

Dispositivi medici contenenti una sostanza medicinale.
Il ruolo di AIFA nella valutazione di qualità e sicurezza
della sostanza medicinale, incluso il profilo di beneficio
clinico/rischio

Alessandra Dell'Utri

Roma, 23 febbraio 2017



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Alessandra Dell'Utri**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso



AGENDA

- Autorità competente
- Normativa di riferimento
- Meddev 2. 1/3 rev 3 (questo sconosciuto!)
- Novità introdotte con il nuovo Regolamento (in corso di approvazione)

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
Art. 48 Legge 326/2003



Regolamento AIFA
G.U. n. 140 del 17 giugno 2016

Regolamento AIFA 2016

Articolo 15 (Area Autorizzazioni medicinali)

a) Ufficio Autorizzazione all'immissione in commercio:rticolo 15 (Area Autorizzazioni medicinali)

-
- gestione delle procedure di Scientific Opinion sulle sostanze ancillari annesse a dispositivi medici di classe III
-

NORMATIVA DI RIFERIMENTO

- [Direttiva 2007/47/CE](#) del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 settembre 2007 che modifica la direttiva 90/385/CEE del Consiglio per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, la [direttiva 93/42/CEE](#) del Consiglio concernente i dispositivi medici, e la direttiva 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi recepita in Italia con il D.lgs. 24 febbraio 1997, n. 46 emendato con il [D.lgs. 25.01.2010, n. 37](#) "Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE, 93/42/CE e 98/8/CE"



D.lgs. 25.01.2010, n. 37

ART. 2 (Campo di applicazione)

2. I dispositivi comprendenti come parte integrante una sostanza la quale, qualora utilizzata separatamente, possa esser considerata un medicinale ai sensi del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, che recepisce il codice comunitario sui medicinali per uso umano, e successive modificazioni e possa avere un effetto sul corpo umano con un'azione accessoria a quella del dispositivo sono valutati ed autorizzati in conformità del presente decreto.



D.lgs. 25.01.2010, n. 37

ALLEGATO IX CRITERI DI CLASSIFICAZIONE

4. Regole speciali

4.1. Regola 13 - Tutti i **dispositivi che comprendono come parte integrante una sostanza la quale, qualora utilizzata separatamente, possa essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e che possa avere un effetto sul corpo umano con un'azione accessoria a quella del dispositivo, rientrano nella classe III.**



D.lgs. 25.01.2010, n. 37

ALLEGATO I - REQUISITI ESSENZIALI

7.4. Quando un dispositivo incorpora come parte integrante una sostanza la quale, se utilizzata separatamente, può essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, che recepisce il codice comunitario sui medicinali per uso umano, 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 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.**



D.lgs. 25.01.2010, n. 37

Nel caso di sostanze di cui al periodo precedente, **l'organismo notificato**, previa verifica dell'utilità della sostanza come parte del dispositivo medico e tenuto conto della destinazione d'uso del dispositivo, **chiede ad una delle autorità competenti designate dagli Stati membri a norma della direttiva 2001/83/CE**, recante il codice comunitario sui medicinali per uso umano, o all'Agenzia europea per i medicinali (EMA),, **un parere scientifico sulla qualità e sulla sicurezza della sostanza, ivi compreso il profilo clinico rischi/benefici relativo all'incorporazione della sostanza nel dispositivo.**

D.lgs. 25.01.2010, n. 37

Nell'esprimere il parere, le autorità o l'EMA **tengono conto del processo di fabbricazione e dei dati relativi all'utilità dell'incorporazione della sostanza nel dispositivo** come stabiliti dall'organismo notificato. Quando un dispositivo incorpora, come parte integrante, un derivato del sangue umano,, chiede all'EMA,

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 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.**



D.lgs. 25.01.2010, n. 37

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.

MEDICAL DEVICES: Guidance document

MEDDEV 2. 1/3 rev 3 (questo sconosciuto!)

Borderline products, drug-delivery products and **medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance** or an ancillary human blood derivative

Guidelines relating to the application of:

- The Council Directive 90/385/EEC on Active Implantable Medical Devices
- The Council Directive 93/42/EEC on Medical Devices

This guidance incorporates the changes introduced by the Directive 2007/47/EC. These changes have to be applied as of 21 March 2010.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

MEDDEV 2. 1/3 rev 3

SECTION B. DRUG-DELIVERY PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES INCORPORATING AS AN INTEGRAL PART, AN ANCILLARY MEDICINAL SUBSTANCE OR AN ANCILLARY HUMAN BLOOD DERIVATIVE

B.1 Introduction

The term "Competent Authority" is used in this document to represent a competent body responsible for the evaluation of applications for medicinal products for human use being placed on the market (*i.e. national competent authority designated by the Member States or the European Medicines Agency (EMA)*).

