

BIOMATERIALI E DISPOSITIVI MEDICI: SPERIMENTAZIONE CLINICA

Carla Daniele

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

Biomateriali e loro applicazioni

Un biomateriale è un materiale che si interfaccia 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 trova ad operare. Un concetto fondamentale, per quanto riguarda i biomateriali, è quello di biocompatibilità, ossia della sua attitudine ad essere ben tollerato dall'organismo ospite, determinando una risposta opportuna in relazione all'applicazione da parte di quest'ultimo. Gli aspetti fondamentali della biocompatibilità sono: la tossicità del materiale, di eventuali sostanze rilasciate, dei prodotti di degradazione, la carginocentricità ossia la valutazione e predizione a lungo termine dei possibili effetti carcinogenici di un biomateriale, l'emocompatibilità, ossia l'effetto prodotto dal contatto (a breve o lungo termine) con il sangue (es.poteniale emolitico), la trombogenicità, ossia la valutazione dell'induzione alla formazione di trombi per contatto diretto con il biomateriale. La biocompatibilità di un biomateriale deve conservarsi per l'intera durata dell'applicazione a cui è destinato.

I biomateriali si possono classificare in base alla loro natura chimica in metallici, polimerici, ceramici, compositi, biologici. Ovviamente ogni tipo di biomateriale ha delle proprie caratteristiche presentando dei vantaggi e degli svantaggi relativi al suo utilizzo che ne permettono delle differenti applicazioni nel settore biomedico. In tabella 1 si riportano degli esempi di impiego in base alla tipologia di biomateriale.

Tabella 1. Biomateriali e loro applicazioni nel settore dei Dispositivi medici

Materiali	Applicazioni
Metallici (<i>acciai, titanio e leghe, leghe di cobalto</i>)	protesi in ortopedia e odontoiatria
Polimerici (<i>siliconi, poliuretani, polietilene, poliesteri</i>)	suture, cateteri, protesi cardiovascolari
Ceramici (<i>ossidi di alluminio, alluminati di calcio, ossidi di titanio</i>)	protesi d'anca, protesi dentali
Compositi (<i>metalli rivestiti con ceramici, matrici rinforzate con fibre</i>)	protesi valvolari cardiache, protesi di ginocchio
Biologici (<i>vene, pericardio</i>)	protesi vascolari e rivestimenti

Un biomateriale trova applicazione, quindi, nel settore dei dispositivi medici. Un dispositivo medico, così come definito dalle direttive 93/42/CEE e 90/385 CEE (1, 2) e dai decreti di recepimento italiani, è un prodotto progettato al fine di prevenire, diagnosticare, curare o controllare una malattia/ferita/handicap e il cui meccanismo d'azione è di norma fisico (azione meccanica, conduzione di corrente elettrica, stimolazione, sostituzione ausilio di organi) e non farmacologico/metabolico/immunologico; anche se nello svolgimento della propria funzione un dispositivo può essere coadiuvato con funzione accessoria, da sostanze che agiscono con questi ultimi meccanismi di azione.

Valutazione clinica dei dispositivi medici ai fini della marcatura CE

I dispositivi medici sono suddivisi in classi di rischio sulla base del rischio che deriva dal loro utilizzo. La classificazione si basa sulla destinazione d'uso, durata di utilizzo, modalità di funzionamento, organo in cui il dispositivo esercita la sua funzione. Prima di essere commercializzati e utilizzati su molti pazienti, deve essere verificata la conformità del dispositivo medico ai Requisiti Essenziali della Direttiva Comunitaria. Pertanto il soddisfacimento di tali Requisiti costituisce la condizione necessaria e sufficiente per l'immissione in commercio del prodotto in quanto i Requisiti Essenziali permettono di ritenere ottenuta la sicurezza e l'efficacia del dispositivo stesso. La dimostrazione della conformità ai Requisiti Essenziali deve comprendere una valutazione clinica in quanto il dispositivo medico deve essere fabbricato in modo che la sua utilizzazione, nelle condizioni e negli usi previsti, non deve compromettere lo stato clinico o la sicurezza dei pazienti. Inoltre gli eventuali rischi associati all'uso previsto devono essere di livello accettabile in rapporto ai benefici apportati al paziente e compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza (requisito generale di sicurezza). Il dispositivo medico deve, però, fornire le prestazioni di prevenzione, diagnosi, terapia, controllo di una patologia, previste dal fabbricante (requisito generale di efficienza/efficacia).

La Valutazione clinica è quindi una metodologia sistematica per la conferma dei requisiti clinici previsti per i dispositivi nelle loro normali condizioni di utilizzo e per la valutazione degli effetti collaterali e dell'accettabilità del rapporto rischi/benefici. Essa deve seguire una procedura definita e metodologicamente valida e si deve basare su dati clinici che possono provenire dalle seguenti fonti: indagini cliniche relative al dispositivo in questione, indagini cliniche o altri studi pubblicati nella letteratura scientifica e relativi a un dispositivo analogo di cui è dimostrabile l'equivalenza al dispositivo in questione.

Indagine clinica con un dispositivo medico

L'indagine clinica con un dispositivo medico è qualsiasi studio sistematico progettato e pianificato in soggetti umani intrapreso per verificare la sicurezza e/o le prestazioni del dispositivo stesso. Si rende spesso necessaria un'indagine clinica appositamente progettata in quanto non sempre la sicurezza e le prestazioni di un dispositivo possono essere adeguatamente dimostrate con i dati forniti dalla letteratura scientifica già esistente o con altri mezzi. D'altra parte, per i dispositivi di classe III e impiantabili, le Direttive prevedono che siano di norma eseguite indagini cliniche.

Le Direttive Comunitarie e i decreti di recepimento italiani, relativi ai dispositivi medici ci forniscono la definizione di "Dispositivi per indagini cliniche" ossia un dispositivo medico o medico impiantabile attivo destinato ad essere messo a disposizione di un medico debitamente qualificato per lo svolgimento di indagini da effettuarsi in un ambiente clinico umano adeguato".

Esistono delle strutture idonee a svolgere le indagini cliniche e il Decreto Ministeriale 12 marzo 2013, e il Decreto Ministeriale 25 giugno 2014 (3, 4) rappresentano una evoluzione rispetto alla precedente situazione che prevedeva l'idoneità delle strutture sanitarie esclusivamente sulla base della loro natura giuridica. È stato introdotto, infatti, il principio secondo cui tutte le strutture sanitarie, pubbliche e private accreditate con il Servizio Sanitario Nazionale, possono essere sede di indagini cliniche se, con specifico riferimento alla tipologia e classe di rischio del dispositivo da sperimentare, soddisfano i seguenti requisiti: documentata competenza in materia di studi clinici controllati con esperienza nell'ambito specifico della sperimentazione, supportata da

pubblicazioni scientifiche ovvero brevetti o altra evidenza di analogo livello; utilizzo consolidato e documentato nella normale pratica clinica presso la struttura ove si svolge la sperimentazione di dispositivi medici della stessa tipologia e classe di rischio del dispositivo da sperimentare.

L'obiettivo dell'indagine clinica è, quindi, la verifica della conformità delle prestazioni del dispositivo medico ai requisiti assegnati dal fabbricante, la individuazione degli eventuali effetti secondari indesiderati, la valutazione dell'accettabilità dei rischi rispetto alle prestazioni assegnate al dispositivo. Tale valutazione deve includere l'accettabilità del rapporto rischi/benefici.

Le indagini cliniche investono molto attori: fabbricante, sponsor, mandatario, procuratore speciale, ricercatori, medici, operatori sanitari, comitati etici, Ministero della Salute, pazienti. Anche se ultimi nell'elenco i pazienti sono gli "attori" principali ed è per questo assolutamente indispensabile che tutte le disposizioni riguardanti la protezione della salute umana siano attuate nello spirito della dichiarazione di Helsinki per ogni fase delle indagini cliniche, dalla prima riflessione sulla necessità e sulla giustificazione dello studio fino alla pubblicazione finale dei risultati.

Lo studio clinico deve essere svolto secondo un opportuno piano di prova. Questo piano di prova deve riflettere le ultime conoscenze tecniche e scientifiche, deve essere definito in modo da confermare o rifiutare le affermazioni del fabbricante, deve comprendere un numero di osservazioni sufficienti per garantire la validità scientifica delle conclusioni. Pertanto è necessario che le procedure utilizzate per le indagini cliniche siano adeguate al dispositivo in esame, siano svolte in condizioni simili a quelle di normale utilizzazione del dispositivo e siano effettuate sotto la responsabilità di un medico specialista o di altra persona in possesso delle necessarie qualifiche.

Prima di avviare una indagine clinica in Italia, il fabbricante/sponsor, deve informare l'Autorità Competente (Ministero della Salute) con un'apposita notifica, la quale deve contenere gli elementi necessari per la valutazione dell'indagine, fra i quali il parere del Comitato Etico del centro clinico coinvolto, ovvero dichiarazione di avvenuta richiesta di parere. Da un punto di vista regolatorio, per i dispositivi appartenenti alla classe III e per i dispositivi impiantabili e per quelli invasivi a lungo termine appartenenti alle classi IIa o IIb, il fabbricante può iniziare le pertinenti indagini cliniche trascorsi sessanta giorni dalla data della notifica, a meno che l'Autorità Competente non gli abbia comunicato, entro tale termine, una decisione in senso contrario, motivata da considerazioni di sanità pubblica o di ordine pubblico.

Normativa UNI EN ISO 14155:2012

Va considerato che, per la conduzione delle indagini cliniche con i dispositivi medici, le norme tecniche armonizzate rappresentano uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici; la loro osservanza presuppone la rispondenza ai requisiti essenziali.

La norma tecnica UNI EN ISO 14155:2012 "Indagini cliniche dei dispositivi medici condotte su soggetti umani - Buona pratica clinica" rappresenta il codice di "Buona pratica clinica" e costituisce uno strumento essenziale per tutti gli attori coinvolti (5). La normativa descrive le procedure e le metodologie di riferimento di uno studio clinico, dalla pianificazione fino alla chiusura dell'indagine clinica. La finalità della norma è quella di dettare i requisiti generali per la protezione dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti umani coinvolti, di assicurare la conduzione scientifica a dell'indagine clinica definendone le responsabilità di sponsor, fabbricanti, sperimentatori, Comitati etici, Organismi notificati.

In tale norma vengono tra l'altro approfonditi gli aspetti etici relativi alla sperimentazione clinica e sono riportati, nelle Appendici, i contenuti dei documenti essenziali per la pianificazione di una indagine clinica (Allegato A – Protocollo clinico; Allegato B – Dossier per lo

sperimentatore; Allegato C – Scheda clinica raccolta dati; Allegato D – Relazione sull'indagine clinica; Allegato E – Documenti essenziali per l'indagine clinica; Allegato F – Categorizzazione degli eventi avversi). Sono indicate, inoltre, le procedure di conclusione, sospensione interruzione dell'indagine. Vediamo nello specifico gli Allegati A e B.

Allegato A – 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 razionale dello studio clinico. Esso contiene le Informazioni generali di identificazione dell'indagine clinica (sponsor, responsabile scientifico, sperimentatori coinvolti, centri coinvolti); le informazioni sul dispositivo medico; il razionale dell'indagine clinica; gli obiettivi dello studio clinico; i rischi e benefici; le considerazioni etiche; le prove pre cliniche e l'esperienza clinica precedente; la descrizione dello studio clinico da eseguire (mono/multicentrico, controllato/non controllato, ecc.); la numerosità del campione; i criteri di inclusione ed esclusione clinica; la descrizione del periodo di arruolamento, il trattamento, il follow-up ed criteri per la sospensione dello studio; la registrazione e analisi degli eventi indesiderati ed gli esiti; gli eventuali fattori che possono compromettere esiti e l'interpretazione dei risultati.

Allegato B – Dossier per lo sperimentatore

Contiene gli elementi necessari ai fini della valutazione del dispositivo medico. Per questo è necessario che vi sia una valutazione che supporti il razionale per l'uso previsto del dispositivo e la progettazione dell'indagine clinica, la descrizione generale del dispositivo, dei suoi componenti e dei materiali utilizzati nonché del meccanismo di azione, le istruzioni del fabbricante per l'uso e l'installazione, l'analisi e valutazione dei rischi, gli studi pre clinici ossia i risultati dei dati in vitro, *in vivo* e *ex vivo* pertinenti al dispositivo, compresi gli studi animali, l'eventuale esperienza clinica precedente relativa al dispositivo e altri dispositivi simili, un elenco di norme applicate.

Per quanto concerne l'analisi e la valutazione dei rischi, la normativa UNI EN ISO 14155:2012 contiene il riferimento alla UNI CEI EN ISO 14971:2012 “Dispositivi Medici – Applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici” la cui osservanza è il prerequisito essenziale per avviare l'indagine clinica (6), 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).

Tale normativa consente, identificato l'uso previsto del dispositivo, di identificare i pericoli che il fabbricante ha individuato con l'utilizzo del dispositivo, come abbia stimato, valutato e controllato i rischi e l'efficacia di tale controllo. L'analisi dei rischi deve contenere:

- *Analisi del rischio*
identificazione dell'uso previsto/scopo previsto (fase 1), identificazione del pericolo (fase 2), stima del rischio (fase 3);
- *Valutazione del rischio*
decisioni sull'accettabilità del rischio (fase 4);
- *Controllo del rischio*
analisi delle opzioni, implementazione, valutazione del rischio residuo, accettazione complessiva del rischio;
- *Informazioni post-produzione*
esperienza post-produzione, revisione dell'esperienza di gestione del rischio.

Nell'analisi dei rischi è importante l'identificazione delle PCD (Possibili Cause di Danno) la determinazione della Probabilità P che la singola PCD produca il danno corrispondente, la determinazione della Gravità del Danno G. Le probabilità possono essere stimate elaborando le informazioni provenienti da letteratura tecnica, studi clinici per dispositivi simili, esperienza del fabbricante. Anche la gravità del danno associato ad un rischio può essere ricavata dalla letteratura o norme vigenti.

Combinando insieme le Probabilità e la Gravità del danno è possibile definire una tabella di criticità del rischio dove possono essere individuate tre zone: zona di rischio accettabile, zona di rischio ALARP (*As Low As Reasonably Practicable*), zona di rischio intollerabile.

La zona di rischio accettabile è la zona di rischio trascurabile rispetto al rischio relativo ad altri pericoli che vengono accettati. In questo caso non è necessario ricercare una soluzione per ridurre il rischio. La zona compresa tra la fascia di rischio inaccettabile e quella accettabile viene denominata zona di rischio ALARP. In questa zona i rischi vanno ridotti al livello minimo possibile, tenendo presenti il rapporto tra i benefici connessi con l'accettazione del rischio e il costo di una ulteriore riduzione. Il rischio va quindi ridotto al livello in cui risulti "il più basso di quanto ragionevolmente possibile. La zona di rischio intollerabile è la zona in cui il rischio è talmente elevato che non può essere tollerato, è indispensabile una riduzione del rischio da attuare tramite la riduzione della probabilità e/o della gravità relative.

Notifica di indagine clinica

L'indagine clinica deve essere notificata alle Autorità Competenti (in Italia il Ministero della Salute) insieme agli elementi necessari per la valutazione. Le modalità di presentazione della notifica dell'indagine clinica sono contenute all'interno del Decreto Ministeriale del 2 agosto 2005, della Circolare Ministeriale del 2 agosto 2011 e del Decreto Ministeriale del 25 giugno 2014 (7, 8, 4).

Gli studi vanno presentati ai Comitati Etici competenti per territorio, che hanno il compito di valutare, in modo autonomo e indipendente, lo studio proposto.

Qualora il Ministero della Salute intenda adottare un provvedimento di diniego motivato allo svolgimento di indagine clinica, invita il fabbricante o il mandatario a presentare le proprie controdeduzioni.

Valutazione clinica post-commercializzazione

Fino ad ora si è fatto riferimento alle indagini cliniche pre-commercializzazione (pre-market), ossia alle indagini cliniche di dispositivi non marcati CE.

Possono essere effettuate indagini cliniche con dispositivi medici marcati CE, non modificati nelle caratteristiche e impiegati per la stessa destinazione d'uso oggetto della procedura di valutazione della conformità preliminare alla marcatura e utilizzati secondo le istruzioni d'uso redatte dal fabbricante. In questo caso si parla di valutazione clinica post-commercializzazione o "post-market-clinical follow-up".

Infatti la valutazione clinica svolta dal fabbricante, iniziata nella fase di pre-commercializzazione, non finisce con la commercializzazione del dispositivo, ma continua dopo la marcatura CE per la conferma della sicurezza e delle prestazioni del dispositivo, dell'accettabilità del rapporto rischio/beneficio e della identificazione di eventuali ulteriori rischi che possono emergere dall'impiego del prodotto su ampia scala e a lungo termine. Queste indagini cliniche sono definite come indagini post-market.

Nel caso di svolgimento di indagini cliniche post-market, la normativa prevede, oltre al parere favorevole del Comitato Etico di riferimento, una sola comunicazione al Ministero della Salute. Esiste una linea guida europea per la conduzione del Follow-up clinico nel post market.

Indagini cliniche non finalizzate alla commercializzazione

Le indagini cliniche possono anche essere condotte con dispositivi non marcati CE per motivi di ricerca e studio, e non per scopi commerciali. Si parla in questo caso di indagini cliniche “no profit”.

Questi studi non sono disciplinati dalle Direttive Europee. Tuttavia, in Italia, come negli altri Stati Membri europei anche nei casi in cui non si evidenzia un obiettivo commerciale, tali indagini vengono valutate in base agli stessi principi utilizzati per le indagini commerciali. Il Ministero della Salute, per la tutela della salute dei pazienti, applica le stesse procedure previste per le indagini cliniche finalizzate alla marcatura CE. In tal caso lo sponsor (Università, Ospedali, Enti di Ricerca, ecc.) assume le funzioni e le responsabilità previste dalle direttive Europee per il fabbricante.

Bibliografia

1. Italia. Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici. *Gazzetta Ufficiale* n. 54 - Supplemento Ordinario n. 49, 6 marzo 1997.
2. Italia. Decreto legislativo 14 dicembre 1992, n. 507, Attuazione della direttiva 90/385/CEE concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi. *Gazzetta Ufficiale* n. 305, 30 dicembre 1992.
3. Italia. Ministero della Salute. Decreto 12 marzo 2013. Limiti, condizioni e strutture presso cui è possibile effettuare indagini cliniche di dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 14 del decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 e successive modificazioni. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.111, 14 maggio 2013.
4. Italia. Ministero della Salute. Decreto 25 giugno 2014 Modalità, procedure e condizioni per lo svolgimento delle indagini cliniche con dispositivi medici impiantabili attivi ai sensi dell'articolo 7, comma 6, del decreto legislativo 14 dicembre 1992, n. 507 e successive modificazioni. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 218, 19 settembre 2014.
5. UNI EN ISO 14155. *Indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani - Buona pratica clinica*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2012.
6. UNI CEI EN ISO 14971. *Dispositivi medici: applicazione della gestione del rischio ai dispositivi medici*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2009.
7. Italia. Ministero della Salute. Decreto 2 agosto 2005. Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici. *Gazzetta Ufficiale* n. 210, 9 settembre 2005.
8. Italia. Ministero della Salute. Circolare 2 agosto 2011 Chiarimenti sulle Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale*, n. 191, 18 agosto 2011.