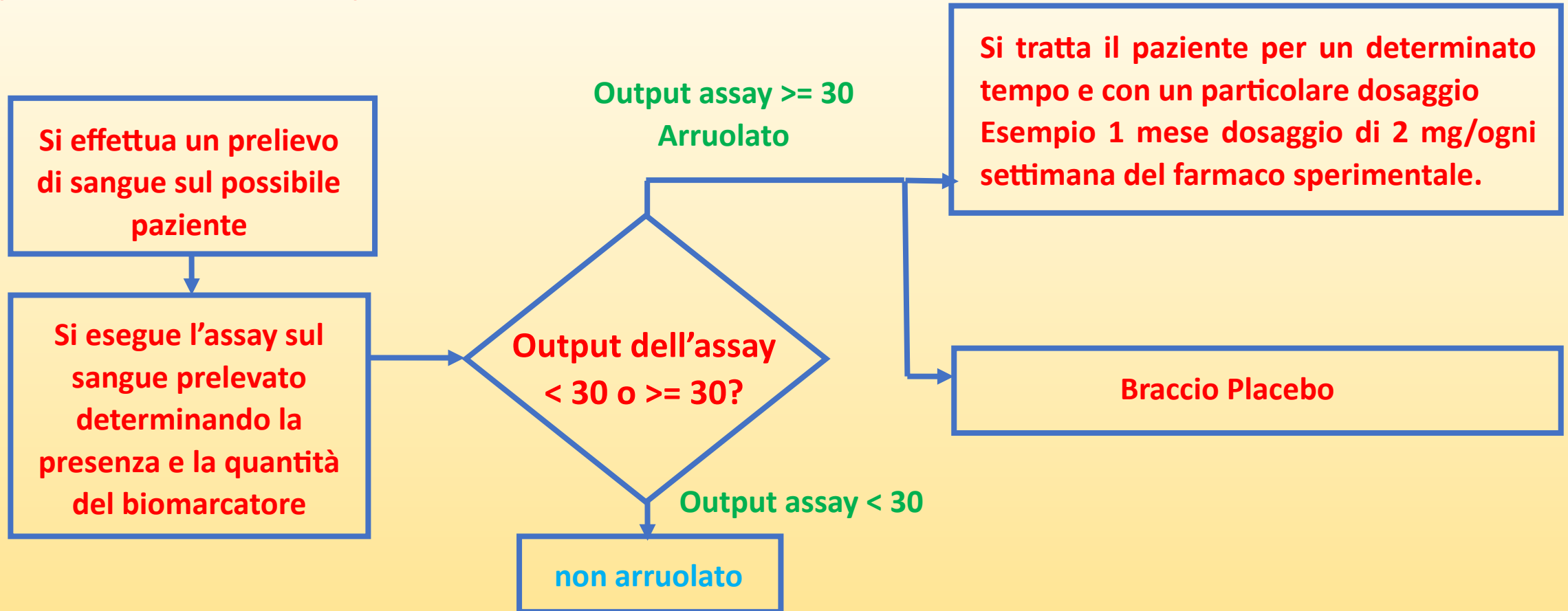
un dispositivo essenziale per l'uso sicuro ed efficace di un corrispondente medicinale al fine di:

- a) identificare, prima e/o durante il trattamento, i pazienti che hanno le maggiori probabilità di trarre beneficio dal corrispondente medicinale; o
- b) identificare, prima e/o durante il trattamento, i pazienti che hanno probabilità di vedere aumentare il rischio di reazioni avverse gravi, a seguito del trattamento con il corrispondente medicinale;

