

# TECNOLOGIE INNOVATIVE E DISPOSITIVI MEDICI: LA SPERIMENTAZIONE CLINICA NEL NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO

Carla Daniele

Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

## Tecnologie innovative

Nel settore dell'odontoiatria, della chirurgia maxillo-facciale e dell'ortopedia si fa sempre più ricorso a tecnologie innovative di cui grande importanza rivestono i biomateriali (1) che sono materiali che si interfacciano con i sistemi biologici per valutare, trattare, aumentare o sostituire un qualunque tessuto, organo o funzione dell'organismo provocando una risposta biologica dell'organismo in cui si trovano a operare. Ogni tipo di biomateriale ha delle proprie caratteristiche che ne permette delle differenti applicazioni nel settore biomedico.

In base alla loro origine e provenienza possono essere suddivisi in due grandi gruppi: biologici o sintetici. Tra i sintetici, grande importanza per questo settore sono i materiali biorisorbibili polimerici tra cui l'acido poliglicolico (*Polyglycolic Acid*, PGA), l'acido polilattico (*Polylactic Acid*, PLA), il policaprolattone (*Polycaprolactone*, PCL) mentre tra i biologici abbiamo gli eterologhi, realizzati con tessuto animale reso non vitale prelevato da animali (bovini, suini, equini) ossia da specie diversa da quella del ricevente.

I biomateriali soprattutto quelli di tipo sintetico, possono essere utilizzati come impalcature di supporto ossia *scaffold* per la rigenerazione cellulare.

Soprattutto nel settore dell'ortopedia e della odontoiatria, quando parliamo di tessuto, pensiamo subito al tessuto osseo che è una forma specializzata di tessuto connettivo. Molti biomateriali utilizzati in questo settore sono dispositivi medici, basti pensare alla rigenerazione ossea e ai sostituti sintetici dell'osso.

Infatti sono numerose le situazioni nelle quali la riparazione ossea non si verifica o si attua in tempi molto lunghi e la rigenerazione ossea, nell'ambito dell'ingegneria dei tessuti, ha lo scopo di sollecitare il processo fisiologico di riparazione dell'osso mediante l'utilizzo di biomateriali.

Uno "*scaffold*-biomateriale" è, quindi, un materiale progettato per interagire con i sistemi biologici e provocare una risposta biologica dell'organismo in cui si trova a operare e deve essere biocompatibile, ossia deve essere ben tollerato dall'organismo ospite, determinando una risposta opportuna in relazione all'applicazione da parte di quest'ultimo.

Ovviamente ogni tipo di biomateriale ha delle proprie caratteristiche in funzione della sua natura chimica (metallici, polimerici, ceramici, composti, biologici) presentando dei vantaggi e degli svantaggi relativi al suo utilizzo che ne permettono delle differenti applicazioni nel settore biomedico.

I biomateriali sintetici e quelli costituiti da tessuti di origine animale, opportunamente trattati, ossia resi non vitali, sono dispositivi medici e ricadevano nel campo di applicazione della direttiva 93/42/CEE e relativo Decreto Legislativo di recepimento (2).

## Regolamento (UE) 2017/745

Nel panorama regolatorio europeo dei dispositivi medici c'è stata una evoluzione con il Regolamento (UE) 2017/745 (noto come MDR, *Medical Device Regulation*) del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 (3).

Tutto è iniziato da una proposta legislativa della Commissione Europea del 26 settembre 2012 che ha visto un dialogo tra il Parlamento Europeo, la Commissione Europea e il Consiglio dell'Unione Europea (UE).

Il Regolamento (UE) 2017/745 è stato pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* il 5 maggio 2017 ed è entrato in vigore il 25 maggio 2017, il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea*.

Tale regolamento prevede l'abrogazione della Direttiva 93/42/CEE (dispositivi medici) e della Direttiva 90/385/CEE (dispositivi medici impiantabili attivi) a decorrere dal 26 maggio 2020, in cui ci sarà la completa applicazione del regolamento.

Mettendo a confronto il Regolamento (UE) 2017/745 con la Direttiva 93/42/CEE, si rileva che se quest'ultima prevedeva 22 considerando, 13 definizioni, 22 articoli e 12 allegati, l'MDR prevede 101 considerando, 71 definizioni, 10 capi, 123 articoli, 17 allegati. Inoltre, il regolamento non ha bisogno di essere recepito poiché è lo stesso per tutti gli Stati Membri dell'UE, oltre a essere unico per i dispositivi medici e i dispositivi medici impiantabili attivi.

### Principali novità

L'MDR ha introdotto delle importanti novità. Il regolamento presenta maggiori certezze legali è, infatti, uno strumento regolatorio unico per tutti gli Stati Membri dove sono forniti chiarimenti sull'ambito di applicazione, rafforzando il ruolo della Commissione Europea nelle decisioni sullo stato regolatorio dei prodotti e l'introduzione del Gruppo di Coordinamento per i Dispositivi Medici (*Medical Device Coordination Group*, MDCG), costituito da un membro e da un supplente per ciascun Stato Membro, per un mandato di tre anni rinnovabile, competenti nel settore dei dispositivi medici.

Il regolamento presenta anche una apertura all'innovazione: vi sono nuove regole dedicate al software e ai nanomateriali e maggiore trasparenza e attenzione dei pazienti con la creazione di una banca dati europea dei dispositivi medici (*European Databank For Medical Devices*, EUDAMED) con gran parte delle informazioni rese disponibili al pubblico e l'introduzione di una tessera per i pazienti portatori di impianti contenenti le informazioni riguardanti i dispositivi medici impiantabili.

Nel regolamento sono stati inclusi dispositivi con scopo non medico (allegato XVI). Sono stati introdotti controlli più stringenti pre-commercializzazione per i dispositivi ad alto rischio con il coinvolgimento di gruppi di esperti a livello europeo (articolo 106), sono state introdotte regole di classificazione più rigorose (allegato VIII), ed è stato introdotto il sistema di identificazione unica dei dispositivi medici, sistema UDI (*Unique Device Identification*, articolo 28), per la trasparenza e tracciabilità dei prodotti (allegato VI).

Il regolamento si occupa di una miglior protezione della salute pubblica e sicurezza dei pazienti anche grazie al rafforzamento delle disposizioni sulla valutazione clinica e follow-up clinico post-commercializzazione e l'introduzione di una valutazione coordinata delle sperimentazioni cliniche condotte in più di uno Stato Membro.

## Valutazione clinica e indagini cliniche

L'MDR prevede maggior dettaglio nella procedura per lo svolgimento delle indagini cliniche e del follow-up post commercializzazione. Infatti il capo VI (articoli dal numero 61 al numero 82), è interamente dedicato alla valutazione clinica e alle indagini cliniche. Gli articoli citati rinviano ai seguenti specifici allegati: allegato XIV: valutazione clinica e follow-up clinico post-commercializzazione suddiviso in: parte A: valutazione clinica e parte B: follow-up clinico post-commercializzazione e allegato XV: indagini cliniche suddiviso in: capo I – requisiti generali, capo II – documentazione relativa alla domanda di indagini cliniche, capo III – altri obblighi dello sponsor.

Vengono introdotte numerose definizioni tra cui quella di sponsor: “qualsiasi persona, società, istituzione oppure organizzazione che si assume la responsabilità di avviare, gestire e curare il finanziamento dell'indagine clinica” (capo I, articolo 2 punto 49) e di sperimentatore “persona responsabile della conduzione di un'indagine clinica presso un sito di indagine clinica” che può essere il fabbricante, il suo mandatario o un'altra organizzazione di ricerca su contratto che svolge indagini cliniche per i fabbricanti.

Al capo I articolo 2 del regolamento sono indicate molte definizioni tra cui quelle di: valutazione clinica (punto 44); indagine clinica (punto 45); dispositivo oggetto di indagine clinica (punto 46); piano di indagine clinica (punto 47); dati clinici (punto 48); evidenze cliniche (punto 51); prestazione clinica (punto 52); beneficio clinico (punto 53).

Nel considerando numero 64 del regolamento, viene fatto esplicito riferimento alla normativa ISO 14155 (4).

La valutazione clinica, definita nell'articolo 61 del regolamento, è un “processo sistematico e programmato atto a produrre, raccogliere, analizzare e valutare in maniera continuativa i dati clinici relativi a un dispositivo per verificarne la sicurezza e le prestazioni, benefici clinici compresi, quando è utilizzato come previsto dal fabbricante”. Nel regolamento viene indicato che la valutazione clinica deve seguire una procedura definita e metodologicamente valida fondata su dati clinici che provengono dalle seguenti fonti:

- studi pubblicati nella letteratura scientifica o indagini cliniche effettuate a norma di tale regolamento, relative a un dispositivo analogo di cui è dimostrabile l'equivalenza al dispositivo in questione;
- indagini cliniche relative al dispositivo in questione.

Quindi una valutazione clinica di un dispositivo può basarsi sui dati clinici relativi a un altro dispositivo solo quando si possa dimostrare l'equivalenza tra i due dispositivi.

Per la dimostrazione dell'equivalenza, nel regolamento, viene fatto riferimento alle caratteristiche tecniche, biologiche e cliniche del dispositivo entrando nel merito delle caratteristiche stesse. È da sottolineare che l'equivalenza tra due dispositivi risulta molto stringente e di difficile dimostrazione.

Nel regolamento, per i dispositivi impiantabili e per i dispositivi della classe III, ossia per quelli a più alto rischio come i dispositivi medici-biomateriali utilizzati in questo settore, è previsto che dopo avere dimostrato l'equivalenza a un dispositivo già commercializzato non fabbricato da lui, il fabbricante del dispositivo rispetti ulteriori condizioni: deve aver posto in essere un contratto con il fabbricante del dispositivo equivalente in maniera da avere pieno accesso alla documentazione tecnica di quel dispositivo e la valutazione clinica del dispositivo equivalente deve essere stata effettuata nel rispetto delle prescrizioni del regolamento.

Il regolamento stabilisce nell'allegato XIV parte A la documentazione necessaria per documentare una valutazione clinica.

Inoltre la Commissione provvede affinché siano designati gruppi di esperti (articolo 106) per esaminare la valutazione clinica. I gruppi di esperti sono composti di consulenti nominati dalla

Commissione in base a competenze cliniche, scientifiche o tecniche aggiornate nel settore e a una distribuzione geografica tale da riflettere la diversità di approcci scientifici e clinici nell'Unione. La Commissione determina il numero di membri di ogni gruppo in funzione delle esigenze.

I membri dei gruppi di esperti assolvono i loro compiti con imparzialità e obiettività e la Commissione istituisce sistemi e procedure per gestire attivamente e prevenire potenziali conflitti di interesse.

Per tutti i dispositivi appartenenti alla classe III e i dispositivi appartenenti alla classe IIb destinati a somministrare all'organismo e/o a sottrarre dall'organismo un medicinale, ai sensi dell'allegato VIII, punto 6.4 (regola 12) prima della valutazione e/o indagine clinica il fabbricante può consultare il gruppo di esperti, allo scopo di valutare la strategia di sviluppo clinico e le proposte di indagine clinica che intende mettere in atto.

Il fabbricante deve tenere in debita considerazione i pareri espressi dal gruppo di esperti. Il modo in cui sono tenuti in considerazione è documentato nella relazione sulla valutazione clinica.

La valutazione clinica e la relativa documentazione devono essere, però, attivamente aggiornate con dati derivanti dalla sorveglianza post-vendita. Il regolamento prevede, al riguardo, l'allegato XIV parte B relativo al *Post Market Clinical Follow-Up* (PMCF), follow-up clinico post-commercializzazione.

Il PMCF è un processo continuo che aggiorna la valutazione clinica dopo la commercializzazione del dispositivo e diventa parte della relazione sulla valutazione clinica e quindi della documentazione tecnica. Se il PMCF ha rivelato la necessità di misure preventive e/o correttive, il fabbricante deve provvedere ad attuarle.

Per i dispositivi appartenenti alla classe III e i dispositivi impiantabili, è previsto che la relazione di valutazione PMCF sia aggiornata con tali dati almeno una volta l'anno.

Il regolamento definisce un'indagine clinica come "qualsiasi indagine sistematica cui partecipano uno o più soggetti umani, volta a valutare la sicurezza o le prestazioni di un dispositivo" e vengono indicate, nell'articolo 62, delle prescrizioni generali relative alle indagini cliniche condotte per dimostrare la conformità dei dispositivi; il dispositivo, oggetto dell'indagine, deve rispettare i requisiti generali di sicurezza e prestazioni applicabili di cui all'allegato I del regolamento a eccezione, ovviamente, degli aspetti che formano l'oggetto dell'indagine clinica.

L'articolo 62 rimanda, per la conduzione delle indagini cliniche, all'allegato XV del regolamento suddiviso in due capi. Il capo I – requisiti generali, indica i principi etici di un'indagine clinica. Infatti le indagini cliniche devono essere svolte secondo la dichiarazione di Helsinki, adottata nel 1964 in occasione della 18<sup>a</sup> Assemblea medica mondiale svoltasi a Helsinki (Finlandia), come modificata da ultimo dall'Assemblea medica mondiale. È assolutamente indispensabile che tutte le disposizioni riguardanti la protezione della salute umana siano attuate nello spirito della dichiarazione di Helsinki.

Questo vale per ogni fase delle indagini cliniche, dalla prima riflessione sulla necessità e sulla giustificazione dello studio fino alla pubblicazione finale dei risultati.

Vengono anche indicati i metodi delle indagini cliniche che devono essere realizzate secondo un opportuno piano di indagine clinica.

Il capo II – documentazione relativa alla domanda, indica la documentazione necessaria per la domanda di indagine clinica. Essa comprende due documenti importanti: il piano di indagine clinica/protocollo clinico (CIP, *Clinical Investigational Plan*) e il dossier per lo sperimentatore (IB, *Investigator's Brochure*).

Il protocollo clinico è il documento redatto dallo sponsor e definisce l'obiettivo, la progettazione, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione dello studio. Fornisce anche il rationale dello studio clinico. Esso deve contenere, anche in conformità alla ISO 14155, le seguenti informazioni:

- informazioni generali di identificazione dell'indagine clinica (numero di identificazione unico, sponsor, sperimentatore principale, centri coinvolti ecc.);
- informazioni sul dispositivo medico;
- rationale dell'indagine clinica;
- obiettivi dello studio clinico;
- rischi e benefici clinici del dispositivo;
- considerazioni etiche;
- considerazioni statistiche
- consenso informato;
- prove precliniche e esperienza clinica precedente;
- descrizione dello studio clinico da eseguire (mono/multicentrico, controllato/non controllato, numerosità del campione, criteri di inclusione ed esclusione clinica, descrizione del periodo di arruolamento, trattamento, follow-up, criteri per la sospensione dello studio, la registrazione e analisi degli eventi indesiderati e gli esiti, gli eventuali fattori che possono compromettere esiti e l'interpretazione dei risultati).

Il dossier per lo sperimentatore è il manuale per lo sperimentatore e contiene le informazioni cliniche e non cliniche sul dispositivo oggetto di indagine. Contiene gli elementi necessari ai fini della valutazione del dispositivo medico.

Per questo deve contenere i seguenti elementi:

- rationale: valutazione che supporti il rationale per l'uso previsto del dispositivo e la progettazione dell'indagine clinica;
- informazioni sul dispositivo oggetto dell'indagine: descrizione generale del dispositivo, dei suoi componenti e dei materiali utilizzati nonché del meccanismo di azione;
- istruzioni del fabbricante per l'uso e l'installazione;
- analisi e la valutazione dei rischi;
- prove precliniche: sintesi e valutazione dei dati *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo* pertinenti al dispositivo, compresi gli studi animali;
- dati clinici esistenti: una sintesi della precedente esperienza clinica pertinente con il dispositivo e con altri dispositivi simili;
- elenco dei pertinenti requisiti generali di sicurezza e di prestazione, le norme applicate.

Devono essere tempestivamente portati all'attenzione degli sperimentatori eventuali aggiornamenti del manuale o nuove informazioni disponibili.

Per quanto concerne l'analisi e la valutazione dei rischi, la normativa ISO 14155:2011, a cui si fa riferimento nel Considerando 64 del regolamento, contiene il riferimento alla normativa ISO 14971 "Medical devices–Application of risk management to medical devices" (5) la cui osservanza è il prerequisito essenziale per avviare l'indagine clinica, al fine di ridurre la probabilità che si verifichi un evento negativo durante l'utilizzo del dispositivo medico (resta comunque che si possano utilizzare metodi alternativi, sempre nel rispetto dello stesso livello di efficacia).

## **Domanda di indagine clinica**

Il regolamento prevede l'istituzione di una banca dati europea dei dispositivi medici (EUDAMED) con gran parte delle informazioni rese disponibili al pubblico. Nella banca dati è previsto il sistema elettronico per le indagini cliniche (articolo 73).

Il regolamento prevede, infatti, all'articolo 70, che la domanda di indagine clinica venga presentata mediante il sistema elettronico per le indagini cliniche che genera per l'indagine clinica un solo numero di identificazione a livello dell'Unione Europea; tale numero è utilizzato per tutte

le comunicazioni relative a tale indagine clinica. Quindi in base all'articolo 73 ogni indagine clinica avrà un numero di identificazione unico e dovrà essere registrata nel sistema elettronico.

Lo sponsor, oltre a presentare la domanda di indagine clinica ai singoli Stati Membri in cui vuole condurre una indagine clinica, può presentare un'unica domanda. L'articolo 78 del regolamento prevede, infatti, una procedura di valutazione coordinata per le indagini cliniche. La valutazione da parte degli Stati Membri interessati avverrà sotto la direzione di uno Stato Membro coordinatore.

Nella domanda unica lo sponsor propone come Stato Membro coordinatore uno degli Stati Membri in cui deve essere condotta l'indagine clinica. Gli Stati Membri, nei quali deve essere condotta l'indagine clinica, concordano tra loro, quello che assumerà il ruolo di Stato Membro coordinatore. Se non trovano un accordo su uno Stato Membro coordinatore, assume tale ruolo lo Stato Membro coordinatore proposto dallo sponsor.

La Commissione mediante atti di esecuzione, dovrà specificare ulteriormente le procedure per le valutazioni coordinate degli Stati Membri.

In ogni caso la valutazione degli aspetti di natura intrinsecamente nazionale, locale ed etica (responsabilità, idoneità degli sperimentatori e dei siti di indagine, consenso informato) dovrà avvenire a livello di ogni singolo Stato Membro interessato e ogni Stato Membro definirà la struttura organizzativa da applicare a livello nazionale per l'approvazione delle indagini cliniche.

Per un periodo iniziale di sette anni dalla data di applicazione del presente regolamento, gli Stati Membri possono partecipare alla valutazione coordinata su base volontaria. Trascorso tale periodo ossia dal 27 maggio 2027, tutti gli Stati Membri saranno tenuti a partecipare alla valutazione coordinata.

Entro il 27 maggio 2026 la Commissione presenterà al Parlamento Europeo e al Consiglio una relazione sull'esperienza acquisita sul coordinamento volontario tra gli Stati Membri ed elaborerà una relazione sull'applicazione della procedura di valutazione coordinata e proporrà se del caso una revisione della procedura di valutazione coordinata (articolo 78).

## Bibliografia

1. Smith WF, Hashemi J. *Scienza e tecnologia dei materiali*. Milano: Mc Graw-Hill Education; 2012.
2. Italia. Decreto Legislativo 46 del 24 febbraio 1997. Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici. *Gazzetta Ufficiale 54 Supplemento Ordinario* 49 del 6 marzo 1997.
3. Europa. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il Regolamento (CE) 178/2002 e il Regolamento (CE) 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385 CEE e 93/42 CEE del Consiglio. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 117/1 del 5 maggio 2017.
4. UNI EN ISO 14155. *Indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani – Buona pratica clinica*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2012.
5. ISO 14971. *Medical devices. Application of risk management to medical devices*. Geneva: International Organization for Standardization; 2007.