

Stato attuale della ricerca con dispositivi medici e scenari futuri



Pietro Calamea

Ministero della salute

Direzione generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico

Ufficio 6° - Sperimentazione clinica dei dispositivi medici

La normativa sui dispositivi medici Dalla Direttiva al Regolamento

DIRETTIVA

1993

Recepita da leggi nazionali

(in Italia D.Lgs. 46 / 1997)

Adottato dal Consiglio dell'UE
In cooperazione con il Parlamento Europeo
Su proposta della Commissione Europea

REGOLAMENTO

2017 ?

Uniformemente applicato nell'UE

(integrato ove necessario da atti di
esecuzione e atti delegati emanati dalla
Commissione Europea)

Adottato dal Parlamento Europeo e dal
Consiglio dell'UE
Su proposta della Commissione Europea



Associazione Italiana di Radiobiologia
MATERIALE NON RIPRODUCIBILE



Le finalità del nuovo Regolamento: l'esigenza di migliorare la sicurezza e la salute

Stabilire un quadro normativo solido, trasparente, prevedibile e sostenibile per i dispositivi medici, che garantisca un **livello elevato di sicurezza e di salute** sostenendo nel contempo l'**innovazione**.

Al fine di migliorare la salute e la sicurezza è opportuno **rafforzare profondamente alcuni elementi chiave** dell'attuale approccio normativo, quali il controllo degli organismi notificati, le procedure di valutazione della conformità, **le indagini cliniche e la valutazione clinica**, la vigilanza e la sorveglianza del mercato, e introdurre nel contempo disposizioni che garantiscano la trasparenza e la tracciabilità dei dispositivi.

Molti degli **obblighi dei fabbricanti**, come quelli relativi alla **valutazione clinica** o alle segnalazioni nel quadro della vigilanza, che nella **Direttiva** erano definiti **solo negli allegati**, sono stati **integrati nel dispositivo del Regolamento** onde facilitarne l'attuazione.

Un maggiore spazio alla valutazione clinica e alle indagini cliniche

DIRETTIVA

Art. 15
“Indagini cliniche”

Allegato VII
“Dichiarazione relativa a particolari
dispositivi”

Allegato X
“Valutazione clinica”

REGOLAMENTO

Capo VI (22 articoli)
“Valutazione clinica e indagini
cliniche”

Allegato XIII
“Valutazione clinica
e follow up clinico post-market”

Allegato XIV
“Indagini cliniche”



Associazione Italiana di Radiobiologia
MATERIALE NON RIPRODUCIBILE



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

L'introduzione di definizioni che qualificano espressioni già utilizzate - “Valutazione clinica” e “indagine clinica”

"valutazione clinica": *un processo sistematico e programmato atto a generare, raccogliere, analizzare e valutare in maniera continuativa i dati clinici relativi a un dispositivo per verificarne la sicurezza e la prestazione, benefici clinici compresi, quando è utilizzato come previsto dal fabbricante.*

"indagine clinica": *qualsiasi indagine sistematica in uno o più soggetti umani, volta a valutare la sicurezza o le prestazioni di un dispositivo.*

"piano di indagine clinica": *un documento in cui sono illustrati la motivazione, gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, il monitoraggio, le considerazioni statistiche, l'organizzazione e la conduzione di una indagine clinica.*

Il valore della valutazione clinica per assicurare adeguati livelli di prestazione e sicurezza

La **dimostrazione della conformità** ai requisiti generali di sicurezza e prestazione **dovrebbe basarsi su dati clinici** che dovrebbero essere ricavati, in linea di massima, da indagini cliniche.

Il **sistema di gestione del rischio** dovrebbe essere accuratamente **allineato con la valutazione clinica** del dispositivo medico ed esservi **rispecchiato**, compresi i rischi clinici da affrontare nel quadro delle indagini cliniche, della valutazione clinica e del follow-up clinico post-commercializzazione.

Le **regole applicabili alle indagini cliniche** dovrebbero essere **in linea con i principali orientamenti internazionali** nel settore, come la norma internazionale **ISO 14155:2011** "Indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani – Buona pratica clinica", per avere **risultati validi sia nell'Unione che al di fuori di essa**.

Il peso della valutazione clinica nella valutazione della conformità effettuata ai fini dell'immissione sul mercato

Articolo 4 - Immissione sul mercato e messa in servizio

3. La **dimostrazione della conformità** ai requisiti generali di sicurezza e prestazione **comprende una valutazione clinica** a norma dell'articolo 49.

(nella Direttiva la conformità ai requisiti generali era necessaria all'immissione sul mercato ma la necessità della valutazione clinica era espressa solo nell'Allegato I sui requisiti essenziali)

Articolo 49 - Valutazione clinica

1. La conferma del **rispetto dei requisiti generali** di sicurezza e prestazione nelle normali condizioni dell'uso previsto, la valutazione degli **effetti collaterali indesiderati** e dell'**accettabilità del rapporto rischi/benefici** si basano su **dati clinici che forniscono sufficienti evidenze cliniche**.

Il fabbricante precisa e motiva il livello di evidenze cliniche necessario a dimostrare il rispetto dei pertinenti requisiti essenziali.

(nella Direttiva della valutazione clinica si parlava solo nell'Allegato X)

L'introduzione di nuove definizioni che qualificano l'oggetto e l'obiettivo delle valutazioni cliniche

"**dati clinici**": *le informazioni sulla sicurezza o sulla prestazione ricavate dall'impiego di un dispositivo e che provengono da:*

- .**indagini cliniche relative al dispositivo in questione;***
- .**indagini cliniche o altri studi pubblicati nella letteratura scientifica relativi a un dispositivo analogo equivalente al dispositivo in questione;***
- .**relazioni pubblicate nella letteratura scientifica sottoposta a valutazione inter pares su altre pratiche cliniche;***
- .**altri dati clinici risultanti dal sistema di sorveglianza post-commercializzazione.***

"**evidenze cliniche**": *i dati clinici e i risultati della valutazione clinica relativi a un dispositivo, in qualità e quantità sufficienti da permettere una valutazione qualificata che il dispositivo procura i benefici clinici e la sicurezza previsti quando è utilizzato come previsto dal fabbricante.*

"**beneficio clinico**": *l'impatto positivo di un dispositivo sulla salute di una persona, definito in termini di esito clinico significativo, misurabile e rilevante per il paziente.*

Il peso della valutazione clinica nell'intero ciclo di vita del dispositivo

L'allegato XIII dettaglia le modalità della valutazione clinica, e la parte B è dedicata al **follow-up clinico post-commercializzazione (PMCF)**, un **processo continuo di aggiornamento della valutazione clinica** che fa parte del piano di sorveglianza post-commercializzazione del fabbricante.

Il **fabbricante** raccoglie e **valuta in modo proattivo i dati clinici relativi all'uso** negli o sugli esseri umani di un dispositivo che reca la marcatura CE ed è immesso sul mercato, nei limiti della destinazione indicata nel procedimento di valutazione della conformità, allo scopo di **confermare la sicurezza e le prestazioni per tutto il periodo di validità previsto** del dispositivo e **l'immutata accettabilità dei rischi identificati**, e di **rilevare rischi emergenti** sulla base di elementi fattuali.

La ridefinizione degli attori della valutazione clinica e dei loro ruoli

Le indagini cliniche sono svolte **sotto la responsabilità di uno sponsor**, che può essere **il fabbricante o un'altra persona fisica o giuridica** che si assume la responsabilità dell'indagine clinica.

Ogni Stato membro stabilisce quali siano gli **organismi appropriati** ai fini della **valutazione della domanda di autorizzazione** a condurre un'indagine clinica e di organizzare la **partecipazione dei comitati etici**.

Laddove un'indagine clinica sia da realizzarsi in più di uno Stato membro, gli Stati membri dovrebbero avere la possibilità di consentire allo sponsor di presentare una **domanda unica** al fine di ridurre gli oneri amministrativi. Tale domanda unica dovrebbe facilitare il **coordinamento volontario tra gli Stati membri** sotto la direzione di uno **Stato membro coordinatore**.

La responsabilità dell'indagine

"Sponsor": *una persona, società, istituzione oppure organizzazione che si assume la responsabilità di avviare, gestire e curare il finanziamento dell'indagine clinica.*

Lo sponsor cura tutti gli **aspetti amministrativi e informativi** delle indagini ed è, eventualmente attraverso un suo rappresentante, **l'interlocutore dello Stato membro nelle comunicazioni** previste dalle procedure.

(nella Direttiva l'unico soggetto previsto quale responsabile dell'indagine clinica era il fabbricante, ma già le linee guida della Commissione avevano introdotto la figura dello sponsor)

"Sperimentatore": *una persona responsabile della conduzione di un'indagine clinica presso un sito di indagine clinica.*

Lo sperimentatore è una persona **la cui professione è riconosciuta dallo Stato membro interessato come abilitante al ruolo di sperimentatore**, data la necessità di conoscenze scientifiche ed esperienza nel campo dell'assistenza dei pazienti.

(nella Direttiva si parlava di medico debitamente qualificato o di persona autorizzata a svolgere indagini in base alla propria qualificazione professionale)

Il ruolo dei Comitati etici

"Comitato etico": *un organismo indipendente* istituito in uno Stato conformemente al diritto di tale Stato membro, con **poteri consultivi**, che tenga conto dell'**opinione dei non professionisti**, in particolare i pazienti o le loro organizzazioni.

Le indagini cliniche sono soggette a revisione scientifica ed etica. La **revisione etica** è realizzata da un Comitato etico conformemente al diritto dello Stato membro interessato.

Le indagini cliniche non possono essere svolte se un Comitato etico ha formulato un **parere negativo** avente validità in tutto lo Stato membro, ai sensi del suo diritto nazionale.

(nella Direttiva le indagini potevano essere svolte previa acquisizione del parere positivo del Comitato Etico)

L'attenzione agli aspetti etici e alla tutela dei soggetti più vulnerabili

Il nuovo Regolamento affronta espressamente, con specifici articoli, molti aspetti relativi alla tutela delle persone che partecipano a indagini cliniche:

- *Consenso informato*
- *Indagini cliniche su soggetti incapaci*
- *Indagini cliniche su minori*
- *Indagini cliniche su donne in gravidanza o allattamento*
- *Misure nazionali supplementari* (per persone che subiscono limitazioni della libertà)
- *Indagini cliniche in situazioni di emergenza*
- *Risarcimento danni* (a persone che hanno partecipato a indagini cliniche')

Le indagini cliniche prima della marcatura CE: dalla notifica all'autorizzazione

DIRETTIVA

Notifica preventiva

Il fabbricante informa, prima di avviare l'indagine, l'Autorità Competente, che può bloccarla per ragioni di tutela della salute pubblica.

L'indagine può essere avviata

- **trascorsi 60 giorni dalla notifica**, previo parere favorevole del Comitato etico (dispositivi di classe III o invasivi di classe II) oppure
- **con il solo parere favorevole del Comitato etico** (altri dispositivi con classe di rischio bassa)

in assenza di decisione contraria dell'Autorità Competente

REGOLAMENTO

Autorizzazione

Lo sponsor presenta domanda di autorizzazione allo Stato membro interessato, che provvede prima alla convalida della domanda e poi alla sua valutazione.

L'indagine può essere avviata

- **dopo l'autorizzazione dello Stato membro**, se non c'è parere negativo del Comitato etico (dispositivi di classe III o invasivi di classe II) oppure
- **dopo la convalida della domanda da parte dello Stato membro**, se non c'è parere negativo del Comitato etico (altri dispositivi con classe di rischio bassa)

Le indagini cliniche dopo la marcatura CE

(per destinazione d'uso prevista dal procedimento di valutazione della conformità)

DIRETTIVA

Comunicazione successiva

Il fabbricante comunica l'avvio dell'indagine all'Autorità Competente, avendo già acquisito parere favorevole del Comitato etico.

REGOLAMENTO

Informazione preventiva

Lo sponsor informa gli Stati membri interessati almeno 30 giorni prima del suo inizio se l'indagine prevede di sottoporre i soggetti che vi partecipano a procedure invasive o gravose supplementari.

Indagini cliniche non condotte per valutare la conformità dei dispositivi

Le **indagini cliniche finalizzate a valutare la conformità** devono stabilire e verificare

- a) che in condizioni normali d'uso i dispositivi siano **progettati, fabbricati e imballati** in modo tale da poter **espletare una o più finalità** specifiche;
- b) i **benefici clinici** ;
- c) la **sicurezza clinica** del dispositivo e gli **eventuali effetti collaterali indesiderati** in condizioni normali d'uso e valutare se essi rappresentano un **rischio accettabile rispetto ai benefici**.

Le **altre indagini cliniche**, che non perseguono i fini del Regolamento **non sono soggette ad autorizzazione** ma devono comunque **tutelare i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere** dei soggetti nonché **l'integrità scientifica ed etica**.

Ogni Stato membro definisce le **prescrizioni supplementari** applicabili alle indagini che non sono finalizzate a valutare la conformità .