

Introducción a la regulación de dispositivos médicos y al control de diseño

Cristina Cornes, Ph.D.

2017

Temario

1. Introducción a las regulaciones y standards que aplican a dispositivos médicos
2. Control de diseño
3. Introducción al análisis de riesgos

Aclaraciones:

Las citas textuales de normas o de la regulación son hechas en el idioma original. Se indica en todos los casos la fuente.

El uso de inglés se ha mantenido cuando se entendió que la traducción no aportaba claridad al concepto que se desea explicar.

!

1. Introducción a las regulaciones y standards

Abreviaciones

- MDS – Medical device software
- MD/DM – Medical device/Dispositivo Médico
- OTS – Off The Shelf component
- DHF – Design History File (Carpeta de Diseño)
- Fw – Firmware
- Sw – Software
- Hw – Hardware
- CM – Gestión de Configuraciones





Medical Device [62304]

- Any instrument, apparatus, implement, machine, appliance, implant, in vitro reagent or calibrator, software, material or other similar or related article intended by the MANUFACTURER to be used alone or in combination for human beings for one or more of the specific purposes of:
 - Diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease
 - Diganosis, monitoring, reatment, alleviation or compensation for an injury
 - Investigation, replacement, modification or support of the anatomy or of plhysiological process,
 - Supporting or sustaining life,
 - Control of conception
 - Desinfection of medical devices,
 - Providing information for medical purposes by means of in vitro examination of specifimens derived form the human body,
- And which does not achieve its primary intended action in or on the human body by pharmacological, inmunological or metabolic means but which may be assisted in its function by such means

Medical Device Software [62304]

- Software system that has been developed for the purpose of being incorporated into the medical device being developed or that is intended for use as a medical device in its own right

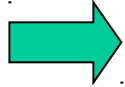
Ejemplos

I

- Sistema de radiación para tratamientos oncológicos
- Sistema de rayos X
- Marcapasos
- DIU
- Preservativos

De qué modo pueden fallar?

De qué modo pueden fallar?

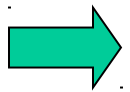


Si un dispositivo médico no cumple con sus requerimientos puede causar daño

Safety y Risk Management son los conceptos claves desde la concepción del dispositivo hasta su disposición!!

Concepto Clave: "Safety"

El cumplimiento del dispositivo médico (DM) con los requerimientos es crítico para la seguridad del paciente u operario.



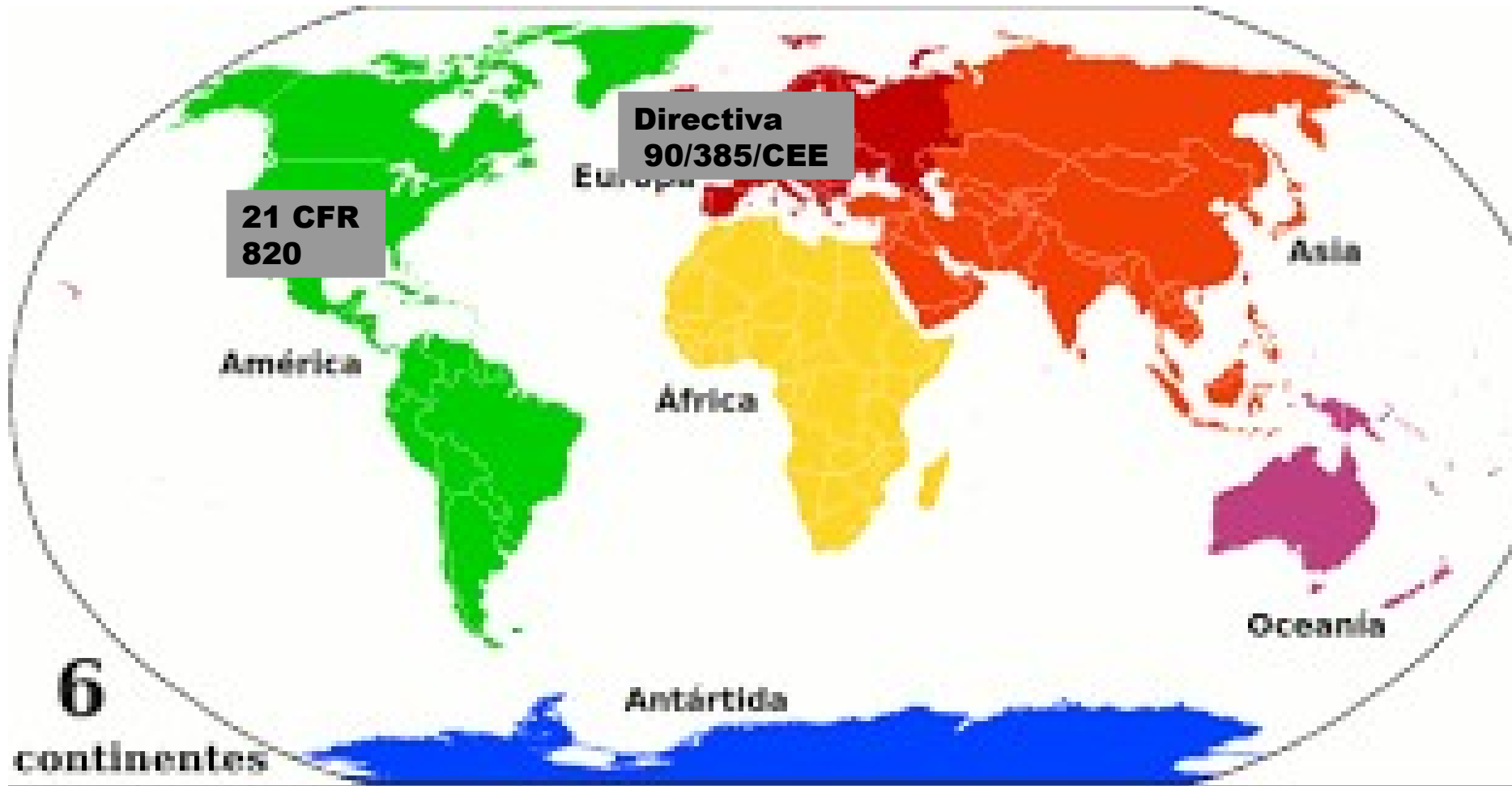
Gestión de Riesgo:

[1] Involucra el ciclo completo de desarrollo del DM

[2] Es un punto central del desarrollo de DM y del software del DM

La puesta en el mercado está fuertemente regulada por la ley.

Legislación



Organismos Regulatorios



FDA Food & Drug Administration

TGA Therapeutics Goods Administrator

CFDA China Food & Drug Administration

HC Health Canada

SFDA Saudi Food and Drug Authority

Regulación y Organismos Regulatorios

Mercado



Regulación: es el conjunto de leyes con las que el fabricante debe cumplir

Organismo regulador: es quien autoriza al fabricante la puesta del producto en el mercado

Regulaciones y Organismos Regulatorios - Ejemplos

Comunidad Económica Europea (CEE)

Directiva 90/385/CEE y Real Decreto 643/1993 (regulación de productos sanitarios implantables activos)

Organismos notificados (TUV, BSI, et)

USA

FDA 21 CFR 820.30

Food and Drug Administration (FDA)

Uruguay

Ministerio de Salud Pública

Quiénes somos nosotros?

Usuario de dispositivos médicos?

Diseñamos el dispositivo médico?

Fabricamos el dispositivo médico por completo o partes?



DEFINAMOS NUESTRO ROL

En esta charla seremos diseñadores y fabricantes de dispositivos médicos

– Nos concentraremos en el proceso de

CONTROL DE DISEÑO y GESTION DE RIESGOS

Standards

Recolectan la **experiencia, lecciones aprendidas** and **buenas prácticas** obtenidas a lo largo del tiempo:

- De diferentes compañías y proyectos
- Diferentes países
- Ayudan a regular la relación entre clientes y empresas proveedoras
- Pueden ser nacionales/internacionales
- Pueden aplicar a **procesos** o **productos**

Standards

- Ayudan a unificar/simplificar la evaluación de un producto (especialmente para obtener la aprobación de organismos reguladores como FDA, MSP, en CE)
- El cumplimiento de un producto con estándares:
 - Puede ser requerido por la ley para autorizar la comercialización del producto
 - Puede estar especificado en el contrato como parte de los requerimientos
 - Simplifica las operaciones de importación y exportación

Standards

- Standards de procesos
 - 62304: Requieren la presencia de un conjunto de actividades y procesos

Testing no es suficiente para determinar que un dispositivo médico es *safe* en su uso

- Standards for Products
 - Requieren ciertas características de los producto que se consideran seguras

PROCESS Standards (Eg.)

Medical Devices Area

ISO 13485 Medical Devices – Quality Management Systems – Requirements for regulatory purposes

ISO 14971 Application of Risk management to Medical Devices

ISO/IEC 62304 Medical device software – software life cycle processes

IEC 62366-1 Medical devices – Part 1: Application of usability engineering to medical devices

....