This guideline aims to provide interested parties with appropriate guidance on procedural aspects **to facilitate the consultation procedure** to a Competent Authority by notified bodies on medicinal products, within the meaning of Article 1 of Directive 2001/83/EC incorporated, as an integral part, in a medical device and which are liable to act upon the body with action ancillary to that of the device.



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

B.2 Drug-delivery products **regulated as medicinal products**

B.2.1 Examples of drug-delivery products regulated as medicinal products

B.3 Drug-delivery products **regulated as medical devices**

B.3.1 Examples of drug-delivery products regulated as medical devices



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

MEDDEV 2. 1/3 rev 3

B.4 Medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance

Note: The substance incorporated in the device **must meet the three following conditions:**

- The substance, if used separately, may be considered to be a medicinal product;
- The substance is liable to act upon the human body;
- The action of this substance is ancillary to that of the device.

A medical device incorporates a medicinal substance as an integral part, within the meaning of Article 1 (4) MDD and Article 1 (4) AIMDD, **if and only if the device and the substance are physically or chemically combined at the time of administration** (i.e. use, implantation, application etc) to the patient.



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

B.4.1 Examples of medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance

- ❖ Catheters coated with heparin or an antibiotic agent,
- ❖ Bone cements containing antibiotic,
- ❖ Root canal fillers which incorporate medicinal substances with ancillary action,
- ❖ Soft tissue fillers incorporating local anaesthetics,
- ❖ Bone void filler intended for the repair of bone defects,
- ❖ Condoms coated with spermicides,
- ❖ Electrodes with steroid-coated tip,
- ❖ Wound dressings, surgical or barrier drapes (including tulle dressings) with antimicrobial agent,



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

- ❖ Intrauterine contraceptives containing copper or silver.
- ❖ Ophthalmic irrigation solutions principally intended for irrigation which contain components which support the metabolism of the endothelial cells of the cornea
- ❖ Drug eluting coronary stents

It should be noted that the mere coating of a product with a chemical does not imply that the chemical is a medicinal substance. For example, hydroxyapatite, frequently used as coating for orthopaedic and dental implants, is not considered a medicinal substance. Other coatings which are in use and which are not medicinal substances are hydromers and phosphorylcholines.



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

C. **Consultation procedure** on devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substances or an ancillary human blood derivative

C.1 Purpose of the consultation procedure

C.2 Notified Body actions to initiate consultation process

- a) The **Notified Body** should ensure that data supplied by the manufacturer in relation to the device and its intended use includes a **specific segment** regarding the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative incorporated in the medical device.

Presentation of the data according to the format of the "Notice to Applicants" may facilitate the review by the Competent Authority (Ref: "The Rules governing medicinal products in the European Union", volume 2B)



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

The **assessment of "usefulness" and "safety"** has a particular implication when applied to a medicinal substance which has an ancillary action within a device/medicinal product combination.

The **aspect of "usefulness" relates to the rationale for using the medicinal substance in relation to the specific intended purpose of the device.** It refers to the suitability of the medicinal substance to achieve its intended action, and whether the potential inherent risks (aspects of "safety") due to the medicinal substance are justified in relation to the benefit to be obtained within the intended purpose of the device.

By means of the consultation process, the Competent Authority may make available relevant information concerning risks related to the use of the substance (*e.g. resulting from pharmacovigilance*).



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

C.3 Documentation to be provided by the Notified Body to the Competent Authority

Because of the wide range of medical devices which incorporate, as an integral part, an ancillary medicinal substances or an ancillary human blood derivative, a flexible approach to the data requirements is necessary. Nevertheless the information should be based in principle, to the extent relevant, on Annex I to Directive 2001/83/EC, as amended by Commission Directive 2003/63/EC. It is envisaged that, where well-known medicinal substances for established purposes are the subject of the consultation, all aspects of safety and usefulness may not be required and many of the headings will be addressed by reference to literature, including standard textbooks, experience and other information generally available. Nonetheless all headings should be addressed; either with relevant data or justification for absence of data. The latter may be based on the manufacturer's risk assessment.



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

For **new active substances** and for **known substances in a non-established purpose, comprehensive data is required** to address the requirements of Annex I to Directive 2001/83/EC. The evaluation of such active substances would be performed in accordance with the principles of evaluation of new active substances.

Particular attention should be given to, as relevant:

- The "EMA recommendation on the procedural aspects and dossier requirements for the consultation to the EMA by a Notified body on an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative incorporated in a medical device, EMEA/CHMP/401993/2005."
- **Published guidance from national competent authorities** on the documentation requirements for consultations.



