

## Dispositivi medici: la difficile triangolazione tra industria, sistemi sanitari e pazienti

Luciana Ballini

Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Regione Emilia-Romagna

**Riassunto.** Partendo da un articolo di Corinna Sorenson e Michael Drummond pubblicato sul *Milbank Quarterly* (Milbank Quarterly 2014; 92: 114-150), questo contributo propone un approfondimento della via intrapresa dalla proposta di legge sulla regolamentazione dei dispositivi medici approvata in prima lettura dal Parlamento europeo il 2 aprile 2014.

**Parole chiave.** Dispositivo medico, innovazione, normativa.

**Abstract.** Taking the article by Corinna Sorenson e Michael Drummond published in *Milbank Quarterly* (Milbank Quarterly 2014; 92: 114-150) as a starting point, this paper proposes an examination of the legislative path of the draft law on the regulation of the medical devices, approved at first reading by the European Parliament on 2<sup>nd</sup> April 2014.

**Key words.** Innovation, medical device, regulations.

### Le due prospettive

Lo scorso 2 aprile il Parlamento europeo ha approvato in prima lettura la proposta di legge sulla regolamentazione dei dispositivi medici, con 541 voti a favore, 19 contrari e 63 astenuti. La nuova normativa sostituirà i quattro testi legali preesistenti scaturiti dal *New Approach*, promosso agli inizi degli anni novanta sul tema della sicurezza e prestazione tecnica dei dispositivi medici. I lavori di istruttoria e riscrittura dei testi della Commissione europea, inizialmente finalizzati alla semplificazione della normativa, hanno puntato anche al rafforzamento del quadro normativo di riferimento.

Per comprendere la via intrapresa da questo iter legislativo, torna utile un articolo pubblicato sul primo volume del 2014 del *Milbank Quarterly*, dove Corinna Sorenson e Michael Drummond confrontano la prospettiva europea e quella statunitense e individuano gli sforzi necessari per migliorare la regolamentazione dei dispositivi medici nei due paesi (Sorenson C, Drummond M: Improving medical device regulation: the United States and European perspective. *Milbank Quarterly* 2014; 92: 114-150).

I dispositivi medici hanno acquisito un ruolo centrale nella pratica clinica migliorando sia la salute che la qualità della vita dei pazienti; di conseguenza, l'industria dei dispositivi medici è considerevolmente cresciuta negli ultimi anni, di pari passo con l'espansione della sfera assistenziale che ricopre. Oltre al numero, è cresciuta anche la complessità tecnologica cosicché vengono sviluppati dispositivi sempre più sofisticati, tali da mettere a dura prova la normativa esistente, basata su una tassonomia piuttosto ap-

prossimativa e inadatta a cogliere le sostanziali differenze tra destinazioni d'uso, livelli di rischio associati, impatto sulla salute e sulla pratica clinica. Da tempo sia alla Food and drug administration (Fda) che alla Commissione europea vengono fatte pressioni affinché rivedano la loro normativa sulla regolamentazione dei dispositivi medici.

L'Fda assegna i dispositivi ad una di tre classi in base all'indicazione d'uso, invasività e rischio per l'utilizzatore. Solamente per i dispositivi di classe III è richiesta la *Premarket authorisation* (Pma), per ottenere la quale occorre presentare dati clinici che dimostrino l'efficacia e la sicurezza del dispositivo. Per le altre due classi il processo registrativo [denominato 510(k)] è principalmente amministrativo e permette ai dispositivi innovativi di fruire della dichiarazione di 'equivalenza sostanziale' ad un altro dispositivo già in commercio, al fine di ottenere l'accesso al mercato.

In Europa, a partire dal 1990, i dispositivi medici che ottengono il marchio CE (*Conformité européenne*) da uno degli 80 *Notified bodies* europei – agenzie private for-profit deputate a rilasciare il marchio – possono essere commercializzati in tutti gli Stati membri. I dispositivi sono differenziati in quattro classi di rischio (classe I, classe IIa, classe IIb, classe III), dove la classe più bassa è tenuta ad una autodichiarazione di conformità ai requisiti essenziali, mentre per le altre classi viene richiesta una combinazione di dati clinici e non clinici con possibilità di presentare dati relativi a dispositivi simili già commercializzati. Il sistema europeo viene giudicato più snello e veloce di quello americano, che a sua volta

viene considerato più rigoroso. In realtà forti critiche sulla scarsità di evidenze richieste a dimostrazione del beneficio clinico dei dispositivi sono state espresse nei confronti di entrambi i sistemi, anche se quello europeo sembra garantire accesso ad un numero maggiore di dispositivi e in tempi più ristretti. Questo ha fatto sì che alcuni sostengano che i cittadini europei sono utilizzati come cavie per le sperimentazioni cliniche necessarie ad ottenere l'autorizzazione dell'Fda.

Gli autori dell'articolo evidenziano una cruciale differenza nel mandato delle istituzioni che regolamentano l'accesso al mercato dei dispositivi medici, che rende difficile la completa armonizzazione delle diverse normative internazionali richiesta da questo tipo di mercato così globalizzato ed in continua espansione. L'Fda ha il compito di regolamentare i prodotti al fine di promuovere e proteggere la salute pubblica. Questa funzione in Europa è affidata alle Autorità competenti degli Stati membri, mentre gli organismi europei incaricati di rilasciare il marchio CE hanno il compito di sostenere l'innovazione e rafforzare la politica industriale europea. Ciò significa che chi ha competenze in materia di salute pubblica può intervenire solo dopo che è stata autorizzata la commercializzazione al dispositivo medico. Ne consegue che le attività di autorizzazione, valutazione, controllo e sorveglianza sono suddivise e frammentate in Europa, mentre negli Stati Uniti sono unitariamente presidiate dall'Fda.

### Le criticità comuni

Nonostante questa differenza, sussistono importanti criticità comuni ai due sistemi e riportate dagli autori: la prima riguarda la tipologia e la quantità di evidenze richieste nella fase di autorizzazione all'entrata nel mercato. In Europa anche per la maggior parte dei dispositivi di classe III (ad alto rischio) non viene richiesto di dimostrare il diretto beneficio per i pazienti, ma è sufficiente presentare (pochi) dati di sicurezza e informazioni sulla prestazione tecnica. Negli Stati Uniti, nonostante l'iter registrativo per i dispositivi ad alto rischio preveda la produzione di dati di efficacia e sicurezza, risulta che negli ultimi dieci anni solo il 2% dei dispositivi autorizzati abbia seguito questo processo. Una valutazione pre-market così poco stringente introduce seri rischi per i pazienti e, inoltre, disincentiva la successiva raccolta di dati clinici che potrebbero dimostrare la mancanza di un reale beneficio clinico o la presenza di importanti eventi avversi.

Forse consapevoli dell'inadeguatezza della valutazione prima della commercializzazione, il sistema europeo e statunitense insistono sul monitorag-

gio e sorveglianza post-market, riconfermando la maggiore enfasi posta sulla sicurezza a scapito dell'attenzione all'efficacia clinica. I produttori sono obbligati a segnalare gli eventi avversi gravi collegati al funzionamento del dispositivo. Tuttavia il richiamo alla necessaria, ma spesso non accuratamente codificata, perizia e capacità dei professionisti utilizzatori permette di imputare malfunzionamenti e eventi avversi alla tecnica di impianto o alla modalità di utilizzo: la triste storia delle protesi d'anca DePuy ci ricorda come per molto tempo i dati negativi del registro australiano venissero spiegati e interpretati dall'azienda produttrice alla luce della presunta inesperienza dei medici. La segnalazione da parte di pazienti ed erogatori di dispositivi medici avviene su base volontaria e la frammentazione dei ruoli in Europa fa sì che nel database europeo dei dispositivi medici Eudamed – non ancora pubblicamente accessibile – l'inclusione di informazioni sugli eventi avversi sia soltanto a carico delle Autorità competenti degli Stati membri. La registrazione dei dispositivi medici nel database Eudamed è diventata obbligatoria dal 2011 e facilita lo scambio di informazioni tra le autorità competenti nazionali e la Commissione. A questa raccolta di informazioni non possono accedere, né contribuire, pazienti, professionisti e ricercatori. I registri, invece, sono tutt'ora poco diffusi, nonostante rappresentino una fondamentale fonte per la valutazione di effetti avversi e rischi a lungo termine e abbiano permesso la raccolta e pubblicazione di importanti evidenze cliniche. Non sorprende, dunque, che questi inadeguati metodi di monitoraggio e sorveglianza contribuiscano all'inefficienza dei sistemi di richiamo e ritiro dei prodotti che si rivelano difettosi. La normativa europea affida alle autorità degli Stati membri la responsabilità del processo di ritiro dal mercato di dispositivi medici, dovuto a questioni di sicurezza o di ingiustificata concessione del marchio CE. Ancora una volta gli organismi responsabili della tutela della salute pubblica possono agire solo a posteriori avendo, inoltre, l'onere di dover dimostrare l'inadeguata sicurezza di un dispositivo, mentre l'efficacia clinica viene accordata in maniera implicita senza la necessità di evidenze cliniche.

Le riforme degli Stati Uniti e dell'Europa hanno introdotto l'identificativo unico per i dispositivi (*Unique device identifier* - Udi) che, insieme all'istituzione del *Global Udi database* (Gudid) dovrebbe facilitare la tracciabilità dei dispositivi, la condivisione di informazioni e la celere identificazione di dispositivi associati ad eventi avversi. L'intenzione è quella di arrivare ad un approccio "armonizzato" di tracciabilità e all'integrazione con Eudamed, che al momento contiene solo i dati dei produttori, le certi-

ficazioni rilasciate, modificate, sospese/ritirate o rifiutate. Resterà da vedere se i singoli Stati membri sceglieranno di sviluppare sistemi identificativi propri o di uniformarsi con Udi e Eudamed.

Che il sistema vigente di regolamentazione dei dispositivi medici non fornisca una sufficiente protezione per la salute dei pazienti è dichiarato nel documento di accompagnamento della proposta di legislazione, preparata dalla Commissione europea. Nell'assolvere l'obbligo di semplificare la normativa, la Commissione ha infatti colto l'opportunità per sottolineare le criticità esistenti e proporre alcune modifiche al fine di "tutelare la sicurezza dei pazienti e al contempo favorire le innovazioni". In anni recenti il ritiro dal mercato, per gravi eventi avversi, di prodotti impiantabili – alcuni dei quali non approvati dall'Fda – ha avuto un'ampia copertura mediatica e ha seriamente compromesso la fiducia dei cittadini verso il sistema di regolamentazione. Le criticità vengono quindi riscontrate nella necessità di monitorare le attività degli organismi che rilasciano la certificazione CE (*Notified bodies*), la cui rapida espansione ha creato notevoli problemi in fatto di interpretazione delle proprie funzioni, di omogeneità nell'esperienza e capacità di valutare dispositivi sempre più complessi, e di uniformità nei requisiti di sicurezza applicati. Il basso tasso di segnalazione di incidenti ed eventi avversi e la variabilità tra Stati membri vengono ricondotti all'inadeguato sistema di segnalazione piuttosto che alla rarità degli eventi o alla variabilità nella modalità di utilizzo. Viene inoltre riconosciuto che la libera circolazione tra gli Stati membri dei prodotti con marcatura CE non è associata ad uguali risorse e capacità di vigilanza sul mercato. Infine la Commissione ammette che l'inadeguata trasmissione di informazioni e la non trasparenza dei processi decisionali concorrono al discredito del sistema e alla diffidenza di pazienti, professionisti e sistemi sanitari.

## Conclusioni

L'obiettivo della nuova normativa è il trasferimento di nuove idee e invenzioni in dispositivi innovativi efficaci e sicuri, a cui i pazienti possano avere accesso tempestivo, in favore della salvaguardia della salute, della crescita economica, dello sviluppo e competitività di questo settore, oltre che della sua

capacità di creare occupazione (oltre 25.000 aziende in Europa).

La triangolazione delle rispettive esigenze dei pazienti, dei sistemi sanitari e dell'industria non è un'operazione semplice. Il settore dei dispositivi medici, con una quota di piccole e medie imprese che si aggira intorno all'80%, teme di perdere un'accessibilità al mercato, che al momento non penalizza il ricambio veloce dei prodotti e la brevità del loro ciclo di vita e che genera vendite annuali di circa 95 miliardi di euro. La richiesta di dati di efficacia clinica viene vista come un onere eccessivo, soprattutto per le piccole imprese con poca esperienza in materia, e incompatibile con lo sviluppo incrementale di prodotti continuamente modificati ed aggiornati.

La sostenibilità dei sistemi sanitari richiede che le risorse siano investite in prodotti con rapporti di costo e beneficio ottimali, e la presenza nel mercato di oltre mezzo milione di prodotti, molto diversi per livello di rischio, complessità e destinazione d'uso, rende la tempestiva e adeguata valutazione inattuabile. Le difficoltà ad applicare un'efficace vigilanza costringono a rimedi poco sofisticati: tetti di spesa indifferenziati vengono imposti per regolamentare gli acquisti e indistinte restrizioni all'utilizzo sperimentale di dispositivi innovativi sono rese necessarie dall'assenza di relazioni virtuose con l'industria nel campo della ricerca clinica.

I cittadini non vogliono essere strumenti inconsapevoli di profitti e tornaconti di industrie e professionisti, ma non intendono rinunciare alle innovazioni tecnologiche che promettono – e sono in grado – di sostenerli nelle difficoltà della malattia, dell'invecchiamento e della perdita di indipendenza che questi comportano.

La nuova normativa avrà difficoltà ad accontentare tutti e già le associazioni dell'industria, dei pazienti e dei professionisti hanno espresso le loro riserve. È evidente che il processo di 'armonizzazione' – finalizzato a condividere informazioni, requisiti e criteri di valutazione senza tendere ad interferire con le decisioni dei singoli Stati – sarà un processo a lungo termine. Tuttavia l'accesso al mercato senza la rigorosa valutazione dei rischi e benefici è ormai fuori tempo; se l'industria non sarà disposta a produrre evidenze cliniche utili ad una valutazione rigorosa (*Health technology assessment*), i tempi tra la realizzazione di innovazioni e il loro utilizzo clinico sono destinati ad allungarsi sempre di più, riducendo l'alta competitività che il settore europeo ancora vanta.