

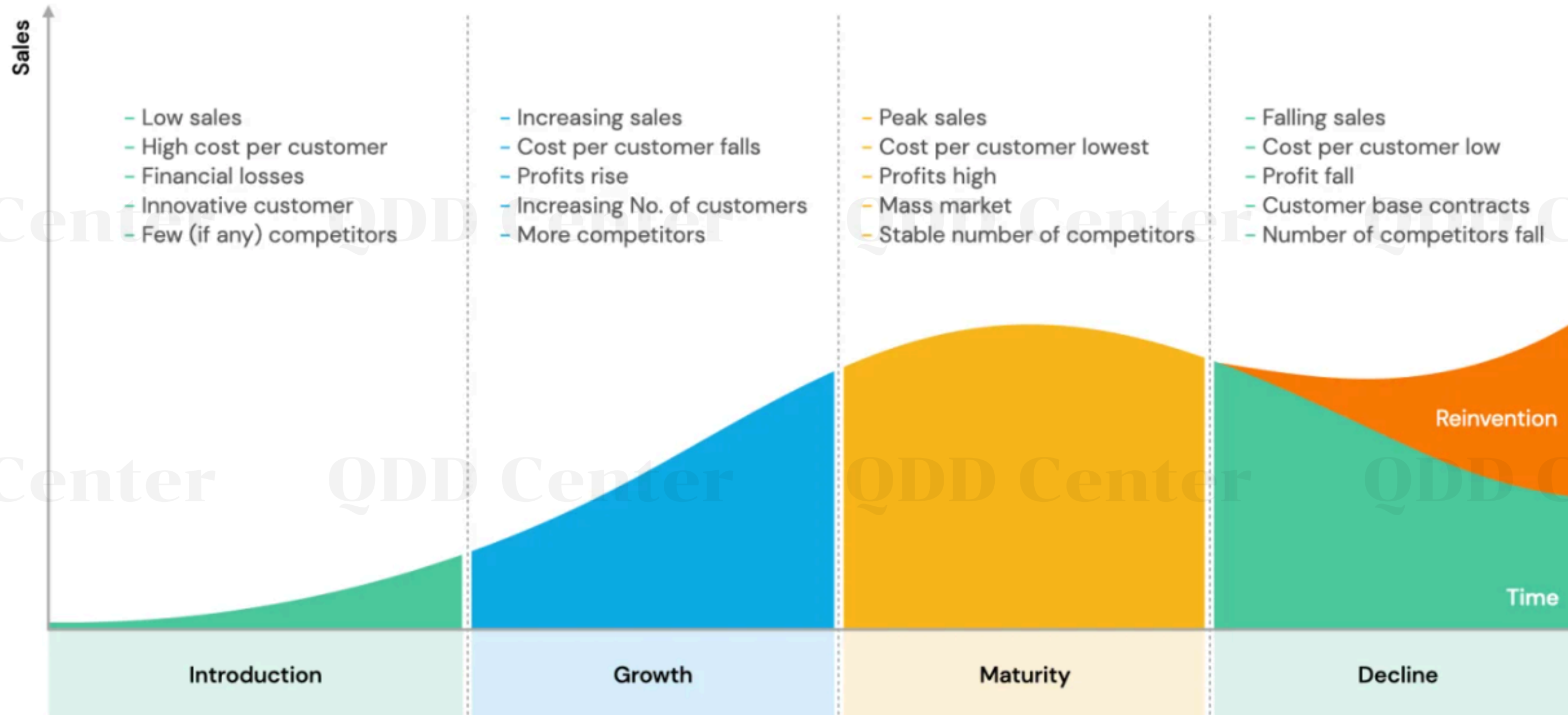


ข้อกำหนด กฎระเบียบ และกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการผลิตชุดทดสอบ

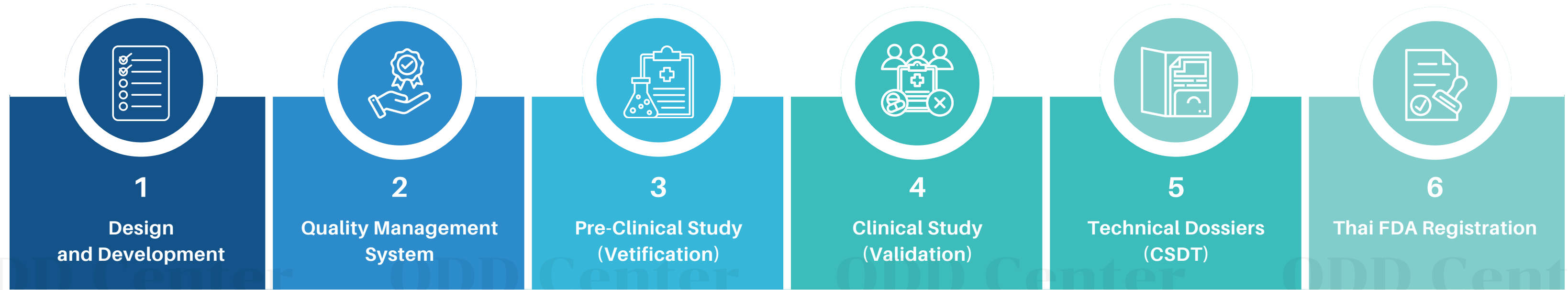
ณัฐวุฒิ ขุนอาวุธ

ศูนย์พัฒนาชุดตรวจวินิจฉัยตามมาตรฐานสากล จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PRODUCT LIFE CYCLE STAGES



HOW TO DRIVE RESEARCH OF MEDICAL DEVICES TO THE MARKET



Feasibility Study

Mandatory Requirements & Regulatory review

- Comply with the **Medical Device Act** of 2019
- Risk assessment and Regulation control
- Define the specific intended use

Review
ISO 13485

Certified Body

- Consulting
- Auditing

document control and record management, design controls, risk management, and supplier management

ใบสพ สถานประกอบการ
ผลิตเครื่องมือแพทย์
(Thai FDA)

ISO 13485

Design input

Design process

Design output

Thai FDA's approval for
Pre-Clinical Study
Exemption

Design verification

- **Pre-clinical testing***
(e.g., Analytical sensitivity, Analytical specificity, Precision, Linearity, Traceability, Cut-off, Stability, Interference, Cross reactivity)
- **Clinical testing***
(e.g., Clinical sensitivity, Clinical specificity,)

Clinical evaluation report

ISO 20916

Clinical data
• Experience
• Review

Sufficient

Insufficient

Ethical Committee's approval

Thai FDA's approval for
Clinical Study
Exemption

EN 13612:2002
GHTF/SG5/N8:2012

stablishment
registration with Thai
FDA

Prepare technical
document for
submission with Thai
FDA

Class 1

Listed

Class 2-4

CSDT

*conducted under a laboratory quality system compliant to ISO/IEC 17025, ISO 15189 or an equivalent standard.
Some testing will be conducted by relevant standard e.g., ISO 20916 clinical study good practice, CLSI EP 12, 05, 06, 07, 17.

Standard for Product Site

ผู้ผลิตต้องมีสถานที่ผลิตที่ได้รับการรับรองมาตรฐาน

ขอบข่ายที่เกี่ยวข้อง

Design & Development

Manufacturing

Distribution

ISO 13485

Quality management system (QMS)

- Consultation TÜV SÜD
- Certified Body
- Risk management (ISO14971)

GMP

Good manufacturing practice

หากมีการถ่ายทอดเทคโนโลยี สถานที่ผลิตต้องได้รับการรับรองมาตรฐาน

Ref: กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ คณะกรรมการอาหารและยา

Standard for Product

1 มาตรฐานที่ต้องส่งทดสอบ

International Engineering
Commission (IEC)

Example

- Medical Devices Software Package **IEC 62304:2006**
Medical device software- Software life cycle processes
- ความปลอดภัยด้านไฟฟ้า **IEC 61010-2-101:2018** Safety requirements for equipment for measurement, control, and laboratory use - Software life cycle processes

2 มาตรฐานที่ใช้เป็นแบบอย่างในการทำ Verification และ Validation

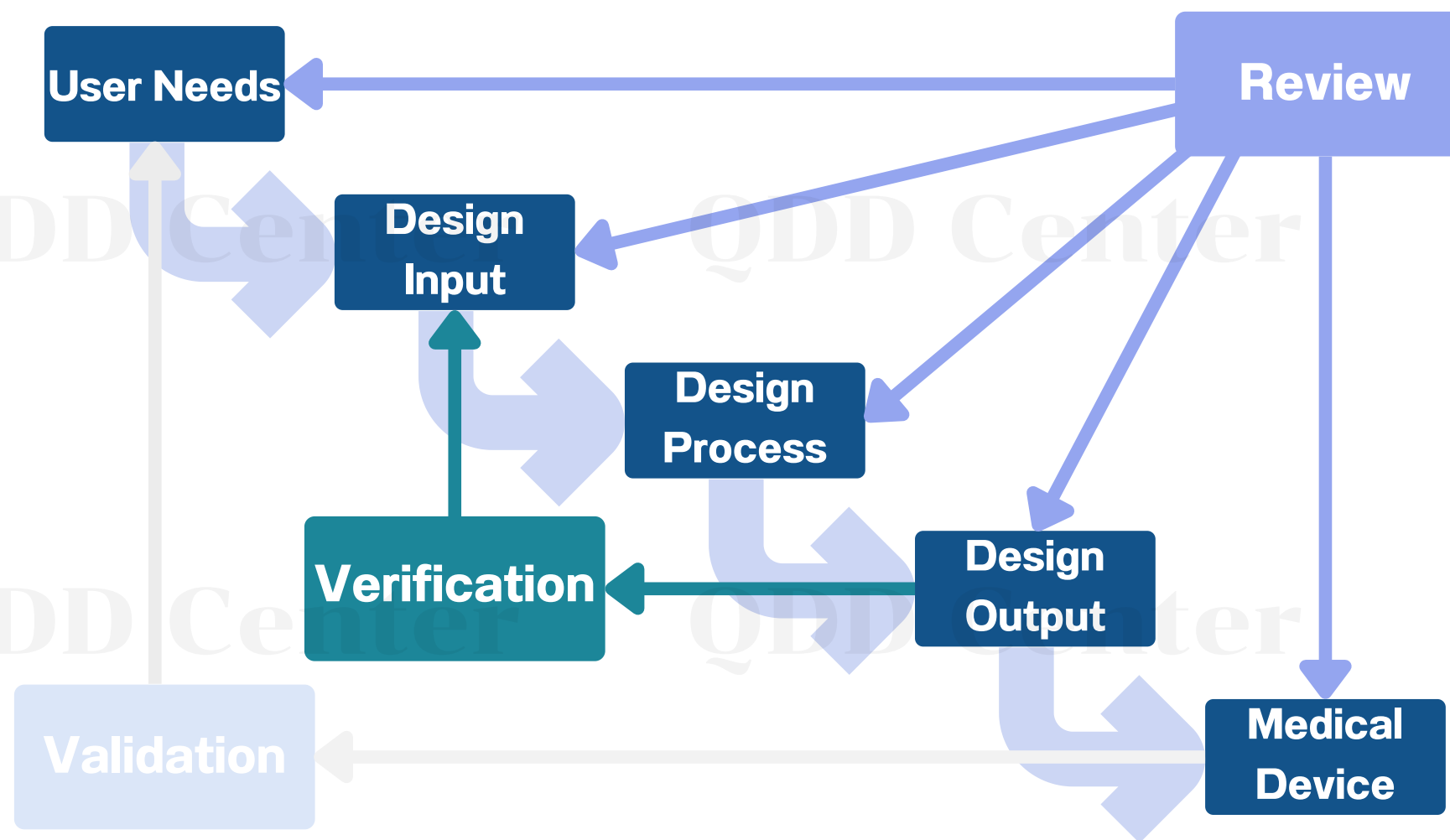
Clinical and Laboratory
Standards Institute (CLSI)

International Organization for
Standardization (ISO)

Example

- **Analytical performance**
Linearity: **CLSI EP06**
LoD: **CLSI EP17**
- **Clinical performance**
Sensitivity, Specificity: **CLSI EP12**
Accuracy: **CLSI EP24**
- **Labelling for IVD** **ISO 18113**

Analytical Performance (Verification Process or Pre-Clinical study)



Verification (Pre-Clinical Study)

การทดสอบเครื่องมือแพทย์ต้นแบบใน ห้องปฏิบัติการ เพื่อยืนยันว่า เครื่องมือแพทย์มีความปลอดภัย และ ตรวจหา หรือตรวจวัด analyte ได้ อย่างถูกต้อง

Ref: กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ คณะกรรมการอาหารและยา

Standard for Product: Analytical Performance

- 1 ความไวเชิงวิเคราะห์ (Analytical sensitivity)
- 2 ความจำเพาะเชิงวิเคราะห์ (Analytical specificity)
- 3 ความแม่นยำ (Precision)
- 4 การทดสอบความเป็นเส้นตรง (Linearity) และช่วงที่วัดได้ (Reportable range)
- 5 การสอบกลับได้ (Metrological traceability)
- 6 ค่าเกณฑ์ตัดสินผลบวก (Cut-off value)
- 7 Flex study or Robustness study
- 8 ความคงทนของน้ำยา (Stability of reagent)
- 9 ความคงทนของสิ่งส่งตรวจ (Specimen stability)
- 10 ความเท่าเทียมกันของสิ่งส่งตรวจ (Matrix equivalence))
- 11 สมรรถนะและความปลอดภัยของเครื่องมือแพทย์ (Performance and safety characteristics)

Ref: กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ คณะกรรมการอาหารและยา

นิยามของหัวข้อการทดสอบ

Analytical sensitivity

Analytical sensitivity หรือ Limit of Detection (LoD)

หมายถึง ปริมาณหรือความเข้มข้นของสิ่งที่ต้องการตรวจ ที่น้อยที่สุดที่ชุดตรวจสามารถตรวจวัดได้

- ค่า LoD แบบเบื้องต้นสามารถหาได้จากการเจือจาง (dilution) ตัวอย่างที่ถูกล spike และทดสอบ 3-5 replicates
- เมื่อทราบค่า LoD แบบเบื้องต้นแล้ว ต้องยืนยันค่าดังกล่าวด้วยการทดสอบอีก 20 replicates เพื่อเป็นการยืนยันค่า LoD โดยค่า LoD จะเป็นค่าที่สามารถตรวจพบได้อย่างน้อย 95% (19 จาก 20 replicates)

Analytical specificity

การทดสอบเพื่อหาสิ่ง ที่อาจทำให้ผลการทดสอบผิดพลาด เช่น

- **Interfering substances**

การ ทดสอบสารที่อาจรบกวนปฏิกิริยา (potential interfering substances) โดยผลการทดสอบ ต้องแสดงว่า

- **Cross reactivity**

ทดสอบกับตัวอย่างที่อาจมี Antigen ต่อเชื้อหรือสายพันธุ์ในกลุ่มที่ใกล้เคียงกับเชื้อที่ต้องการหา อยู่ในปริมาณที่สูงและอาจทำให้เกิด False positive

Precision

ความสามารถในการทำซ้ำของชุดตรวจ

- **Repeatability หรือ With-in run**

การประเมินความคลาดเคลื่อนในระยะเวลายันสั้น กล่าวคือ การวิเคราะห์ตัวอย่างซ้ำๆ ในเวลาเดียวกันภายใต้สภาวะเดียวกัน เช่น เครื่องตรวจวิเคราะห์เดียวกัน ผู้ตรวจวิเคราะห์เดียวกัน

- **Reproducibility**

การประเมินความคลาดเคลื่อนในสภาวะต่างกัน เช่น between-days, between- runs, between-sites, between-lots, between-operators, between- instruments

นิยามของหัวข้อการทดสอบ

Linearity, Reportable range

การทดสอบเพื่อหาช่วงที่ผลการทดสอบมีความเป็นเส้นตรง ซึ่งเป็นช่วงที่ผลการทดสอบเริ่มเชื่อถือได้ และใช้ค่านั้น กำหนดเป็น ช่วงที่ตรวจวัดได้ (Reportable range) เฉพาะการวิเคราะห์เชิงปริมาณ (Quantitative)

Metrological traceability

หากมี reference material เช่น calibrator และ control น้ำยาต่าง ๆ ที่ใช้ในการศึกษา ต้องสอบเทียบกับสารมาตรฐานสากล (calibrated against International Standard) เมื่อมีสารมาตรฐานที่เหมาะสมให้ใช้งาน

Cut-off value

ค่าที่สามารถใช้ตัดสินได้ว่า ผลจากการทดสอบที่ได้ เป็น Positive หรือ Negative เฉพาะการวิเคราะห์เชิงคุณภาพ (Qualitative)

นิยามของหัวข้อการทดสอบ

Stability of reagent

การทดสอบความคงตัวของน้ำยาในรูปแบบต่าง ๆ ซึ่งต้องทดสอบเพื่อประเมินอายุการใช้งานของน้ำยา ครบทุกส่วนประกอบ

- **อายุการเก็บรักษา (Shelf-life)**

จากการทดสอบ ความคงตัวจากสภาวะจริง (Real-time stability) และ/หรือ ความคงตัวจากสภาวะเร่ง (Accelerated stability)

- **In use/Open use stability**

- **การทดสอบความคงตัวกับชุดตรวจที่ใช้แล้ว** (open pack or open vial stability)

- **Shipping stability** การทดสอบความคงตัวของชุดตรวจในสภาวะขนส่งจริง

Specimen stability

การทดสอบเพื่อหา สภาวะการเก็บรักษา และอายุการใช้งานของสิ่งส่งตรวจ โดยจะต้องมีผลการศึกษา Stability ทุกชนิดสิ่ง ส่งตรวจ (specimen) ที่ต้องการใช้

Matrix equivalence

กรณีชุดตรวจสามารถตรวจได้กับสิ่ง ส่งตรวจหลายชนิด ผู้ผลิตต้องสามารถแสดงความเทียบเท่ากันของ สิ่งส่งตรวจแต่ละชนิดได้ จึงจะสามารถใช้สิ่งส่งตรวจชนิดเดียวเป็นตัวแทนในการศึกษาในหัวข้อ ดังต่อไปนี้ Precision, Analytical specificity, Robustness, Stability

Performance and safety characteristics

การทดสอบเพื่อหาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเครื่องมือแพทย์ ประกอบด้วยหัวข้อดังต่อไปนี้

- ผลจากตัวอย่างข้างเคียง (Carryover) โดยวิเคราะห์อย่างน้อย 5 รอบการทดสอบกับสิ่งส่งตรวจที่มีผลบวกสูง สลับกับสิ่ง ส่งตรวจที่มีผลลบ
- ผลการทวนสอบและตรวจสอบความถูกต้องของซอฟต์แวร์ (Software verification and validation)
- ผลความปลอดภัยทางไฟฟ้าและความเข้ากันได้ของสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (Electrical safety and electromagnetic compatibility)
- ความมั่นคงทางไซเบอร์ (Cybersecurity) (ถ้ามี)

ตัวอย่างมาตรฐานที่เกี่ยวข้องกับ Analytical performance

ISO 23640:2011

In vitro diagnostic medical devices - Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents

Scope

The standard provides specific requirements for **stability evaluation** in the context of the following activities :

- The definition of an **IVD shelf life**
- The establishment of **the stability of an IVD reagents**
- **The monitoring** of IVD reagents already **placed on the market**
- **The monitoring and verification** of stability specifications **after modifications** of the IVD reagents that might affect the stability

Protocol for Stability Evaluation

The description of the methodologies used to evaluate the stability of the specific reagents.

- Responsibilities;
- **IVD Reagents Identification;**
- **Use conditions** (worst case environmental condition to be considered);
- Purpose of the evaluation;
- Discussion on the potential influence of critical components;
- **Storage conditions** recommended for the reagent samples;
- **Simulation on transport;**
- The number of examination to be performed with an IVD reagent which basically depends on the precision of the test method used;
- **The duration** of the stability study protocol • Description of data analysis
- **Acceptance criteria** to be met
- Interpretation of data

ตัวอย่างมาตรฐานที่เกี่ยวข้องกับ Analytical performance

ISO 23640:2011

In vitro diagnostic medical devices - Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents

Stability Report

Stability reports shall be documented in order to provide evidence on the specific stability study. The contents of the stability reports according to ISO 23640 are the following:

- Reference to the protocol which was followed
- The batch(es) involved
- All results obtained
- Analysis of data
- Acceptance criteria
- Overall conclusion about stability

เนื้อหาเอกสารตามมาตรฐานต่างๆ

5.9 Stability

| Source | Document number | Document name | Date published |
|---------------------------|---------------------------|---|----------------|
| WHO | TGS2 Draft for Comment | Establishing stability of an in vitro diagnostic for WHO Prequalification | Dec-2015 |
| ISO | ISO 23640:2011 | In Vitro Diagnostic Medical Devices – Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents | Jan-2011 |
| CLSI | EP25-A | Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline | Sep-2009 |
| CLSI | M07-A10 | Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Tenth Edition | Jan-2015 |
| CLSI | M11-A8 | Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard—Eighth Edition | Feb-2012 |
| ASTM | D4169 – 14 | Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and Systems | 2014 |
| CEN | EN 13640:2002 | Stability testing of in vitro diagnostic reagents | Dec-2002 |
| European Union | Ph. Eur. | European Pharmacopoeia 8 th Edition | 2015 |
| Peoples Republic of China | 2000 | Pharmacopoeia of the People's Republic of China. English edition. | 2000 |
| USP | USP 31-NF 26 | United States Pharmacopoeia and National Formulary | 2008 |

Ref: กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ คณะกรรมการอาหารและยา

ตัวอย่างมาตรฐานที่เกี่ยวข้องกับ Analytical performance

| Topics | Standard | Output | Responsibility |
|---|-----------------------|--------|----------------|
| Precision Qualitative และ Method comparison | CLSI EP12 A2 | Report | Manufacturer |
| Precision (short) Quantitative | CLSI EP05 | Report | Manufacturer |
| Repeatability (Intra) | CLSI EP05 | Report | Manufacturer |
| Reproducibility (Inter) | CLSI EP05 | Report | Manufacturer |
| Precision (long) | CLSI EP15 | Report | Manufacturer |
| Linearity | CLSI EP06 | Report | Manufacturer |
| Interference | CLSI EP07 | Report | Manufacturer |
| Analytical accuracy | CLSI EP09 | Report | Manufacturer |
| Carry-over/Cross contamination | CLSI EP10 | Report | Manufacturer |
| Analytical sensitivity and specificity | CLSI EP12 | Report | Manufacturer |
| Limit of Detection | CLSI EP17 | Report | Manufacturer |
| Interval (with in) | CLSI EP28 | Report | Manufacturer |
| Interval (Out of) | CLSI EP34 | Report | Manufacturer |
| Reference material | CLSI EP30 | Report | Manufacturer |
| Traceability | CLSI EP32 / ISO 17511 | Report | Manufacturer |
| Specimen | CLSI EP35 | Report | Manufacturer |

Ref: กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ คณะกรรมการอาหารและยา

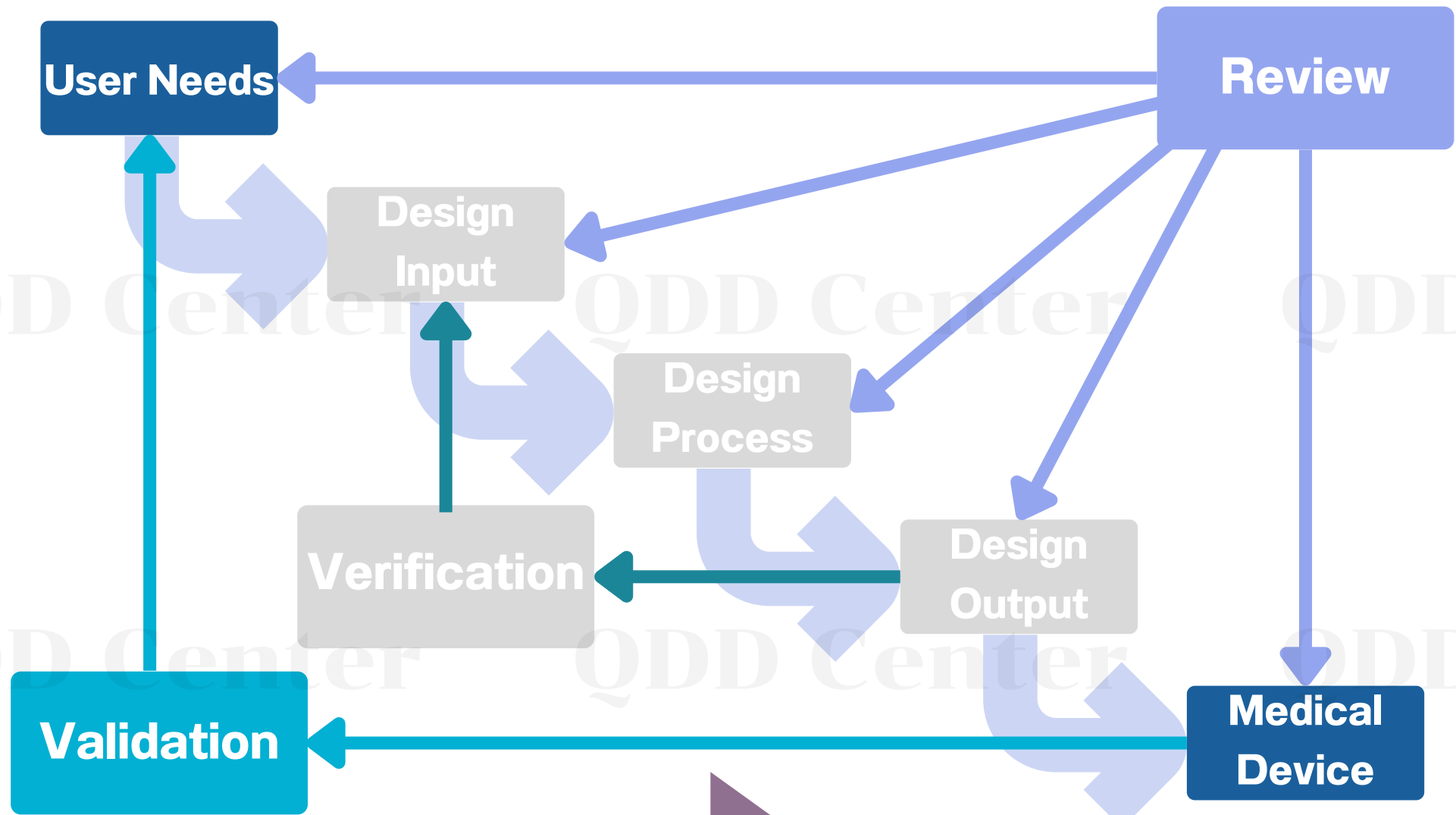
Copyright QDD center, All rights reserved.

ตัวอย่างมาตรฐานที่เกี่ยวข้องกับ Analytical performance

| Topics | Standard | Output | Responsibility |
|-----------------------------|--------------------------|---------------|----------------|
| Stability | ISO 23640 | Report | Manufacturer |
| | EP 25-A (USFDA required) | Report | Manufacturer |
| | WHO TGS-2 (WHO required) | Report | Manufacturer |
| | EN 13640 | | |
| Usability | IEC 62366 | Report | Manufacturer |
| Safety Electrical Equipment | IEC 61010-1 และ -2 | Report | Certified body |
| | EN 61326-1 และ -2 | Report | Certified body |
| Software validation | IEC 62304 | Certification | Certified body |

Ref: กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ คณะกรรมการอาหารและยา

Clinical Performance (Validation Process)



Validation (Clinical study)

การทดสอบเครื่องมือแพทย์ทางคลินิก เพื่อยืนยันว่าเครื่องมือแพทย์มี ประสิทธิภาพและเป็นไปตามวัตถุประสงค์การใช้งาน

- 1. Clinical Investigations
- 2. Post-market studies
- 3. Review literatures

ISO20916:2019

Clinical Evaluation Report

EN 13612:2002
GHTF/SG5/N8:2012

Reference: ISO 13485, Clause 7.3 Design and Development

Ref: กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ คณะกรรมการอาหารและยา

Standard for Product: Clinical performance

Good Clinical Performance Study Practice for IVD

Scope

The aim is to provide principles supporting studies on clinical performances and provides requirements on:

- Ensuring that study conduct will provide **reliable and robust data** (e.g. data quality)
- **Protect the rights, safety and well-being** of the human research participants

International Standards

In the IVD, there is an international standard which can be taken in considerations for clinical evaluation :

- **ISO 20916:2019** - this is also an IVD-specific standard, it contains 9 clauses, which basically means it has the common structure

Performance evaluation report

- **EN 13612:2002** - Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices. This standard is IVD-specific and deals with the requirements for performance evaluation of IVD device

- **GHTF/SG5/N8:2012** - is a document that provides guidance for manufacturers of in vitro diagnostic (IVD) medical devices

มาตรฐานที่เกี่ยวข้อง

| Topics | Standard | Output | Responsibility |
|---|-----------|----------------|----------------|
| Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices | EN 13612 | Summary report | Manufacturer |
| Clinical study good practice | ISO 20916 | Report | Manufacturer |
| Clinical accuracy | CLSI EP24 | Report | Manufacturer |
| Sensitivity, Specificity | CLSI EP12 | Report | Manufacturer |

ตัวอย่างมาตรฐานที่เกี่ยวข้องกับ Clinical performance

ISO 20916:2019

In vitro diagnostic medical devices – Clinical performance studies using specimens from human subjects – Good study practice

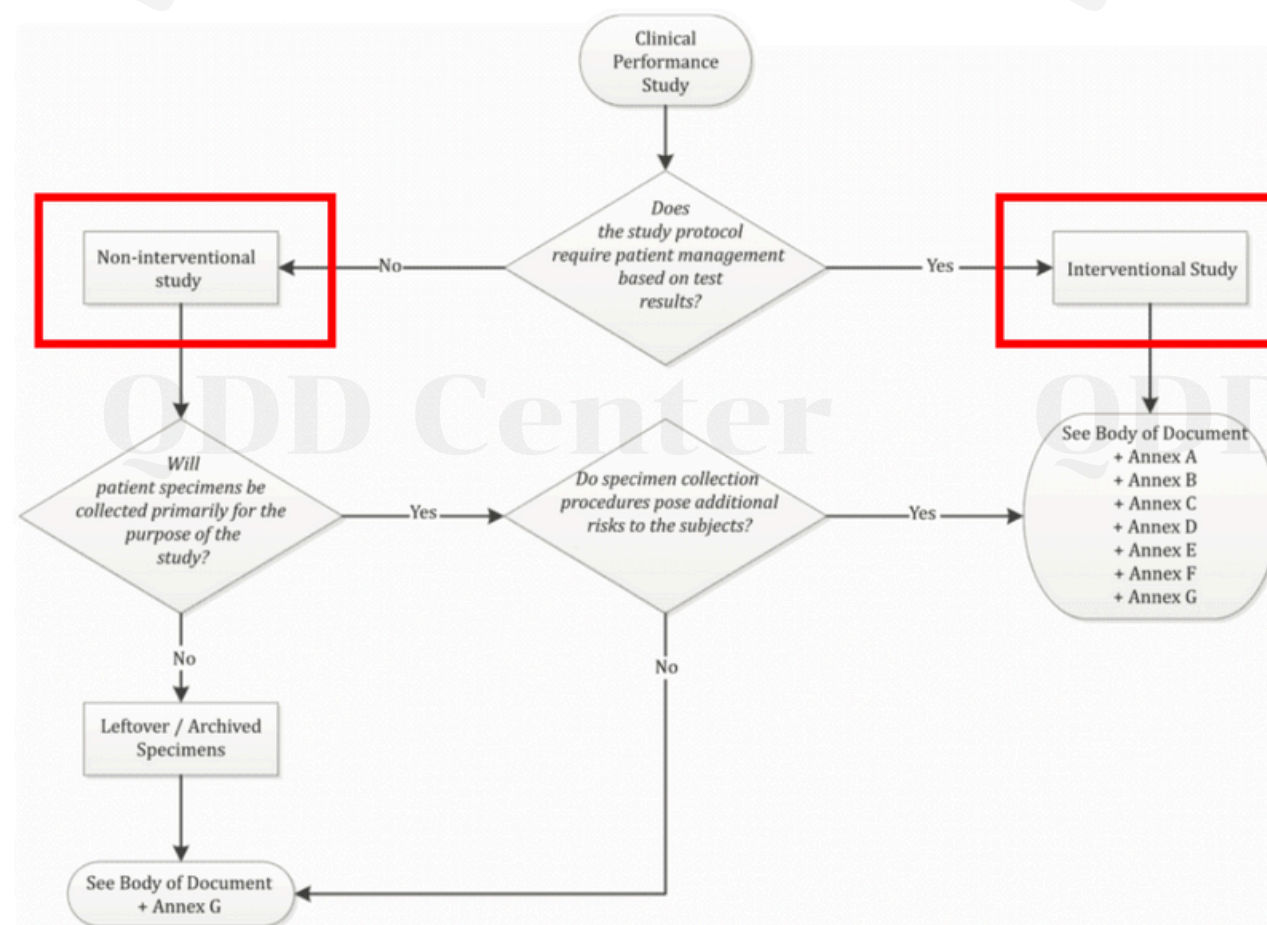
Structure of the Standard

The ISO 20916 is characterised by the following clauses:

- Clauses 4: **Ethical Considerations**
- Clauses 5: **Study Planning**
- Clauses 6: Site Initiation
- Clauses 7: Study Conduct
- Clauses 8: Close-Out

Ref: กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ คณะกรรมการอาหารและยา

Types of Clinical Performance Studies



ตัวอย่างมาตรฐานที่เกี่ยวข้องกับ Clinical performance

ISO 20916:2019

In vitro diagnostic medical devices – Clinical performance studies using specimens from human subjects – Good study practice

Clauses 5 – Study Planning

This part defines the requirements for the planning of the clinical performance studies. The clauses 5 contains 12 sections which are listed below:

5.1 General

5.2 Risk Evaluation

5.3 Design

5.4 Investigation Brochure

5.5 Clinical Performance Study Protocol

5.6 Case Report Forms

5.7 Recording of specimen information

5.8 Specimen accountability and integrity

5.9 Study site selection

5.10 Monitoring Plan

5.11 Agreements

5.12 Labelling

Clinical performance studies shall be undertaken under an effective quality management system, with the requirements defined in the **ISO 13485**

ตัวอย่างมาตรฐานที่เกี่ยวข้องกับ Clinical performance

CLSI EP12-A2

User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance ; Approved Guideline - Second Edition

- This guideline **provides protocols** for the evaluation of **qualitative test performance characteristics**. In this document, a qualitative test is restricted to those tests that have only two possible outcomes (e.g. positive/negative, present/absent, reactive/nonreactive).
- EP12 is written primarily for individuals and laboratories that use and evaluate such tests. **These protocols are intended to help users determine test performance in their own testing environment.** This guideline for qualitative test performance evaluation should help the device developer and the user to meet documentation and regulatory goals. While this document is not intended for manufacturers to establish test performance characteristics, the data analysis principles described here can be used by manufacturers.

Ref: กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ คณะกรรมการอาหารและยา

ตัวอย่างมาตรฐานที่เกี่ยวข้องกับ Clinical performance

CLSI EP12-A2

User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance ; Approved Guideline - Second Edition

Estimating Sensitivity and Specificity

- The performance of qualitative tests is most commonly described in terms of **sensitivity** and **specificity**.
- Table 1 is a 2 x 2 contingency table that compares results of a qualitative test with the outcome of the diagnostic accuracy criteria. The entry in each cell of the table represents the number of specimens corresponding to the labels in the margins.

Number of Specimens

- As a minimum guideline, testing should continue until results from **at least 50 positive specimens** are obtained with both the test and comparative method.
- At least 50 negative specimens** are obtained using the comparative method to determine the specificity of the candidate method.

Table 1. 2 x 2 contingency table

| Method X | Diagnostic Accuracy Criteria | | |
|----------|------------------------------|------------------------|---------|
| | Positive | Negative | Total |
| Positive | # true positive TP | # false positive FP | TP + FP |
| Negative | # false negative FN | # true negative TN | FN + TN |
| Total | TP + FN | FP + TN | N |

$$\begin{aligned} \text{Estimated sensitivity (sense)} &= 100 \times [TP/(TP+FN)] \\ \text{Estimated specificity (spec)} &= 100 \times [TN/(FP+TN)] \\ \text{Positive predictive value (PPV)} &= 100 \times [TP/(TP+FP)] \\ \text{Negative predictive value (NPV)} &= 100 \times [TN/(FN+TN)] \end{aligned}$$

Ref: กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ คณะกรรมการอาหารและยา

Copyright QDD center, All rights reserved.

ตัวอย่างมาตรฐานที่เกี่ยวข้องกับ Clinical performance

CLSI EP12-A2

User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance ; Approved Guideline - Second Edition

ตัวอย่างการทดสอบ Clinical performance ตาม CLSI EP12-A2

Example 1a. 2 × 2 Contingency Table for Candidate Method vs Diagnostic Accuracy Criteria

| | | Diagnostic accuracy criteria: <i>H. pylori</i> | | |
|------------------|----------|--|----------|-------|
| | | Positive | Negative | Total |
| Candidate Method | Positive | 57 | 2 | 59 |
| | Negative | 4 | 49 | 53 |
| | Total | 61 | 51 | 112 |

Estimated sensitivity (**sense**) = $100 \times [TP / (TP + FN)] = 100 \times [57 / 61] = 93.4\%$

Estimated specificity (**spec**) = $100 \times [TN / (FP + TN)] = 100 \times [49 / 51] = 96.1\%$

Positive predictive value (**PPV**) = $100 \times [TP / (TP + FP)] = 100 \times [57 / 59] = 96.6\%$

Negative predictive value (**NPV**) = $100 \times [TN / (FN + TN)] = 100 \times [49 / 53] = 92.4\%$

ตัวอย่างมาตรฐานอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับ เครื่องมือแพทย์ IVD

| Topics | Standard | Output | Responsibility |
|--|------------------------|---------------|----------------|
| Classification of environmental conditions | IEC 60721-3-7 | Procedure | Manufacturer |
| SI units | ISO 1000 | Procedure | Manufacturer |
| Biocompatibility test | ISO 10993-5 และ -10 | Report | Certified body |
| Labelling | ISO 18113 | Procedure | Manufacturer |
| Labelling self test | ISO 18113-4 ข้อ 7 | Procedure | Manufacturer |
| Symbols | ISO 15223 | Procedure | Manufacturer |
| Information supplied by the manufacturer of medical devices | EN 1041 | Procedure | Manufacturer |
| QMS (Scope of design and development) | ISO 13485 | Certification | Certified body |
| Risk Analysis | ISO 14971 | Report | Manufacturer |
| POCT | POCT 04 / ISO 22870 | Procedure | Manufacturer |
| Reference materials | ISO 15194 | | Manufacturer |
| Reference Measurement | ISO 15193 | | Manufacturer |
| COVID-19 NAT | ISO/TS 5798 WHO TSS-20 | | |
| Eliminate/reduction risk of infection | ISO 13641 | | |
| Transfusion guide | JPAC UK | Procedure | Laboratory |
| Laboratory glassware | ISO 12772 | | |
| Single-use containers for human venous blood specimen collection | ISO 6710, BS EN 14820 | | |

Example: Standard for Product: Antigen Rapid Test Kit

Analytical Performance

| Analytical Performance | Standard |
|---|------------------------------|
| Analytical Specificity <ul style="list-style-type: none"> Cross Reactivity Interference Substance | CLSI EP07 CLSI EP12 |
| Repeatability | CLSI EP05 |
| LoD - Hook effect | CLSI EP17 |
| Flex study <ul style="list-style-type: none"> Reading time Sample volume | |
| Stability | ISO 23640, EP 25-A, EN 13640 |

Clinical Performance

| Topics | Standard | Output | Responsibility |
|---|-----------|----------------|----------------|
| Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices | EN 13612 | Summary report | Manufacturer |
| Clinical study good practice | ISO 20916 | Report | Manufacturer |
| Clinical accuracy | CLSI EP24 | Report | Manufacturer |
| Sensitivity, Specificity | CLSI EP12 | Report | Manufacturer |

Ref: กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ คณะกรรมการอาหารและยา

เอกสารสรุปการทวนสอบและการตรวจสอบความถูกต้อง ของการออกแบบ (Design Verification & Validation)

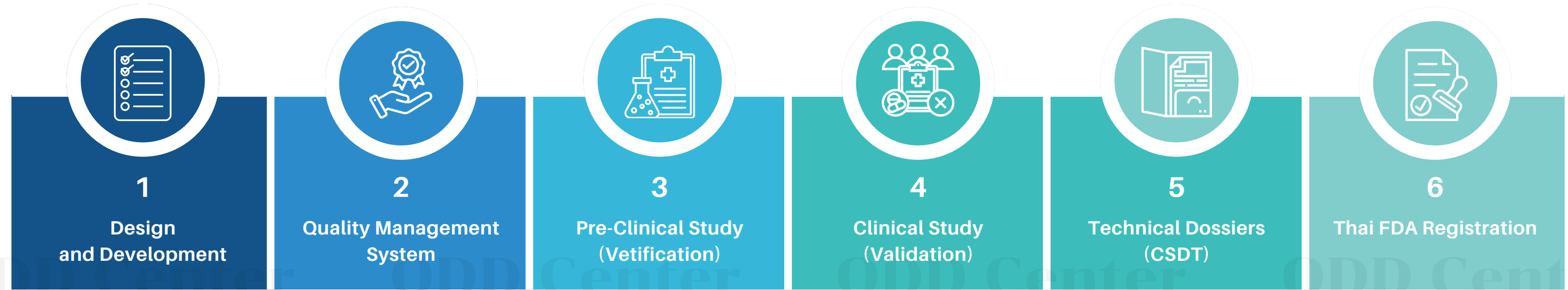
- ข้อมูลที่ได้จากการศึกษา Analytical Performance, Clinical Performance, Stability จะต้อง จัดทำออกมาให้ในรูปของสรุปรายงานการศึกษา (Study report) โดยผลสรุปที่ได้จากรายงาน การศึกษาจะสอดคล้องกับรายละเอียดที่แสดงตามเอกสารกำกับเครื่องมือแพทย์เป็นต้น

รายงานการศึกษาจะต้องประกอบด้วยหัวข้อ ดังนี้

1. Product name (ชื่อสินค้า) Product code (รหัสสินค้า)
2. Lot or batch (เลขรุ่นการผลิต)
3. Purpose (จุดประสงค์)
4. Reference Standard
5. Method / Protocol / Acceptable criteria (วิธีการทดสอบและเกณฑ์ที่ใช้)
6. Results (ผลการทดสอบ)
7. Conclusion / Discussion (สรุปผล / อภิปรายผล)

ผู้ผลิตจะต้องมีการจัดเก็บ ข้อมูล Raw data ไว้ และ เตรียมเป็น Annex ต่างๆ ประกอบรายงานการศึกษา

HOW TO DRIVE RESEARCH OF MEDICAL DEVICES TO THE MARKET



Feasibility Study

Mandatory Requirements & Regulatory review

- Comply with the **Medical Device Act** of 2019
- Risk assessment and Regulation control
- Define the specific intended use

Review
ISO 13485

Certified Body

- Consulting
- Auditing

document control and record management, design controls, risk management, and supplier management

สห สภานการ
ผลิตเครื่องมือ
แพทย์ & FDA

ISO 13485

Design input

Design process

Design output

Thai FDA's approval for Pre-Clinical Study Exemption

Design verification

- **Pre-clinical testing***
(e.g., Analytical sensitivity, Analytical specificity, Precision, Linearity, Traceability, Cut-off, Stability, Interference, Cross reactivity)
- **Clinical testing***
(e.g., Clinical sensitivity, Clinical specificity,)

Clinical evaluation report

ISO 20916

Clinical data

- Experience
- Review

Sufficient

Insufficient

Ethical Committee's approval

Thai FDA's approval for Clinical Study Exemption

EN 13612:2002
GHTF/SG5/N8:2012

stablishment registration with Thai FDA

Prepare technical document for submission with Thai FDA

Class 1

Listed

Class 2-4

CSDT

*conducted under a laboratory quality system compliant to **ISO/IEC 17025**, **ISO 15189** or an equivalent standard.
Some testing will be conducted by relevant standard e.g., **ISO 20916 clinical study good practice**, **CLSI EP 12, 05, 06, 07, 17**.

ตัวอย่าง ประกาศเฉพาะของ แอมเฟตามีน

เล่ม ๑๓๐ ตอนพิเศษ ๑๔๗ ง หน้า ๑๑
ราชกิจจานุเบกษา ๒๙ ตุลาคม ๒๕๕๖

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ขุดทดสอบสารเสพติดแอมเฟตามีนในปัสสาวะ พ.ศ. ๒๕๕๖

เพื่อให้การควบคุมเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ตรวจสิ่งส่งตรวจจากร่างกายมนุษย์ประเภทตรวจสารเสพติด
แอมเฟตามีนในปัสสาวะเป็นไปอย่างมีคุณภาพและประสิทธิภาพ
อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๕ วรรคหนึ่ง มาตรา ๖ (๒) (๔) (๑๓) มาตรา ๔๔ วรรคสอง
และมาตรา ๔๕ วรรคสอง แห่งพระราชบัญญัติเครื่องมือแพทย์ พ.ศ. ๒๕๕๑ อันเป็นกฎหมายที่มีบทบัญญัติ
บางประการเกี่ยวกับการจำกัดสิทธิและเสรีภาพของบุคคล ซึ่งมาตรา ๒๙ ประกอบกับมาตรา ๓๓
มาตรา ๔๑ มาตรา ๔๓ และมาตรา ๔๕ ของรัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย บัญญัติให้กระทำได้
โดยอาศัยอำนาจตามบทบัญญัติแห่งกฎหมาย รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขโดยคำแนะนำของ
คณะกรรมการเครื่องมือแพทย์ออกประกาศไว้ ดังต่อไปนี้

ข้อมูลบางส่วนที่ระบุในประกาศ

- เป็นเครื่องมือแพทย์ที่ผู้ผลิตหรือ ผู้นำเข้าต้องแจ้ง
รายการละเอียด
- ต้องมีค่าเกณฑ์ตัดสินผลบวก (cut - off value) ๕๐๐
นาโนกรัม/มิลลิลิตร
- ต้องผลิตโดยผู้ผลิตที่ได้รับการรับรอง ระบบคุณภาพ
ตามมาตรฐานระดับประเทศ เช่น GMP หรือ ISO 13485

Standard for IVD Manufacturer

1

Production Site

ISO 13485 (for Medical device)

Quality management system (QMS)

- Consultation TÜV SÜD
- Certified Body
- Risk management (ISO14971)

ISO 9001 และอื่นๆ

- กรณีส่งตรวจไม่ได้มาจากมนุษย์

GMP

Good manufacturing practice

- สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

2

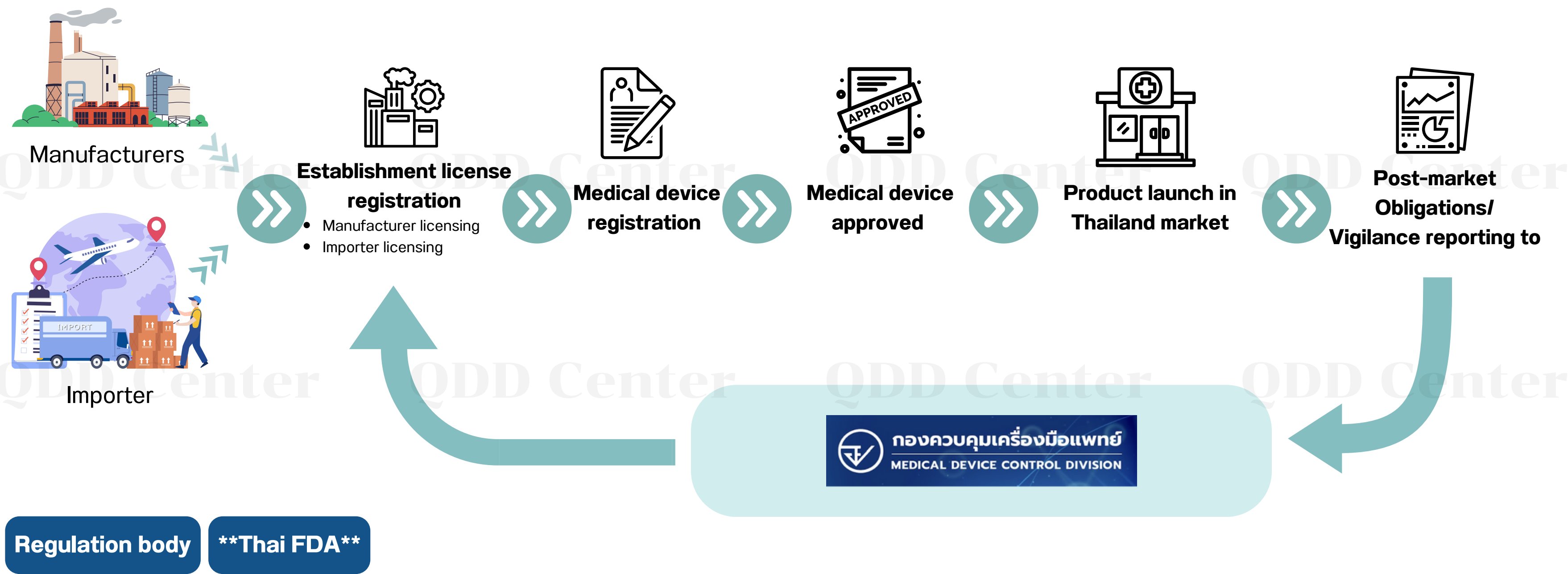
Product

1. Scientific Validity

2. Analytical Performance

3. Clinical Performance

MEDICAL DEVICE CONTROL IN THAILAND



MEDICAL DEVICE: DESCRIPTION

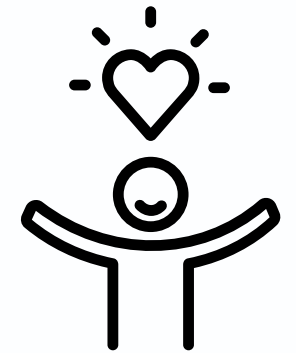
Medical device” shall mean any instrument, apparatus, implement, machine, appliance, implant, in vitro reagent and calibrator, software, material or other similar or related article: (i) intended by the product owner to be used, alone or in combination, **for human beings** for one or more of the specific purpose(s) of:

- diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease;
- diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury;
- investigation, replacement, modification, or support of the anatomy or of a physiological process;
- supporting or sustaining life;
- control of conception;
- disinfection of medical devices; and
- providing information for medical or diagnostic purposes by means of invitro examination of specimens derived from the human body;

****Achievement of the purposes according to the above in or on the human or animal bodies must not intend by pharmacological, immunological or metabolic means.****

ASEAN-Medical-Device-Directive.pdf (AMDD)

Ref. <https://asean.org/wp-content/uploads/2016/06/22.-September-2015-ASEAN-Medical-Device-Directive.pdf>



MEDICAL DEVICE: DESCRIPTION

(Specific for Thailand)

๑. นิยามคำศัพท์

“เครื่องมือแพทย์” ในประกาศฯ นี้ หมายความว่า เครื่องมือ เครื่องใช้ อุปกรณ์ เครื่องจักร วัสดุที่ใช้ใส่เข้าไปในร่างกายมนุษย์ นำยาที่ใช้ตรวจในห้องปฏิบัติการ และตัวสอบเทียบ (calibrator) ซอฟต์แวร์ วัสดุหรือสิ่งที่คล้ายกันหรือเกี่ยวข้องกัน

(๑) เจ้าของผลิตภัณฑ์มุ่งหมายที่จะใช้งานโดยลำพัง หรือใช้ร่วมกันสำหรับมนุษย์ โดยมีจุดมุ่งหมายเฉพาะอย่างหนึ่งอย่างใด หรือมากกว่าดังต่อไปนี้

(ก) วินิจฉัย ป้องกัน ติดตาม บำบัด บรรเทา หรือรักษาโรคของมนุษย์

(ข) วินิจฉัย ติดตาม บำบัด บรรเทา หรือรักษาการบาดเจ็บของมนุษย์

(ค) ตรวจสอบ ทดแทน แก้ไข ดัดแปลง พยุง ค้ำ หรือจุนด้านกายวิภาคหรือกระบวนการทางสรีระของร่างกายมนุษย์

(ง) ควบคุม ประคองหรือช่วยชีวิตมนุษย์

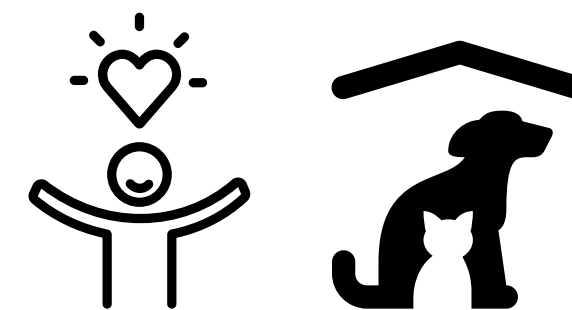
(จ) คุมกำเนิดมนุษย์

(ฉ) ทำลายหรือฆ่าเชื้อสำหรับเครื่องมือแพทย์

(ช) ให้ข้อมูลจากการตรวจสิ่งส่งตรวจจากร่างกายมนุษย์ เพื่อวัตถุประสงค์ทางการแพทย์หรือวินิจฉัย

(๒) ผลสัมฤทธิ์ตามความมุ่งหมายของสิ่งที่กล่าวถึงในข้อ (๑) ซึ่งเกิดขึ้นในร่างกายมนุษย์ ต้องไม่เกิดจากกระบวนการทางเภสัชวิทยา วิทยาภูมิคุ้มกันหรือปฏิกิริยาเผาผลาญให้เกิดพลังงานเป็นหลัก

“Medical device” shall mean any instrument, apparatus, implement, machine, appliance, implant, in vitro reagent and calibrator, software, material or other similar or related article: (i) intended by the product owner to be used, alone or in combination, **for human beings and animal.**



PRODUCT CLASSIFICATION AND REGULATORY CONTROL

Classification criteria (following AMDD)

Duration of use:

- Transient (under 60 min)
- Short term (up to 30 days)
- Long term (more than 30 days)

Level of invasiveness

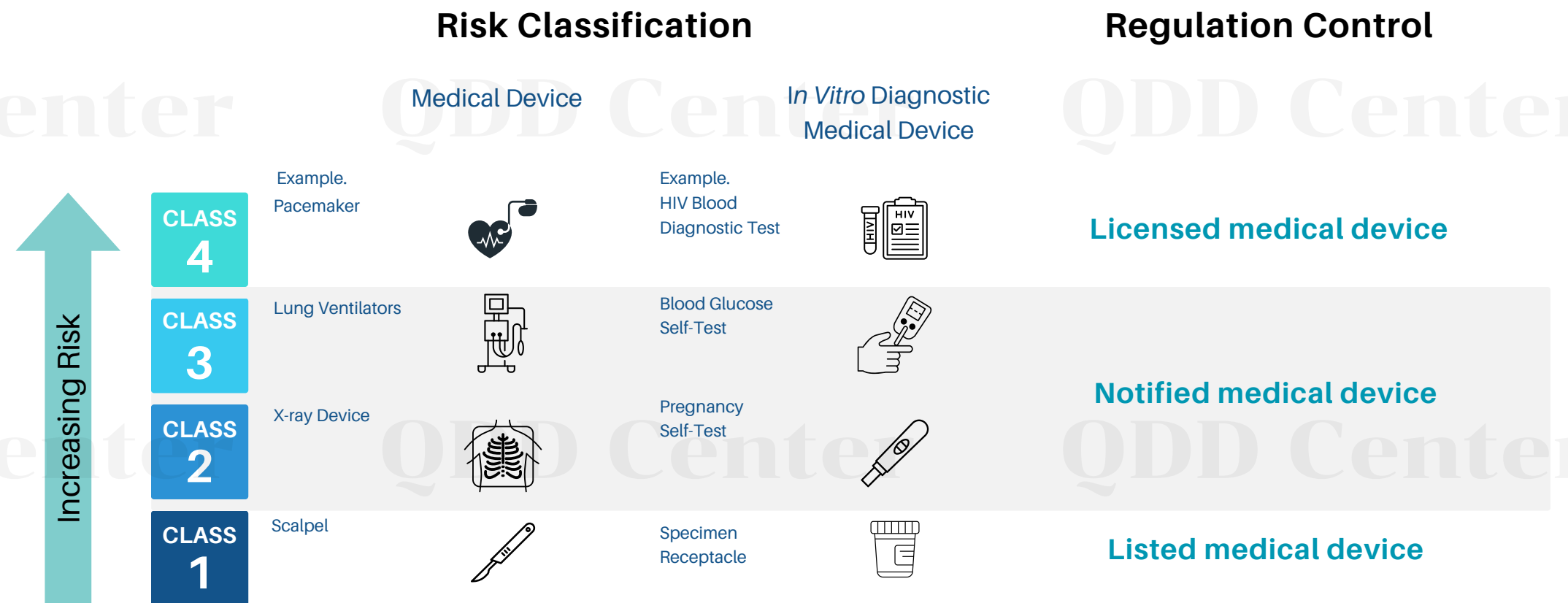
- non-invasive
- invasive through body orifices
- surgically invasive
- impactable

Energy supply

- non-active
- active

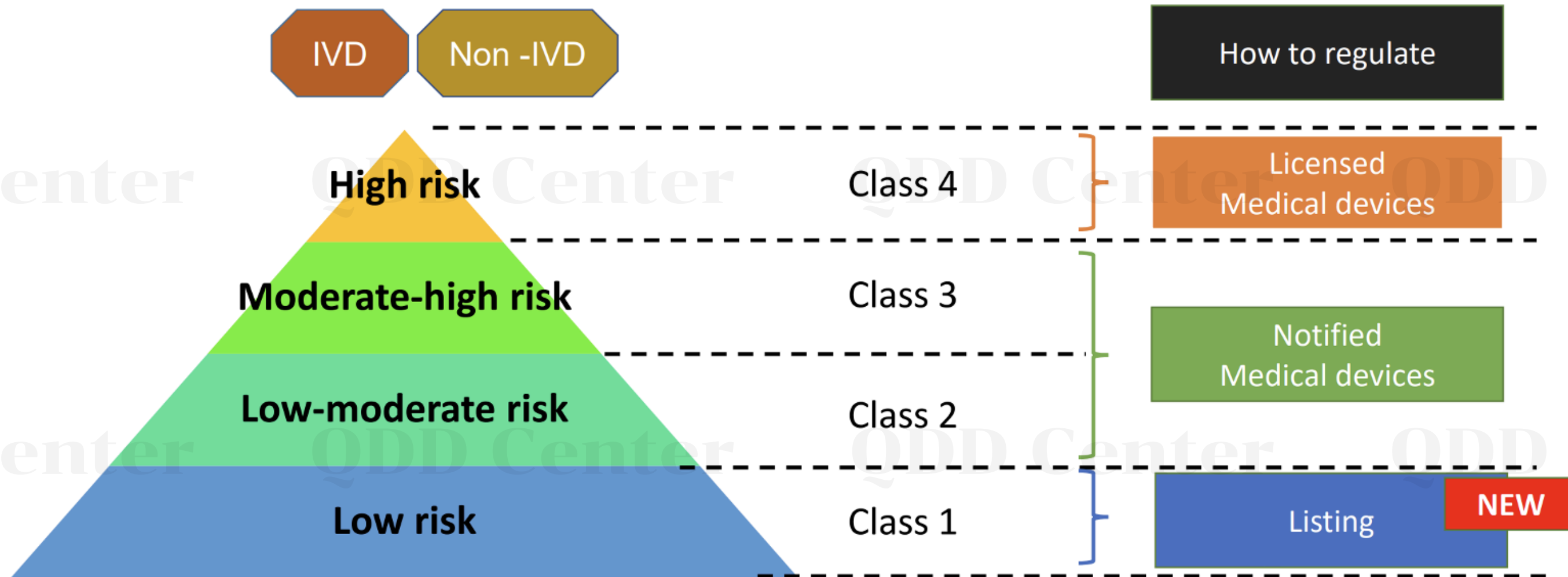
Location of use

- on central circulatory system
- on central nervous system
- outside of both



CLASSIFICATION OF MEDICAL DEVICE IN THAILAND

1. Risk-classification



Ref: <https://mdresearch.kku.ac.th/files/news/filesnews/Uzn2YX3QxMIkrUx.pdf>

STANDARD REQUIREMENTS

Manufacturers: Quality management system

Such as

- **ISO 13485** - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes
- **ISO 14971** - Application of risk management to medical devices
- **± Good Manufacturing Practice (GMP)**

Product: “Consensus standard”

Such as

- Material (**ASTM Standard**)
- Biocompatibility (**ISO 10993**)
- Sterilization
- IVD: Clinical performance studies (**ISO 20916**)
- Software Validation (**IEC 62304**)
- Usability (**IEC 62366**)
- IVD Performance Evaluation (**EN 13612**) for IVD

PRODUCT: “CONSENSUS STANDARD”

Horizontal Standards vs. Vertical Standards



- **Consensus standards** ensure safety & efficacy, suggest testing methods, acceptance criteria, and processes to address areas such as risk management and usability. These types of standards include biocompatibility, sterilization, materials, software and informatics.
- **“Horizontal Standards”**
 - Not product code specific
 - Cover many different device types across various classification panels
- **“Vertical Standards”**
 - Product code specific
 - Apply only to a specific type of device



สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข

Ref: <https://mdresearch.kku.ac.th/files/news/filesnews/Uzn2YX3QxMlkrUx.pdf>

INFORMATION NEEDED FOR IVD

Manufacturer information

Produce name :

Application:

Country of Origin:

Code of product:

Manufacturer address:

Performance characteristics

1. Test Verification
2. Cut off value
3. Cross-reactivity
4. Interference substance
5. Precision
6. Hook effect

Product Description

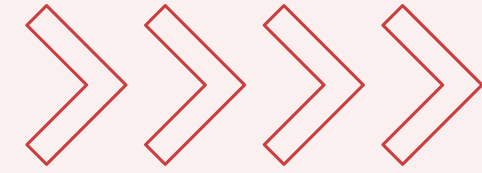
1. Intended use
2. Summary and explanation
3. Device Description and Features
4. Medical device contents
5. How to storage
6. Shelf-life
7. Test procedure
8. Internal Quality Control
9. Indications
10. Warnings and Precautions (this information should be related with risk analysis report)
11. Limitations
12. Materials and components
13. Other relevant specifications

INFORMATION NEEDED FOR IVD

LABELLING

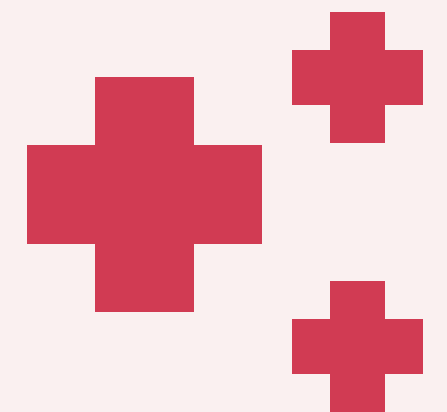
1. Product name (both Thai and English)
2. Trade name
3. Intended use
4. Instructions for use
5. amount of the kit
6. Name and address of Manufacture
7. listed licensing number
8. Manufacture date
9. Expiry date
10. Lot no
11. storage condition
12. related symbols





Medical devices

Risk Analysis



Risk Management for medical device

1

Risk Analysis

- Predicting occurrence of harmful event
- Hazardous situation
- Harm

2

Risk Evaluation

- Severity of risk
- Likelihood of occurrence
- Risk levels

3

Risk Control

- CAPA
- Control measures
- Re-evaluation

4

Residual Risk Definition

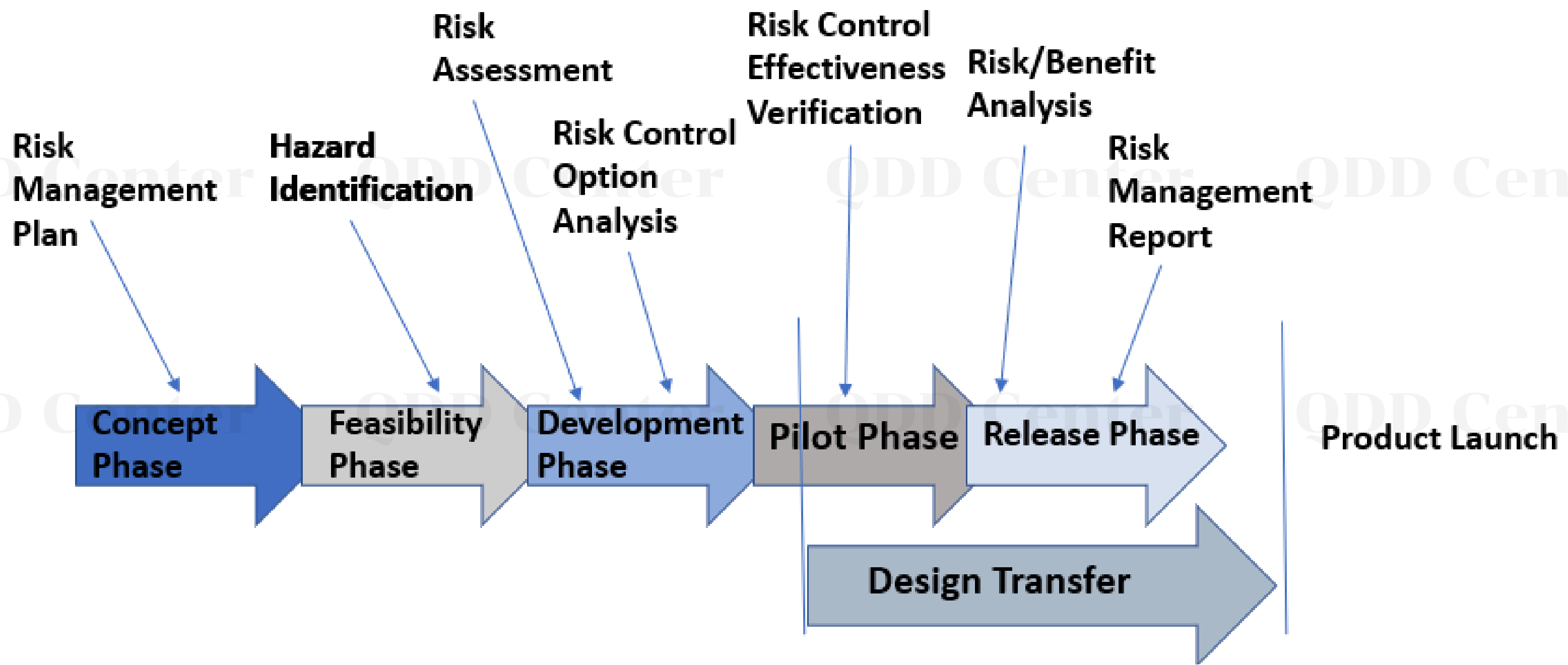
- Benefit
- Immediate recipients
- Means to be used

5

Report and Statistics

- Review
- Analysis of event occurred
- Documentation

Risk Management in product life cycle



ISO 14971 as Risk Management

- Medical device manufacturers and regulators generally have different goals, but one thing they have in common is a desire to make sure devices are safe and effective. To achieve that, regulatory managers often spend a substantial amount of time analyzing, evaluating, and controlling all manner of risks.

Risk assessment matrix

| Severity | CONSEQUENCE | | | | LIKELIHOOD | | | | |
|----------|---------------------|--------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------------|
| | People | Asset Damage | Environmental Effect | Impact on Reputation | A | B | C | D | E |
| | | | | | Never heard of in our industry | Has occurred in our industry | Has occurred in our company | Happens several times/yr in our company | Happens several times/yr at one site |
| 0 | No Injury | None | None | None | Manage for continuous improvement | | | | |
| 1 | Slight injury | Slight | Slight | Slight | | | | | |
| 2 | Minor injury | Minor | Minor | Limited | Intolerable | | | | |
| 3 | Major injury | Local | Localised | Significant | | | | | |
| 4 | Single Fatality | Major | Major | National | Intolerable | | | | |
| 5 | Multiple Fatalities | Extensive | Massive | International | | | | | |

| | | SEVERITY OF HARM | | | | |
|--------------------------|--|---|--|---|---|---|
| | | Negligible Minor injury or property damage | Minor Limited injury or property damage | Serious Medically reversible injury or significant property damage | Critical Permanent injury or serious property damage | Catastrophic Life-threatening injury or catastrophic property damage |
| PROBABILITY OF OCCURENCE | Frequent Happens with almost every use of the device | CAPA | UNACCEPTABLE | UNACCEPTABLE | UNACCEPTABLE | UNACCEPTABLE |
| | Probable Occurs the majority of times but not with every use | CAPA | CAPA | UNACCEPTABLE | UNACCEPTABLE | UNACCEPTABLE |
| | Occasional Occurs with increased frequency | ACCEPTABLE | CAPA | CAPA | UNACCEPTABLE | UNACCEPTABLE |
| | Remote More than one occurrence per year but still unlikely | ACCEPTABLE | ACCEPTABLE | CAPA | UNACCEPTABLE | UNACCEPTABLE |
| | Improbable Less than one occurrence per year; isolated events | ACCEPTABLE | ACCEPTABLE | ACCEPTABLE | CAPA | CAPA |

When evaluating risk, many people use a table such as this to look at the probability of occurrence and severity of harm. With residual risk, you can consider additional factors, such as the benefit the product offers when used as intended.

Medical devices – Guidance on the application

ISO 14971

H.2 Risk analysis

H.2.1 Identification of intended uses

H.2.1.1 General

H.2.1.2 Intended use

H.2.1.3 Indications for use

H.2.2 Identification of possible use errors

H.2.2.1 Use errors

H.2.2.2 Examples of possible use errors by laboratory personnel

H.2.2.3 Examples of possible use errors by healthcare providers

H.2.2.4 Examples of possible use errors by self-testing

H.2.3 Identification of characteristics related to safety

H.2.3.1 General

H.2.3.2 Performance characteristics of quantitative examination procedures

H.2.3.3 Performance characteristics of qualitative examination procedures

H.2.3.4 Dependability characteristics

H.2.3.5 Ancillary patient information

H.2.4 Identification of known and foreseeable hazards

H.2.4.1 Hazards to the patient

H.2.4.2 Relationship to performance characteristics

H.2.4.3 Identifying hazards in fault conditions

H.2.4.4 Identifying hazards in normal use

H.2.4.5 Identifying hazardous situations

- Use of an IVD medical device with an inappropriate calibrator, reagent, instrument or sample matrix
- Attempt to optimize an examination procedure in order to improve its performance characteristics;
- Abbreviation of an examination procedure (taking 'shortcuts')
- Disabling or failing to enable safety features;
- Operation in adverse environment conditions

- Using insufficient volume of sample;
- Failure to insert a reagent module properly;
- Dividing reagent strips (e.g. to reduce cost);
- Disabling or failing to enable safety features;
- Storing reagent in inappropriate conditions.

Medical devices – Guidance on the application

ISO 14971

H.2 Risk analysis

H.2.1 Identification of intended uses

H.2.1.1 General

H.2.1.2 Intended use

H.2.1.3 Indications for use

H.2.2 Identification of possible use errors

H.2.2.1 Use errors

H.2.2.2 Examples of possible use errors by laboratory personnel

H.2.2.3 Examples of possible use errors by healthcare providers

H.2.2.4 Examples of possible use errors by self-testing

H.2.3 Identification of characteristics related to safety

H.2.3.1 General

H.2.3.2 Performance characteristics of quantitative examination procedures

H.2.3.3 Performance characteristics of qualitative examination procedures

H.2.3.4 Dependability characteristics

H.2.3.5 Ancillary patient information

H.2.4 Identification of known and foreseeable hazards

H.2.4.1 Hazards to the patient

H.2.4.2 Relationship to performance characteristics

H.2.4.3 Identifying hazards in fault conditions

H.2.4.4 Identifying hazards in normal use

H.2.4.5 Identifying hazardous situations

- Within-batch inhomogeneity;
- Batch-to-batch inconsistency;
- Non-traceable calibrator value;
- Non-specificity (e.g. interfering factors);
- Sample or reagent carryover;
- Measurement imprecision (instrument-related);
- Stability failure (storage, transportation, in-use)
- Unstable reagent;
- Hardware/software failure
- Packing failure

Medical devices – Guidance on the application

ISO 14971

H.2 Risk analysis

H.2.5 Estimation of risks to patients

H.2.5.1 General

H.2.5.2 Estimating severity of harm

H.2.5.3 Estimating probability of occurrence

H.2.5.4 Points to consider in estimating risk to the patient

H.2.5.4.1 What is the possibility that an incorrect result would be generated by the IVD medical device?

H.2.5.4.2 What is the possibility that the incorrect IVD examination result would be detected by a user/laboratory?

H.2.5.4.3 What is the possibility that the incorrect IVD examination result would be detected by the physician?

H.2.5.4.4 What is the possibility that a physician would act or fail to act on the result?

H.2.5.4.5 What is the possibility that a physician's action/inaction would cause or contribute to harm to the patient?

H.2.5.4.6 What is the severity of the resulting harm?

H.2.5.5 Risk information for IVD medical devices

H.2.5.5.1 Adverse event databases

H.2.5.5.2 Consensus survey

H.2.5.5.3 Physician interviews

- Are control material provided with the IVD medical device?
- Are controls integrated into the device to detect the fault condition?
- How effective would the controls be in detecting the fault condition?
- Are there other quality assurance measure that might detect the incorrect result (e.g. critical value system, plausibility checks)?
- Would error messages allow a user to correct the problem and obtain a valid examination result upon re-examination? For example the message 'not enough blood' on an instrument for self-testing is intended to prompt the user to repeat the examination.
- If the device is intended for laboratory use, do laboratories have effective system for detecting such as incorrect result?

- Do current standard of medical practice require a confirmatory examination for this analyte?
- Is a confirmatory examination performed automatically by the laboratory following a positive screening examination result?
- Do physicians routinely corroborate the result for this analyte by other means and question those result that do not fit the clinical impression?
- Are there other plausibility checks for this analyte that would alert the physician to an error?
- Is the examination the sole basis for critical medical decisions? to what extent is the diagnosis based on the examination result (i.e. how dose the examination contribute to the medical decision)?
- Dose the urgency of the situation require an immediate decision, without an opportunity to obtain confirmatory data or corroborating information? Dose the examination result lead directly to medical decision/treatment?
- Are alternative examinations available, such as in the central laboratory, if a point-of-care device were to fail?

Medical devices – Guidance on the application

ISO 14971

H.3 Risk evaluation

H.4 Risk control

H.4.1 General

H.4.2 Option analysis

H.4.2.1 Inherent safety by design

H.4.2.2 Protective measures

H.4.2.3 Information for safety

H.4.2.3.1 Performance characteristics

H.4.2.3.2 Information to prevent production of incorrect results

H.4.2.3.3 Information to enable detection of incorrect results

H.4.2.3.4 Training and user qualification

H.4.2.4 Prescribed information for safety

H.4.2.5 Warnings, precautions and limitations

H.4.2.6 IVD medical device standards

H.4.3 Verifying risk control effectiveness

H.5 Production and post-production monitoring

H.5.1 External performance monitoring

H.5.2 Internal performance monitoring

Table H.1 — Examples of possible use errors and labelling risk controls

| Use error | Risk control |
|--|---|
| Non-calibrated instrument | Specified calibration interval |
| Reagents that have lost reactivity | Expiration date on reagent packaging |
| Inadequate equipment maintenance | Maintenance instructions |
| Mixing of incompatible reagent lots | Lot identification and instructions |
| Examination of non-commutable body fluids | Specification of suitable sample types |
| Incorrect sample preparation | Sample preparation instructions |
| Incorrect reagent storage | Storage requirements, including critical factors (temperature, light, moisture, etc.) |
| Confusion of reporting units (e.g., mmol/l or mg/dl) | Units displayed or printed with each result |
| Improper instrument installation | Installation instructions; qualification procedure |
| Incorrect instrument operation | Operating instructions, with critical steps identified |
| Incorrect sample dilution | Dilution requirements, including acceptable diluents |

Risk Management (Conclusion)

Risk management file

- Risk management plan
- Risk Analysis, Risk Evaluation, Risk Control
- Risk Management Review Report



Qualified Diagnostic Development Center

Thank you