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

1) General information

A general description of the medical device including the manufacturer's claim regarding the purpose of the incorporation of the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative, together with a critical appraisal of the results of the risk assessment.

2) Quality Documentation

- a) **For the ancillary medicinal substance** or the ancillary human blood derivative **itself**:
- Relevant parts of CTD-Module 3 in accordance with the format of the "Notice to Applicants" (Ref: "The Rules governing medicinal products in the European Union", volume 2B). Relevant parts should be provided, depending on whether the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative is an active pharmaceutical ingredient or a formulated medicinal product.



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

- Information on the active substance may be provided in the form of an Active Substance Master File (ASMF), structured according to Module 3.2.S of the CTD-format. Particular attention should be made to current CHMP quality guidelines on ASMF.
- Where applicable, reference shall also be made to the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) or in the absence of a Ph. Eur. monograph to a national pharmacopoeia of one of the Member States. If no monograph is available from the Member States reference may be to other national monographs or to the manufacturer's specification and methods of analysis.
- CTD-Module 2.3 (Quality Overall Summary) in accordance with the format of the "Notice to Applicants" (Ref: "The Rules governing medicinal products in the European Union", volume 2B)



PRINCIPALI CRITICITA' RISCONTRATE

- Disorganizzazione dei dati presentati (file non organizzati in cartelle, stessi file riportati in parti diverse del dossier anche con denominazioni differenti)
- Totale mancanza di dati sul produttore e/o sul principio attivo
- Dichiarazione di GMP compliance del produttore di principio attivo: chi deve rilasciarla?
- ASMF non depositato in AIFA (necessario al fine di valutarne la parte chiusa)
- Mancanza di dati comunque necessari quando al produttore di API è stato rilasciato il CEP (elenco delle specifiche, certificati analitici al rilascio, informazioni e dati sul confezionamento, studi di stabilità condotti in condizioni ICH)



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

b) For the **ancillary medicinal substance** or the ancillary human blood derivative **as incorporated in the medical device**:

❖ **Qualitative and quantitative particulars of the constituents**

A description of the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative, and the amount (giving a range where appropriate) of the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative incorporated into each medical device. If the medicinal substance or the ancillary human blood derivative is modified during its incorporation into the medical device, relevant information shall be provided.

❖ **Description of method of manufacture**

An overall description will already form part of the application to the Notified Body; the section dealing with incorporation of the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative in the medical device should be provided.



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

❖ Controls of starting materials

The specification for the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative shall be provided.

❖ Control tests carried out at intermediate stages of the manufacturing process of the medical device

This information is only necessary if it is directly relevant to the quality of the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative as incorporated in the medical device.

❖ Final Control tests of the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative in the medical device

Qualitative and quantitative tests carried out to control the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative incorporated in the medical device.



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

❖ Stability

Information defined to show the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative maintains its desired function throughout the defined shelf-life of the medical device including, taking account of the manufacturer's recommended storage conditions, potential interaction with other materials, and potential degradation of the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative.

PRINCIPALI CRITICITA' RISCONTRATE

- Disorganizzazione dei dati presentati (file non organizzati in cartelle, stessi file riportati in parti diverse del dossier anche con denominazioni differenti)
- Totale mancanza di dati
- Dati parzialmente mancanti e/o mancata giustificazione di tale mancanza
- Quantità di principio attivo presente nel dispositivo non dichiarata (o non chiaramente specificata)
- Specifiche di controllo non adeguate
- Dati riferiti a dispositivi diversi (diversa composizione quali-quantitativa in API) senza un razionale scientifico necessario all'eventuale *cross-linking* dei dati



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

3) Non-clinical Documentation

❖ Non-clinical pharmacology

✓ Pharmacodynamics

This section should address the intended action of the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative in the context of its incorporation into a medical device.

✓ Pharmacokinetics

It is anticipated that pharmacokinetic studies will not be required in the majority of cases. Some or all of the following areas may need to be addressed as appropriate:



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

- Description of the pattern of local and systemic exposure to the ancillary medicinal substance or to the ancillary human blood derivative,
- Where the level of exposure fluctuates (AUC), the maximum level and duration of exposure should be considered,
- Where it is considered possible that potential levels of systemic exposure may present a safety concern, maximum peak plasma concentration should be established, taking due consideration of individual variability,
- New active substances will require information on the release from the medical device, and, if relevant, its subsequent absorption, distribution, metabolism and excretion (AUC and eventually metabolites, if relevant).