PROCESS Guidelines (FDA)

- Guidance for General Principles of Software Validation,
January 11, 2002; Food and Drug Administration
- Guidance for Off-The-Shelf Software Use in Medical Devices
September 9, 1999
- Postmarket Management of Cybersecurity in Medical Devices
Guidance for Industry and Food and Drug Administration
Staff Dec 2016
- Etc.

PRODUCT Standards (Eg.)

Medical Devices Area

- EN 45502-1 Active Implantable Medical Devices - Part:1
General Requirements for Safety, Marking and Information to be
Provided by the Manufacturer
- EN 45502-2-1 Active Implantable Medical Devices Part 2-1:
Particular Requirements for Active Implantable Medical Devices
Intended to Treat Bradyarrhythmia (Cardiac Pacemakers),
- ISO 14708-3 Implants for surgery -- Active implantable medical
devices -- Part 3: Implantable neurostimulators
- IEC EN 60601-1 Third Edition, Medical Electrical Equipment Part
1: General Requirements for Safety

...

2. Control de Diseño

Conceptos Claves

El testing no es suficiente para garantizar que un producto es seguro en su uso.

La seguridad esta determinada por todos los procesos desde su concepción hasta su descarte.

La calidad del dispositivo médico está determinada por las características del:

- Producto
- Proceso de diseño
- Proceso de manufactura
- Proceso de gestión de riesgos
- Proceso de gestión de cambios

Clases de Dispositivos Médicos

Definiciones extraídas de CFR 820

Class I devices are deemed to be **low risk** and are therefore subject to the least regulatory controls.

- Ej. Hilo dental

Class II devices are **higher risk devices than Class I** and require greater regulatory controls to provide reasonable assurance of the device's safety and effectiveness.

- Ej. condones

Class III devices are generally **the highest risk devices** and are therefore subject to the highest level of regulatory control.

They must typically be approved by FDA before they are marketed.

- E.j. válvulas cardíacas de reemplazo, marcapasos

Proceso Control de Diseño (según 21 CFR 820.30)

Determinar la clase del dispositivo: I, II, III

Planificación

Cronograma, recursos y herramientas

Identificar entradas y salidas del diseño

Revisiones del diseño

Desarrollo del Diseño

- Requerimientos
- Gestión de Riesgos
- Diseño de la electrónica
- Diseño mecánico
- Diseño del soft/firmware
- Diseño etiquetado y empaque

Verificación del diseño

- Verificar que el diseño cumple con los requerimientos
- Hice correctamente el producto?

Validación del diseño

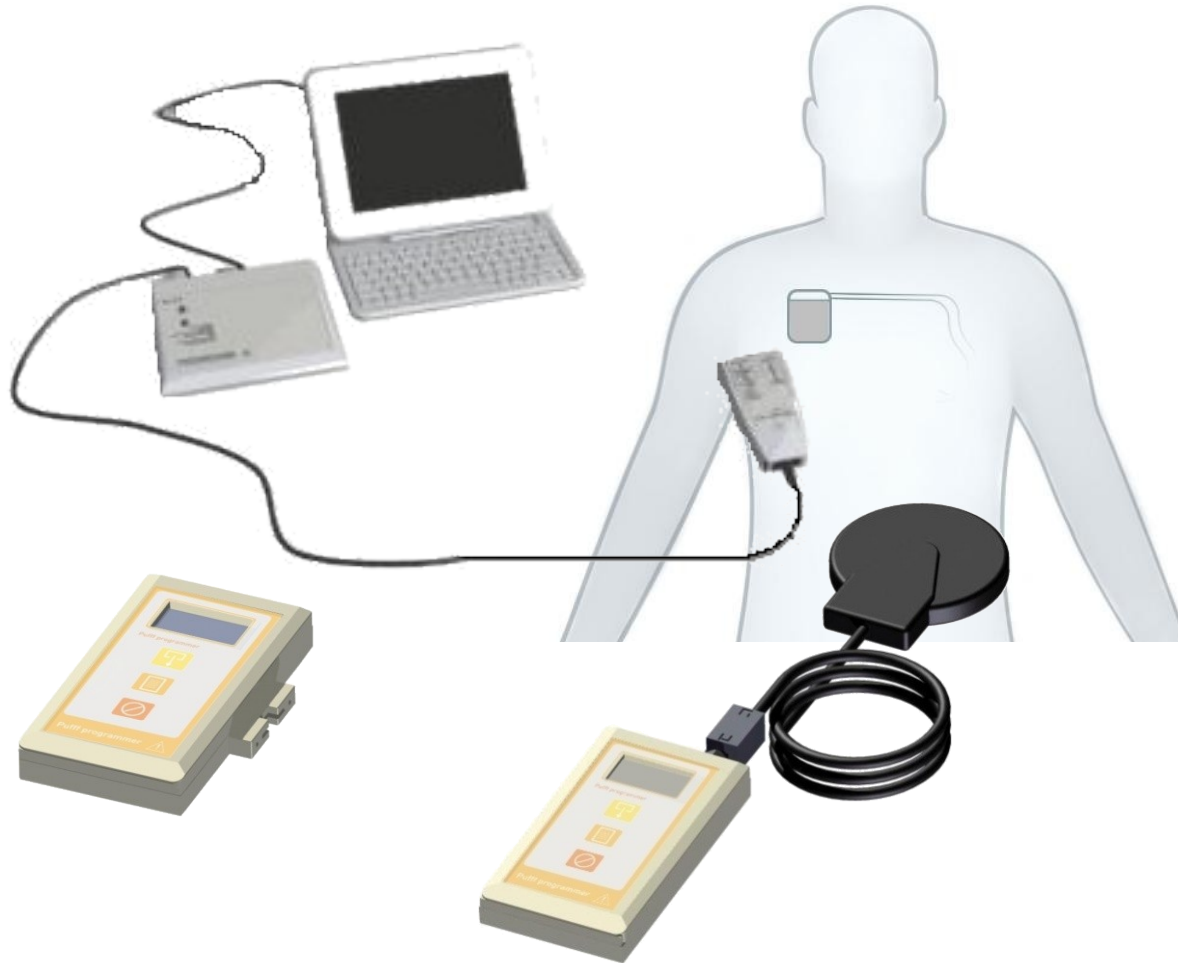
- Validar que diseño sirve para el uso esperado
- **Hice el producto correcto?**

Transferencia del Diseño

- Transferencia del diseño a la fabricación

Gestión de Cambios

Sistema Médico Implantable Activo Ejemplo



Carpeta de Diseño (DHF)

PLANNING, RISK MANAGEMENT, CHANGE MANAGEMENT

System Requirements

System Test Protocol / Test Results

System Design Document

Communication Protocols

OTS Basic Documentation

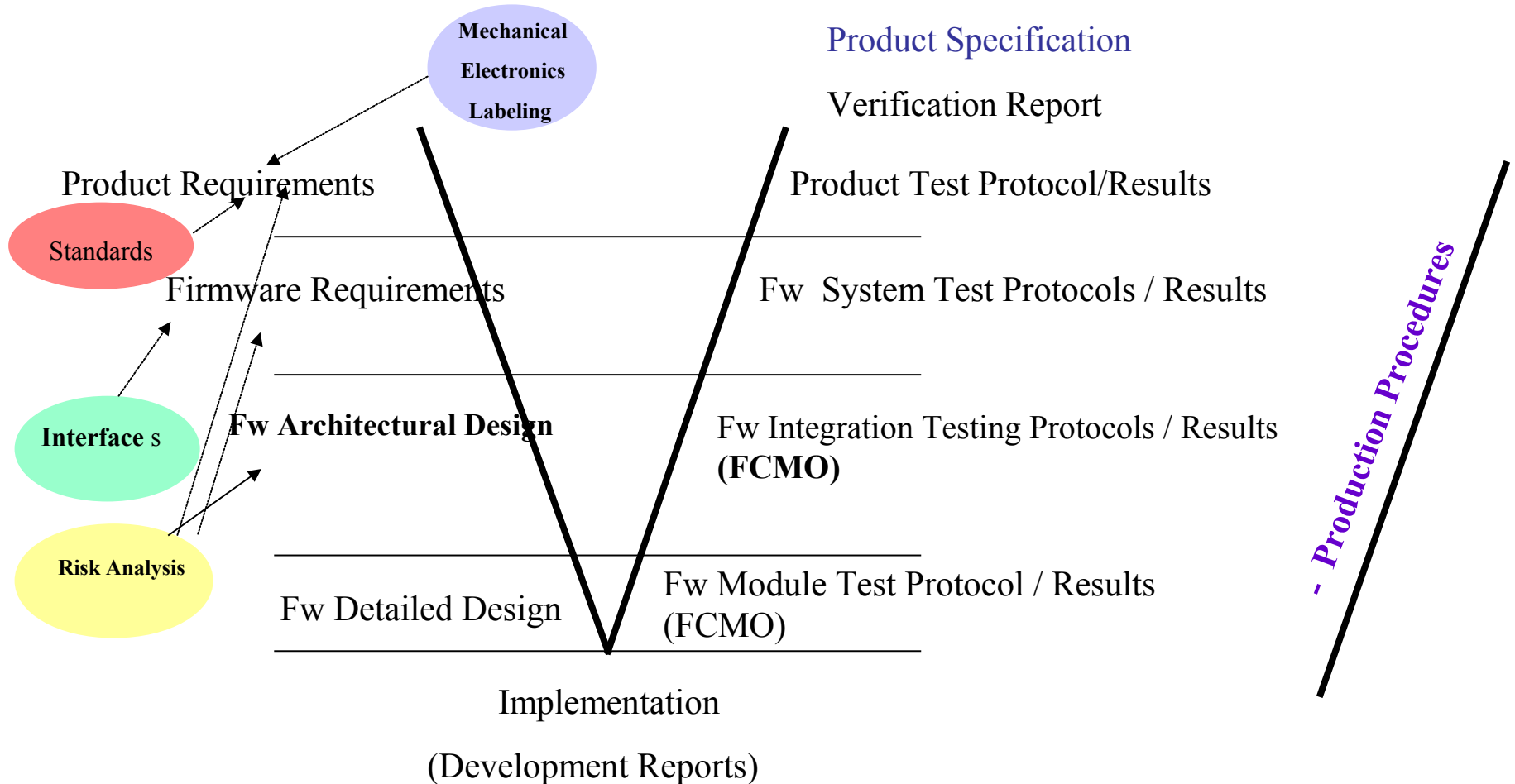
Analysis of Risks
Related to Possible
Failures in the System

Traceability for risk
mitigation controls

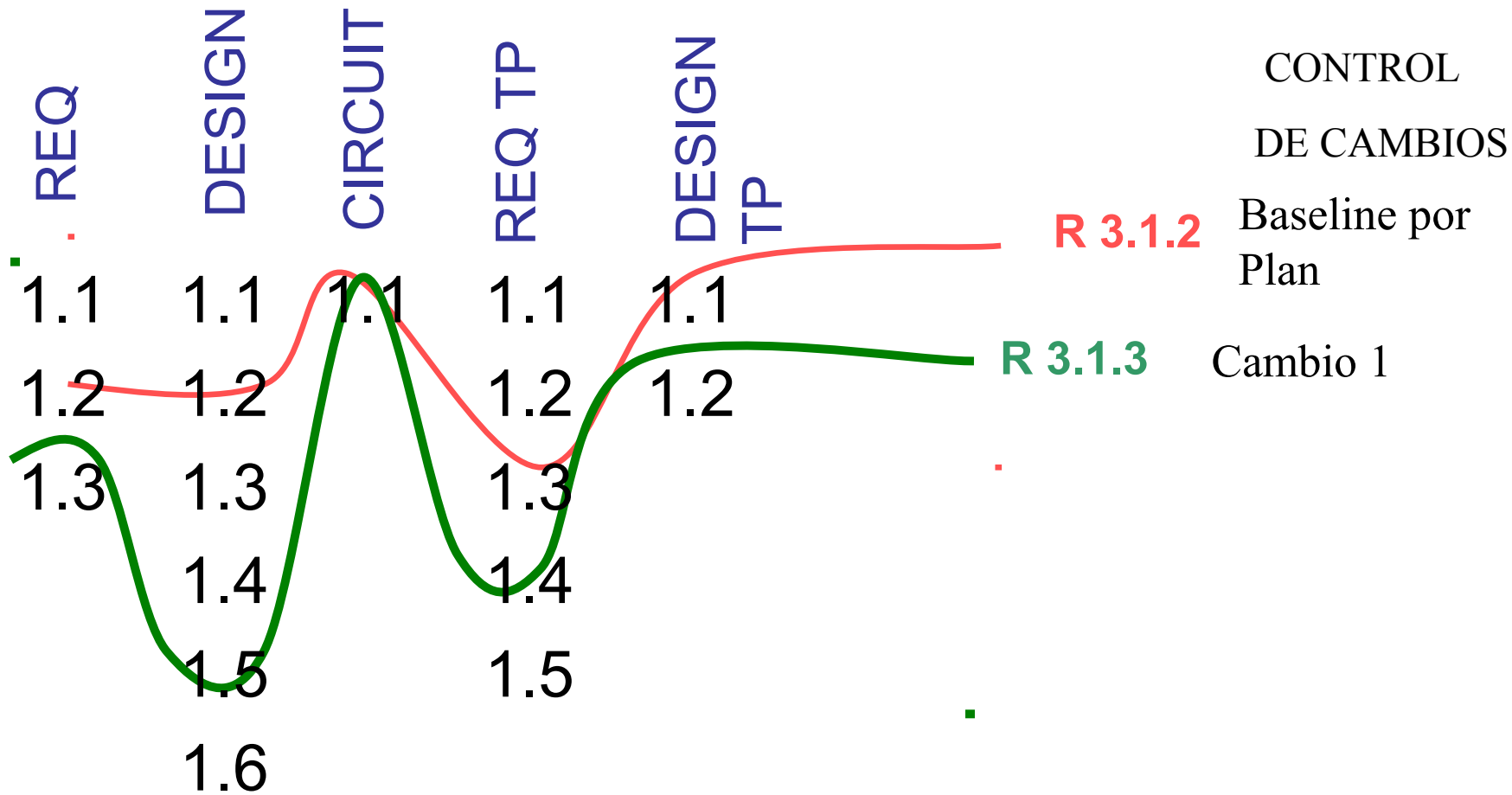
To identify critical portions
of the system

Carpeta de Diseño

PLANNING, RISK MANAGEMENT, CHANGE MANAGEMENT



Gestión de Cambios



Configuración incluye el DHF (i.e. requerimientos, especificaciones, fuentes, Documentos de diseño, etiquetas, protocolos de test, reportes, etc)

Requerimientos

Definición del conjunto de características que se esperan del dispositivo:

- Funcionales
- Físicos
- Interfases con otros componentes
- Performance
- De seguridad
- Etiquetado
- Regulatorios

- **Se originan del uso esperado, de los requisitos regulatorios que aplican al producto, del análisis de riesgos, del refinamiento del diseño, etc.**
-
- **Deben ser verificables de forma objetiva**

Ejemplo

Cómo serían los requerimientos de un marcapasos?



Batería	
Química y modelo	Lithium Iodine WG8711
Voltaje inicial	2.8 V
Máxima Capacidad Disponible:	0.85 Ah
Características físicas	
Dimensiones:	50x40,5x6 mm
Masa:	24,2 gr
Material de la lata:	Titanium
Conector:	3.2 mm, IS-1

Parámetros Programables	
Modos de Operación:	VVI, VVT, VOO, OVO, AAI, AAT, AOO, OAO, VVIR, VVTR, VOOR, AATR, AOOOR, AAIR
Frecuencia Base	de 32 a 120 ppm en pasos de 2 ppm
Ancho de Pulso	36 valores de 0.2 a 7.5 V
Polaridad de estímulo	Unipolar/Bipolar
Sensibilidad	...
Período refractario	de 200 ms a 500 ms en pasos de 10 ms
...	...
Indicadores de Baja Batería	
ERI	...
EOL	Cuando la capacidad remanente esta bajo el 3.5% de la capacidad inicial la frecuencia de estimulación baja en 10ppm y el modo respuesta al nivel de actividad se desactiva.
Respuesta al Imán	...

Ejemplo

Requerimiento: Frecuencia Base

La Frecuencia Base será programable en el rango de 32 a 120 ppm en pasos de 2 ppm.

No especifica la tolerancia para la verificación!

Requerimiento; Frecuencia Base

La Frecuencia Base será programable entre 32 ppm y 120 ppm en pasos de 2 ppm. El error en el período será menor al 1% del período de la frecuencia programada

Verificación

Consiste en dar evidencia objetiva que las salidas (entregables) del diseño cumplen con con los requerimientos.

Salidas del diseño?

Un diseño es una configuración compuesta por

- Diseño de Electrónica
- Versión de Firmware/Software
- Diseño Mecánico
- Diseño de Etiquetas y Empaque
- Procesos de Manufactura

Verificación

Verificar software es diferente a verificar hardware ?

Hardware:

Errores se trazan al diseño, desarrollo y manufactura

La probabilidad de falla puede estimarse (tiene wear out)

Tiene variabilidad de una unidad a otra

Software

Errores se tratan al diseño y desarrollo (**no** interviene la manufactura)

La probabilidad de falla **no** puede estimarse

No es físico: la complejidad es intangible, el impacto de pequeños cambios puede ser mayor

No tiene variabilidad (el comportamiento es sistemático)

Verificación

Definir el número de unidades de verificación y las condiciones ambientales para realizar la verificación del hardware.

La verificación debe hacerse en unidades representativas del proceso de manufactura.

Verificación del software puede incluir diferentes técnicas:

- Test funcionales
- Herramientas de análisis estático y dinámico
- Inspecciones de código

Verificación

Algunas características sólo pueden verificarse en unidades destinadas a la verificación pero no en las unidades de la línea producción

Ejemplos:

- Tests destructivos para verificar aspectos mecánicos
- Tests de interferencia

La **validación de los procesos** pretende asegurar que el proceso de manufactura tiene salidas consistentes.

Ejemplos:

- Validación del empaque
- Validación de la esterilización

Verificación

Procedimiento de Tests

- Debe ser repetible e incluir:
 - Equipo de tests
 - Pasos a seguir. Ciertas normas definen los pasos para hacer los tests. (ej: amplitud auricular y ventricular en marcapasos de acuerdo a EN45502-2-1)
 - Establecer resultados esperados en cada paso de verificación. Ciertas normas definen los criterios de aceptación.

Resultado de Tests

- Debe identificar la configuración del producto bajo test
- El equipo utilizado (calibrado en el caso de que las medidas sean el objeto del test)

Ejemplo

Requerimiento; Frecuencia Base

La Frecuencia Base será programable entre 32 ppm y 120 ppm en pasos de 2 ppm. El error en el período será menor al 1% del período de la frecuencia programada

Casos de test?

Modo: AAI, AAIR, AAT, AOO, AOOOR,
VVI, VVIR, VVT, VOO, VOOR

Frecuencia Base:

Frecuencia	Periodo (ms)
32	1875
60	1000
90	667
120	500

Ejemplo Procedimiento de Test

Precondición:

Ejecutar el test en el horno a temperatura de 37oC.

Caso de Test: Modo VOO

- 1, Conecte los terminales del dispositivo a una red de resistencias de **XX** Ohms \pm 1 %. en configuración de estrella entre cualquier terminal y un punto central.
2. Conecte a tierra del osciloscopio a Case, la punta 1 a V- y la punta 2 a V+.
2. Programar el dispositivo con los valores del set CASO_VOO.
3. Programar con la frecuencia del caso de test.
4. Mida la distancia entre dos ventrículos consecutivos de acuerdo a clausula 6.1.1 de EN45502-2-1.
5. **Verifique** que el período medido se encuentra dentro del rango esperado.

Caso de Test Modo VOO FrecBase (ppm)	Resultado Esperado Período (ms) (Paso 5)		Resultado Medido	Resultado Aceptable ? S/N
	Minimo (ms)	Maximo (ms)		
32	1875	1856		
60	1000	990		
90	667	660		
120	500	495		

Ejemplo Resultado de Test

Caso de Test Modo VOO FrecBase (ppm)	Resultado Esperado Período (ms) (Paso 5)		Resultado Medido	Resultado Aceptable ? S/N
	Minimo (ms)	Maximo (ms)	Periodo (ms)	
32	1875	1856	1894	S
60	1000	990	1010	S
90	667	660	674	S
120	500	495	505	S

Ejemplo Resultado de Test

Configuración del producto bajo test

<u>Item</u>	<u>Versión</u>	
Electrónica	...	(esquemático, layout, lista de componentes)
Diseño Mecánico	...	(planos mecánicos, componentes)
Firmware	
Etiqueta	...	(planos, componentes)
Empaque	...	(planos, componentes)
Manufactura	(procedimientos, instructivos)

Unidad usada en el test: Modelo y Nro de serie

Equipo utilizado:

<u>Equipo</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Modelo/Nro Serie</u>	<u>Período de Calibración</u>
Horno
Osciloscopio
PC

Herramientas de Sw

<u>Aplicación</u>	<u>Versión</u>
Sw de Programación	...

Requerimientos vs Especificación

Requerimientos del Producto:

- Entrada del diseño
- Indica las características con que debe cumplir el producto diseñado

Ej: La masa del dispositivo será menor a 25gr.

Especificación del Producto:

- Salida del diseño: Surge del análisis de los resultados de la verificación y la validación de procesos
- Caracteriza el dispositivo diseñado
- Es más restrictivo que los requerimientos

Ej: La masa del dispositivo es $22\text{gr} \pm 1\text{gr}$.

3. Introducción a la gestión de riesgos

Abreviaciones

- MDS – Medical device software
- MD/DM – Medical device/Dispositivo Médico
- OTS/COTS– Off The Shelf Component
- Fw – Firmware
- Sw – Software
- Hw – Hardware

Temas

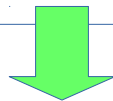
Definiciones básicas

Uso esperado

Técnicas de análisis para identificar riesgos

Mecanismos de Mitigación de Riesgos

- Buenas prácticas para construir diseños robustos
- Mecanismos de mitigación por software
- Mitigaciones para fallas de hardware
- Riesgos y mitigaciones asociados a OTS



Para estudiar ustedes:

Definiciones [14971]

Intended use

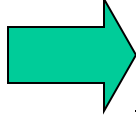
intended purpose

use for which a product, process or service is intended according to the specifications, instructions and information provided by the manufacturer

Definiciones [62304], [14971]

- Safety
 - Freedom from unacceptable risk
- Security ([62304])
 - Protection of information and data so that unauthorized people or systems cannot read or modify them so that the authorized persons or systems are not denied to access them
- Harm
 - Physical injury, damage or both to the health of people or damage to the property or the environment
- Hazard
 - Potential source of HARM

Uso esperado

- Diagnóstico
 - Tratamiento de enfermedad
 - Soporte de vida
- 
- Modo de falla
 - Efecto de modo de falla
 - Criticidad de efectos de falla
 - Modo seguro del dispositivo
 - Identificación de *Hazard* (situaciones de riesgo)

Uso Esperado

Dispositivo	Uso Esperado	Modo Seguro
Marcapaso	Soporte de vida	Estimulación en condiciones seguras
Neuroestimulador para reducir el dolor	Aliviar el dolor	No estimulación

Situaciones de Riesgo - Ejemplos

- Datos incorrectos presentados al usuario
 - Ej : El programador presenta valores en la pantalla que no se corresponden a los valores del marcapaso **Daño?**
- Estados inseguros del sistema
 - Ej : El dispositivo queda con parámetros corruptos luego de una comunicación fallida con el programador **Daño?**
- Uso inadecuado del sistema
 - Ej : Se implanta un dispositivo con un empaque dañado **Daño?**

Causas de Situaciones de Riesgo

- Fallas de hardware
- Bugs de software
- Errores procedurales
- Condiciones ambientales
- Condiciones de uso (red sobrecargada, etc)
- Pérdida de energía
- Pérdida de datos
- etc

Cómo Identificar las Situaciones de Riesgos?

- Análisis interdisciplinario que abarca el uso esperado del dispositivo, factores humanos, factores de diseño, factores de manufactura.
- Combinar técnicas:
 - Responder preguntas de [14971]
 - Considerar riesgos relativos a la usabilidad [62366]
(relacionado: Considerar factores humanos ([HF]))
 - Fault Tree Analisis (FTA)
 - Failure Mode Effect Analysis (FMEA)
 - Fallas de cbyberseguridad [PMA-Cyber]
 - Analizar fallas de los componentes OTS [OTS-Guide]
- Una vez identificados los riesgos definimos mecanismos de mitigación

Bibliografía

Code of Federal Regulations 21CFR Part 820

[62304] IEC 62304 Medical Device Software – Software Life Cycles Processes

[14971] ISO 14971 Medical devices — Application of risk management to medical devices

[62366] IEC 62366-1 Medical devices – Part 1: Application of usability engineering to medical devices

.

Bibliografía

Guidance for General Principles of Software Validation, January 11, 2002; Food and Drug Administration.

Software Safety and Reliability D.S Herrmann IEEE Computer Society

[PMA-Cyber] Content of Premarket Submissions for Management of Cybersecurity in Medical Devices Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

Postmarket Management of Cybersecurity in Medical Devices Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Dec 2016

Bibliografía

[HF] Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices
Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, Feb 2016

[Notes] Atmel Microcontroller in a Harsh Environment Application Note (910-4BMCU-10/07)

Links: www.fda.gov (muchisimas guidelines!)

Bibliografía

[61025] IEC 61025:1990 Fault Tree Analysis (FTA)

[60812] IEC 60812:1985 Analysis Techniques for System Reliability - Procedure for Failure Modes Effects Analysis (FMEA)

[UL1998] UL 1998 Standard for Safety Software in Programmable Components

[IEC 25051] IEC 25051 Software Engineering Systems and Software Quality Requirements and Evaluation (SQuaRE)- Requirements for Quality of Ready to Use Software Product (RUSP) and Instructions for testing

[OTS] Guidance for Industry, FDA Reviewers and Compliance on Off-The-Shelf Software Use in Medical Devices

Preguntas?