Possibile esempio di utilizzo dei clinical trial assay - esempio 1

valutare il dosaggio e gli effetti

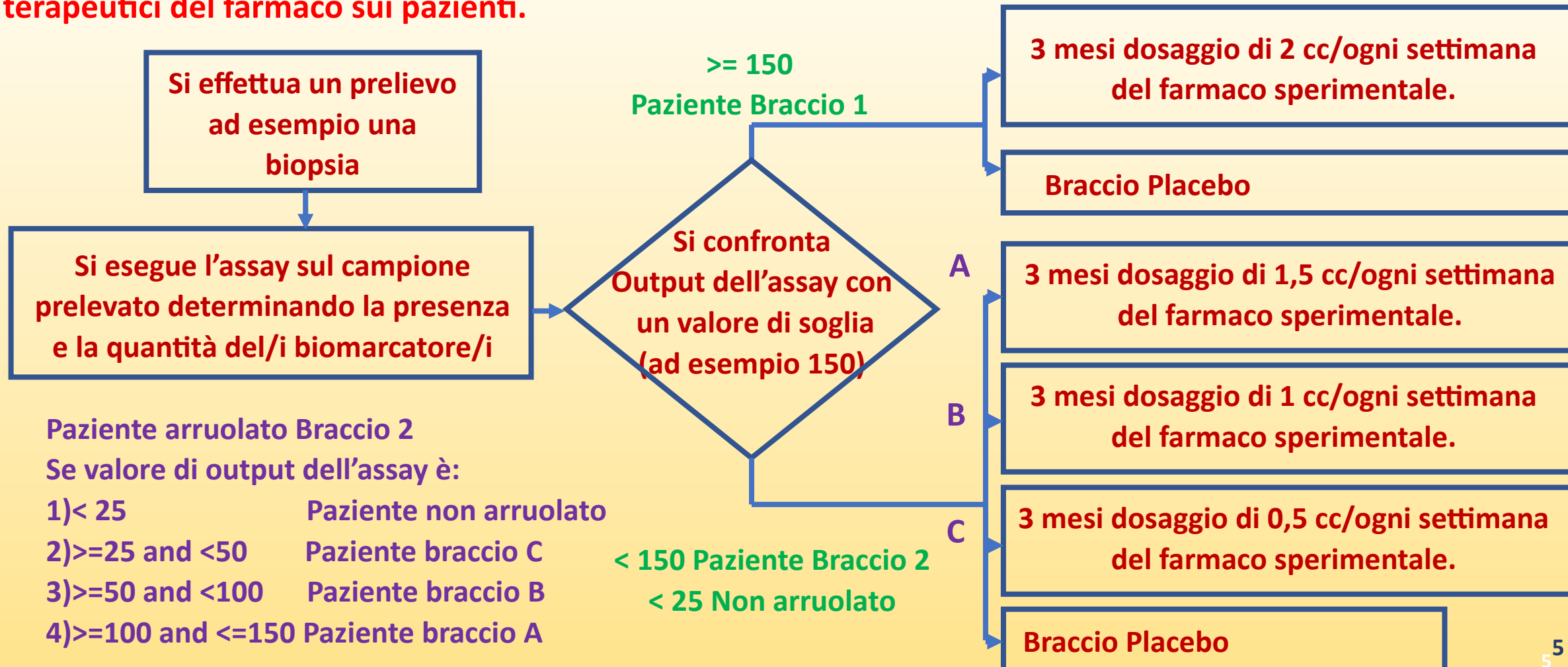
terapeutici del farmaco sui pazienti.



Possibile esempio di utilizzo dei clinical trial assay - esempio 2

e valutare il dosaggio e gli effetti

terapeutici del farmaco sui pazienti.



Qual'è il Problema

Il nocciolo della questione è l'utilizzo di clinical trial assay (quando rientrano nella definizione di dispositivo medico diagnostico in vitro) quando **non sono marcati CE** in quanto tale uso pone e/o può porre evidenti problemi di sicurezza e affidabilità.

L'introduzione del Regolamento 2017/746 ha comportato molti cambiamenti nel mondo della diagnostica in vitro. Tali cambiamenti sono stati introdotti al fine di avere un maggior controllo, una elevata sicurezza e affidabilità degli IVD.

Prima dell'adozione del Regolamento (UE) 2017/746, la direttiva 98/79/CE sui dispositivi medico-diagnostici in vitro nulla diceva a tal proposito e quindi non veniva generalmente effettuato alcun controllo o valutazione sulla parte relativa diagnostica in vitro.

Anche le sperimentazioni cliniche su farmaci hanno subito un cambiamento con l'adozione del Regolamento (UE) 536/2014 sui «Clinicals Trial for medicinal products for human use».

La linea guida MDCG

Medical Device Coordination Group Document
Clinical Trials Expert Group Document

MDCG 2022-10

MDCG 2022-10

**Q&A on the interface between
Regulation (EU) 536/2014 on clinical trials
for medicinal products for human use (CTR)
and Regulation (EU) 2017/746 on *in vitro*
diagnostic medical devices (IVDR)**

May 2022

This document has been endorsed by the Medical Device Coordination Group (MDCG) and the Clinical Trial Expert Group (CTEG). The MDCG and the CTEG are composed of representatives of all Member States and are chaired by a representative of the European Commission.

Cosa dice la linea guida MDCG 2022-10

Si premette, per meglio comprendere la conclusione della Linea Guida, che il Regolamento 2017/746 indica:

- a) Un dispositivo deve soddisfare i requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I a esso applicabili, tenuto conto della sua destinazione d'uso (art5. comma 2);
- b) La dimostrazione della conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione comprende una valutazione delle prestazioni a norma dell'articolo 56 (art5. comma 3);
- c) l'utilizzo di un dispositivo medico diagnostico in vitro privo di marcatura CE può avvenire solo in particolari casi quali:
 - 1) in occasione di presentazioni fiere o convegni
 - 2) che sia un ivd qualificabile come "in house ivd" oppure
 - 3) **quando è destinato ad essere usato per uno studio delle prestazioni.**
- d) l'uso dell'assay manifesti lo "**scopo medico**" ovvero l'assay fornisca informazioni per l'assunzione di decisioni mediche relative alla sperimentazione clinica nel quale è utilizzato.

Cosa si intende per scopo medico

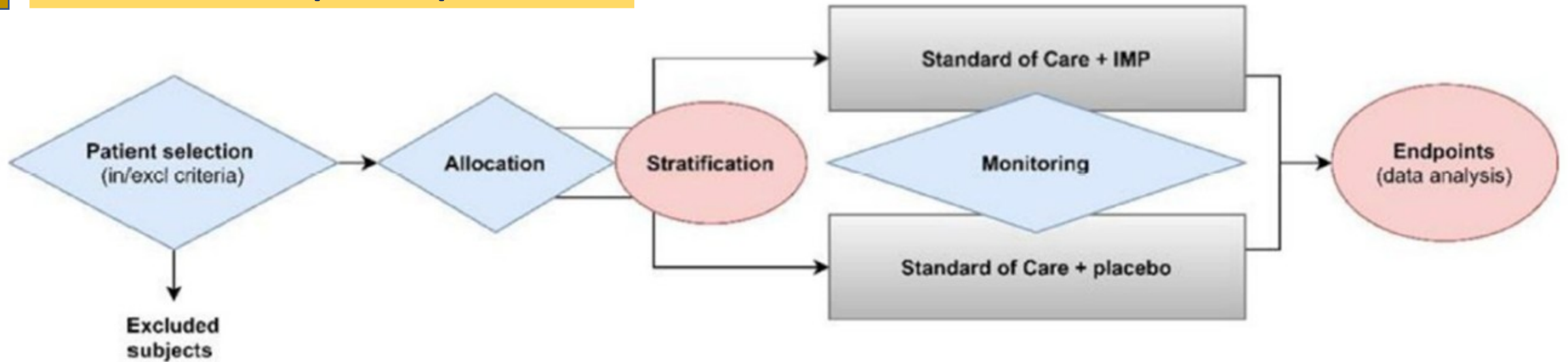


Fig. 1 Esempi semplificati di utilizzo di saggi su campioni umani in uno studio clinico. I test contrassegnati in blu (forma di diamanti) sono considerati test che probabilmente saranno considerati IVD poiché vengono utilizzati per le decisioni di gestione medica dei soggetti dello studio all'interno dello studio. Si ritiene che i processi in rosa (forma di ellissi) non influiranno sulla gestione medica dei soggetti dello studio e quindi non avrebbero uno scopo medico nello studio.

Conclusioni della Linea Guida MDCG 2022-10

La conseguenza è che quando si vuole utilizzare un **assay privo di marcatura CE** all'interno di un clinical trial di un farmaco e siano altresì verificate preliminarmente le due seguenti condizioni:

- a) l'assay soddisfi la definizione di IVD ai sensi dell'art.2 del Regolamento 746;
- b) l'uso dell'assay manifesti lo “**scopo medico**” ovvero ossia l'assay fornisca informazioni per l'assunzione di decisioni mediche relative alla sperimentazione clinica nel quale è utilizzato.

Allora è **necessario** che venga effettuato uno **studio delle prestazioni dell'ivd**.

Eventuale Criticità

Una possibilità criticità è legata al rapporto «temporale» tra l'inizio e lo svolgimento dello **studio clinico del farmaco** che usa l'assay e l'inizio e lo svolgimento dello **studio di prestazione dell'assay**.

Infatti se l'assay è utilizzato dentro lo studio clinico del farmaco sembrerebbe più corretto che sia svolto (**con esito positivo**) prima lo studio di prestazioni dell'assay e successivamente utilizzato all'interno del clinical trial.

La linea guida Mdcg 2022-10 alla domanda/risposta 2 indica che:

2. Domanda: *Tutti gli IVD utilizzati in una sperimentazione clinica richiedono la marcatura CE al momento della sperimentazione clinica?*

Risposta: *Non tutti. Un IVD utilizzato in una sperimentazione clinica deve essere conforme alla legislazione sui dispositivi medico-diagnostici in vitro. Ciò implica che l'IVD ha la marcatura CE per lo scopo previsto, o è un IVD interno (in-house) (vedere D3) o è un dispositivo per uno studio delle prestazioni secondo l'IVDR **in corso in parallelo** (vedere D6, D7). Gli IVD interni e i dispositivi per lo studio delle prestazioni non devono recare la marcatura CE.*

Si deve valutare caso per caso

AIIC 2023

FORTEZZA DA BASSO

Firenze 10-13 maggio 2023

Convegno Nazionale
Associazione Italiana Ingegneri Clinici

Innovazione e accessibilità:

il governo delle tecnologie sanitarie come sfida sociale

Grazie dell'attenzione