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

- ✓ Toxicity (including single-dose toxicity, repeat-dose toxicity, genotoxicity, carcino-genicity and reproductive and developmental toxicity, as applicable).

Reference to the known toxicological profile of the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative may be provided. In the case of new active substances, the results of toxicity tests should be provided, taking into account relevant CHMP guidelines. This may include information on toxicity and biocompatibility of the medical device which may be available from evaluation in accordance with the EN 10993 series of standards.



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

✓ Local tolerance

This is of particular relevance since the route of exposure to the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative may be different from its conventional application. The relevant results of medical device testing according to EN ISO 10993 should be provided or, where appropriate, information from the scientific literature.



PRINCIPALI CRITICITA' RISCONTRATE

- Disorganizzazione dei dati presentati (file non organizzati in cartelle, stessi file riportati in parti diverse anche con denominazioni differenti)
- Dati mancanti e/o mancata giustificazione di tale mancanza
- Dati riferiti a dispositivi diversi (diversa composizione quali-quantitativa in API) senza un razionale scientifico necessario all'eventuale *cross-linking* dei dati
- Dati limitati allo studio della biocompatibilità del dispositivo, mentre sarebbero necessari dati sulla tossicità della sostanza medicinale
- Mancanza di dati di farmacocinetica e farmacodinamica con conseguente impossibilità di valutazione del rapporto rischio/beneficio
- Report degli studi carenti dei dati essenziali e limitati ad una mera descrizione del test e dei risultati ottenuti, senza valutazione statistica e critica



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

4) Clinical evaluation

Since **these medical devices will be class III**, clinical data will form part of the information provided to the Notified Body under annex II or III of the applicable Directive. This **data will address** the requirements for clinical evaluation of the medical device incorporating an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative **as required by Annex X of Directive 93/42/EEC** or annex VII of Directive 90/385/EEC, respectively. This data **will address the safety of the medical device in its entirety**. The **usefulness of the ancillary medicinal substance** or the ancillary human blood derivative incorporated in the medical device **should be addressed by clinical evaluation or by cross-reference to other sections of the dossier**, as applicable.



Annex X of Directive 93/42/EEC

VALUTAZIONE CLINICA

1 . Disposizioni generali

- 1.1 . La conferma del rispetto dei requisiti relativi alle caratteristiche e alle prestazioni specificate ai punti 1 e 3 dell'allegato I **in condizioni normali di utilizzazione del dispositivo**, nonché la **valutazione degli effetti collaterali indesiderati**, **devono basarsi**, in linea di principio, per i dispositivi impiantabili e **per i dispositivi appartenenti alla classe III su dati clinici**. L'adeguamento dei dati clinici deve basarsi, tenendo conto ove necessario delle norme armonizzate pertinenti, sugli elementi seguenti:
- 1.1.1. su una **raccolta di letteratura scientifica** pertinente attualmente disponibile e riguardante l'utilizzazione prevista del dispositivo e delle tecniche da questo attuate, nonché, ove necessario, su una **relazione scritta contenente una valutazione critica di detta letteratura**;
- 1.1.2. oppure sui **risultati di tutte le indagini cliniche realizzate**



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

An appropriate methodology for clinical investigations on medical devices is described in EN ISO 14155-1:2003 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Part 1: General requirements and EN ISO 14155-2:2003 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Part 2: Clinical investigation plans.

Particular attention shall be given to any specific guidelines (e.g. EMA guideline on the clinical and non clinical evaluation during the consultation procedure on medicinal substances contained in drug eluting (medicinal substance-eluting) coronary stents, MEDDEV guidance 2.7.1 Appendix 1 – clinical evaluation of coronary stents).



PRINCIPALI CRITICITA' RISCONTRATE

- Disorganizzazione dei dati presentati (file non organizzati in cartelle, stessi file riportati in parti diverse del dossier anche con denominazioni differenti)
- Dati mancanti e/o mancata giustificazione di tale mancanza
- Dati riferiti a dispositivi diversi (diversa composizione quali-quantitativa in API) senza un razionale scientifico necessario all'eventuale *cross-linking* dei dati
- Report degli studi carenti dei dati essenziali e limitati ad una mera descrizione del test e dei risultati ottenuti, senza valutazione statistica e critica
- Mancanza di discussione critica dei riferimenti bibliografici proposti
- Mancanza di dati su efficacia ed effetti indesiderati con conseguente impossibilità di valutazione del rapporto rischio/beneficio



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

5) Labelling

Details supplied by the manufacturer of labelling or information to be provided with the medical device with regard to the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative, **is to be supplied to the Competent Authority to assist in the understanding of the safety and usefulness of the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative together with the medical device**



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

C.4 **Consultation process** on medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative

- a) The **Notified Body**, having requested a Competent Authority to provide an opinion concerning the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative and its application, **should, together with the Competent Authority, agree such matters as: time-schedules, modalities to obtain further information, including clock stops, fees and practical arrangements for submission of data.**
- Further details about the procedure to follow for a consultation to the EMA are detailed in the *EMA recommendation EMEA/CHMP/401993/2005*
 - National competent authorities may also have published guidance on the procedure to follow for consultations.



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

- b) The **Notified Body** should make available to the Competent Authority relevant data as specified in C.3 together with its own verification of the **usefulness** of the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative incorporated in the device.
- c) The **Competent Authority** should review the data provided by the **Notified Body**. It should consider the use of the ancillary medicinal substance or of the ancillary human blood derivative **by analogy with existing information regarding the known applications and appropriate features of safety, quality and usefulness as they may be relevant to the specific intended purpose** of the device incorporating, as an integral part, the ancillary medicinal substance or the ancillary human blood derivative.

.....

MEDDEV 2. 1/3 rev 3

- e) The **Competent Authority should inform the Notified Body of its opinion**, taking into account the manufacturing process and the data related to the usefulness of incorporation of the ancillary medicinal substance or of the ancillary human blood derivative into the device as determined by the Notified Body.
- f) The **scientific opinion of the competent authority must be included in the documentation concerning the device**. The opinion of the Competent Authority must be drawn up within 210 days after receipt of a valid documentation. This time period excludes clock stops.
- g) For medical devices incorporating an ancillary medicinal substance, the **notified body will give due consideration to the views expressed in this consultation when making its decision**. It will convey its final decision to the Competent Authority concerned.



MEDDEV 2. 1/3 rev 3

The Notified Body should take into account the opinion of the Competent Authority and use its judgment to either approve the product, after consideration of all aspects of risk/benefit in the intended or expected use of the product, or alternatively to reject the product. It may be that certain suggestions from the Competent Authority may be adopted by the manufacturer to render the product acceptable.

The Notified Body should inform the Competent Authority which was consulted of the decision reached by the Notified Body, and where this decision deviates from the opinion provided by the Competent Authority this will be shown. Where a Notified Body receives a negative opinion from the Medicinal Product Competent Authority, they should consult with the device Competent Authority before issuing a certificate.



IL NUOVO REGOLAMENTO in corso di approvazione

Le novità introdotte

Persona responsabile per la compliance regolatoria (art. 13)

I produttori di dispositivi saranno tenuti ad individuare almeno una persona all'interno della loro organizzazione che sarà responsabile di tutti gli aspetti riguardanti la conformità ai requisiti della nuova normativa

tra i suoi compiti c'è anche assicurare che la **documentazione tecnica e la dichiarazione di conformità siano redatte e aggiornate**

- potrebbe essere il contatto per la dichiarazione di GMP compliance del produttore della sostanza medicinale ancillare

Gruppo di coordinamento per i dispositivi medici (art. 78)

tra i cui compiti c'è quello di assistere le autorità competenti degli Stati membri nelle loro attività di coordinamento, in particolare in materia di **classificazione e status normativo dei dispositivi** (art. 80, lettera d)

- potrebbe essere il contatto per la corretta classificazione dei prodotti cosiddetti borderline

Classificazione

(Annex VII – punto 6 “Special Rules”)

6.1. Rule 13

All devices incorporating, as an integral part, a substance which, if used separately, can be considered to be a medicinal product, as defined in Article 1 of Directive 2001/83/EC, including a medicinal product derived from human blood or human plasma, with action ancillary to that of the devices, are in class III.

Confronto con la vigente Direttiva (Annex IX – punto 4 “Special Rules”)

4.1. Rule 13

All devices incorporating, as an integral part, a substance which, if used separately, can be considered to be a medicinal product, as defined in Article 1 of Directive 2001/83/EC, ~~and which is liable to act on the human body~~ with action ancillary to that of the devices, are in Class III.



Procedura (Annex VIII)

6.1. Procedure in the case of devices incorporating a medicinal substance

- (e) The scientific opinion of the medicinal products competent authority or the EMA, and any possible update, shall be included in the documentation of the notified body concerning the device. The notified body shall give due consideration to the views expressed in the scientific opinion when making its decision. **The notified body shall not deliver the certificate if the scientific opinion is unfavourable.**
- (f) Before any changes **The notified body shall not deliver the supplement to the EU technical documentation assessment certificate if the scientific opinion is unfavourable.**



CONTATTI

e-mail: a.dellutri@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.gov.it



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA