

Paolo Silvestri

La Valutazione Clinica e l'Indagine Clinica dei Dispositivi Medici

*secondo il nuovo
Regolamento Europeo*



CONFINDUSTRIA
Dispositivi Medici

PICCIN

Opera coperta dal diritto d'autore – tutti i diritti sono riservati.
Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'editore e dell'autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

ISBN 978-88-299-3154-5

Stampato in Italia

© 2021, by Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova
www.piccin.it

Indice generale

Presentazione V

Introduzione VII

Abbreviazioni IX

- 1 Il nuovo Regolamento Europeo sui Dispositivi Medici** 1
 - 1.1 Perché un nuovo Regolamento sui Dispositivi Medici? 2
 - 1.2 La struttura del nuovo MDR 3
 - 1.3 Le novità e i tempi di attuazione 5

- 2 La Valutazione Clinica di un Dispositivo Medico** 9
 - 2.1 Come il nuovo Regolamento intende la Valutazione Clinica 9
 - 2.2 Le fasi di una Valutazione Clinica 15
 - 2.3 La frequenza di aggiornamento della Valutazione Clinica 17
 - 2.4 Gli autori della Valutazione Clinica: le competenze 17
 - 2.5 Le Linee Guida MDCG a supporto e frequenza della Valutazione Clinica 18
 - 2.6 Eccezione all'utilizzo di dati clinici per la conformità ai Requisiti Essenziali 20
 - 2.7 La dimostrazione di equivalenza secondo MDR 21

- 3 La struttura della Valutazione Clinica** 25
 - 3.1 Quali e quanti dati clinici servono per avere evidenza clinica? 25
 - 3.2 Il Piano di Valutazione (CEP) 27
 - 3.3 Stage 1: l'identificazione dei dati 33
 - 3.4 Stage 2: la valutazione dei dati clinici 35

- 3.5 Stage 3: l'analisi dei dati clinici 36
- 3.6 Stage 4: il Clinical Evaluation Report (CER) 42
- 4 La Valutazione Clinica di Dispositivi particolari 45**
 - 4.1 La Valutazione Clinica di Dispositivi Medici già dotati di marcatura CE (Legacy Device) 45
 - 4.2 La Valutazione Clinica di software come Dispositivo Medico (MDSW) 47
- 5 Valutazione Clinica e analisi dei rischi 53**
 - 5.1 PSUR, Periodic Safety Update Report 53
 - 5.2 SSCP, Summary of Safety and Clinical Performance 54
 - 5.3 EUDAMED, il database europeo sui Dispositivi Medici 55
 - 5.4 Interazioni tra la Valutazione Clinica e l'analisi del rischio 56
- 6 Le Indagini Cliniche con Dispositivi Medici 59**
 - 6.1 Condizioni per lo svolgimento di Indagini Cliniche 60
 - 6.2 Tipologia di disegno dell'Indagine Clinica in base alla fase di sviluppo del Dispositivo 63
 - 6.3 Indagini Cliniche in Dispositivi Medici impiantabili e di classe III 66
 - 6.4 Aspetti etici e tutela dei soggetti vulnerabili nelle Indagini Cliniche 67
 - 6.5 Iter di avvio di un'Indagine Clinica 71
 - 6.6 Eventi avversi durante lo svolgimento di un'Indagine Clinica 76
 - 6.7 Rischi associati a una Indagine Clinica 79
- 7 Le Indagini Cliniche Post-Market Clinical Follow-up (PMCF) 83**
 - 7.1 Il Piano di Indagine Clinica PMCF – PMCF Plan 83
 - 7.2 Condizioni per lo svolgimento di un'Indagine Clinica PMCF 84
 - 7.3 Post-Market Surveillance (PMS) e Post-Market Clinical Follow-up (PMCF) 87
- 8 Domande Frequenti (FAQ) 89**
 - Riferimenti bibliografici 95**

Presentazione

Le Valutazioni e le Indagini Cliniche dei Dispositivi Medici ai sensi del nuovo Regolamento Europeo 745 (MDR) rappresentano alcune delle prossime sfide più grandi per i fabbricanti europei per garantire la conformità di prodotti efficaci e sicuri.

In tale contesto, anche i requisiti per le evidenze cliniche ai sensi dell'MDR risultano molteplici e la loro formulazione può sembrare complessa ed infatti si tratta di un'area costantemente evidenziata dall'industria, dalle autorità e dagli organismi notificati come notoriamente impegnativa e difficile da affrontare.

La questione che sta generando molta attenzione, in una fase così critica per i fabbricanti come la fine del periodo di transizione dell'MDR, è quali siano considerabili evidenze cliniche “sufficienti”. L'MDR non definisce esplicitamente i dati clinici “sufficienti”, bensì le evidenze cliniche sono definite come: *«i dati clinici e i risultati della valutazione clinica relativi a un dispositivo, in qualità e quantità sufficienti da permettere una valutazione qualificata sulla capacità del dispositivo di ottenere i benefici clinici e la sicurezza previsti quando è utilizzato come previsto dal fabbricante»*.

Nonostante la percezione che l'asticella per le evidenze cliniche sia stata alzata nell'ambito dell'MDR rispetto alle Direttive sui Dispositivi Medici (MDD/AIMDD), la definizione di “evidenze cliniche sufficienti” non è realmente cambiata nell'ambito dell'MDR; è solo aumentata la percezione circa il suo significato intrinseco. L'aspetto principale che complica considerevolmente l'intero assetto è rappresentato dal ridotto accesso all'equivalenza tra Dispositivi simili ai sensi dell'MDR ed un controllo più frequente e approfondito della documentazione tecnica, di cui

fa parte il dossier clinico, che potrebbe di fatto rendere necessario svolgere nuove Valutazioni ed Indagini Cliniche.

La domanda quindi è in che modo i fabbricanti di tecnologie mediche conformi alle Direttive MDD o AIMDD possano prepararsi a raccogliere evidenze cliniche sufficienti per garantire la conformità con l'MDR? Innanzitutto, occorrerà rivalutare le evidenze cliniche esistenti. Per capire quale sia il livello di evidenze cliniche richieste ai sensi dell'MDR rispetto alle Direttive, è necessario comprendere lo spirito con cui sono stati scritti i nuovi requisiti europei. I fabbricanti non dovrebbero saltare alla conclusione che siano genericamente necessarie evidenze più strutturate ma applicare le nuove norme, insieme ai documenti di orientamento dell'UE, per valutare la rispondenza di ogni singolo prodotto ai nuovi paradigmi.

In caso di veri e propri *gap* nelle evidenze non giustificabili ai sensi dell'MDR occorrerà sfruttare al meglio il tempo rimanente per intraprendere un appropriato follow-up clinico post-commercializzazione (PMCF) e ridurre tali lacune in vista del cambio di passo richiesto dalla certificazione ai sensi dell'MDR. Laddove ciò non risultasse sufficiente, occorrerà generare nuove evidenze tramite Indagini e Valutazioni Cliniche a supporto della destinazione d'uso del Dispositivo.

Il livello di tempo e risorse necessarie per definire la strategia e la pianificazione per l'attuazione dei requisiti dei regolamenti non deve essere sottovalutato e le organizzazioni dovranno essere pronte per questo cambiamento che avrà un impatto profondo su diversi aspetti del ciclo di vita del prodotto, a partire dalla strategia di mercato da attuare fino al mantenimento del portafoglio prodotti. Per attuare un programma così complesso, le organizzazioni avranno bisogno di una leadership forte e risoluta nel raggiungimento degli obiettivi. Il periodo transitorio, ormai al termine, può essere sembrato lungo, tuttavia data la complessità e l'enormità dei risvolti, le organizzazioni dovranno saper reinventarsi per continuare a prosperare nel sempre più competitivo settore delle tecnologie per la salute.

Ferdinando Capece Minutolo
Responsabile Area Quality & Regulatory Affairs
Confindustria Dispositivi Medici

Introduzione

In un contesto difficile per le aziende fabbricanti di Dispositivi Medici a causa del diffondersi della pandemia di Covid-19, si inserisce l'entrata in vigore del nuovo Regolamento Europeo, che con i nuovi e più stringenti requisiti obbliga tutti gli stakeholder a soddisfare:

1. la sicurezza dei prodotti prima dell'introduzione sul mercato europeo di nuove tecnologie,
 2. la loro tracciabilità,
 3. il controllo dell'attività degli Organismi Notificati,
- ma offre anche un'opportunità per dimostrare l'evidenza clinica dei Dispositivi sulla base di dati clinici sufficienti.

Lo scopo di questo libro è di fornire al fabbricante un riassunto chiaro e strutturato di come effettuare una Valutazione Clinica e le Indagini Cliniche necessarie per lanciare un nuovo prodotto, dopo la data fatidica di entrata in vigore del Regolamento, o anche, semplicemente, per la ri-certificazione di un Dispositivo già presente sul mercato.

Fino a oggi la Valutazione Clinica di un Dispositivo è stata considerata un processo accessorio per il fabbricante, spesso affidata a consulenti esterni. Ora il nuovo Regolamento Europeo la colloca centralmente tra i processi aziendali, in stretto contatto e sinergia con la Gestione dei Rischi e la Sorveglianza Post-Commercializzazione. La Valutazione Clinica è basata su un metodo scientifico e rigoroso che parte dall'analisi della letteratura e dei dati preclinici esistenti e ne valuta le fonti, la loro solidità scientifica/clinica e ne analizza i risultati, così da arrivare a conclusioni inconfutabili. Dall'esito della Valutazione Clinica, affidata a un team con competenze multidisciplinari, può anche scaturire la necessità di svolgere ulteriori Indagini

Cliniche a supporto dei dati a disposizione sulla sicurezza ed efficacia del Dispositivo o per integrare informazioni mancanti. Il fabbricante deve bilanciare investimenti e risorse per fornire in tempo i dati clinici richiesti, ma non si può considerare questo impegno uno sforzo fine a sé stesso, bensì una necessità espressa dalla Comunità Europea di avere a disposizione della salute di tutti i cittadini Dispositivi Medici adeguatamente testati, con solida evidenza scientifica e il cui rapporto tra benefici e rischi non lasci spazio a dubbi o interpretazioni.

L'impatto maggiore dei nuovi requisiti che di fatto limitano o escludono la possibilità di appellarsi all'equivalenza tra due Dispositivi e richiedono solidi investimenti nelle Indagini Cliniche, ricadrà inevitabilmente sulle piccole-medio imprese produttrici di Dispositivi, che si troveranno ad agire in un terreno sconosciuto: spero che questo testo possa aiutare ad affrontare in modo sistematico le nuove richieste e a ottimizzare gli investimenti di tempo e risorse nella Valutazione Clinica e nelle Indagini Cliniche, se necessarie.

Infine ringrazio Confindustria Dispositivi Medici Servizi nelle persone di Giusy Petrarca e Michela Galvanini per la fiducia e il supporto nella preparazione dei Corsi di Formazione e di questo testo, Vincenza Ricciardi, come mentore per la mia formazione sugli aspetti normativi sulle indagini cliniche con i Dispositivi Medici, la mia famiglia per la condivisione e l'incoraggiamento nella preparazione del materiale.

Abbreviazioni

AC	Autorità competenti
ADE	Adverse Device Effect
AE	Adverse Event
CAPA	Corrective and Preventive Action
CEAR	Clinical Evaluation Assessment Report
CEP	Clinical Evaluation Plan
CER	Clinical Evaluation Report
DM	Dispositivo Medico
EBM	Evidence Based Medicine
EC	Ethic Committee
EMA	European Medicines Agency
FIH	First In Man
GDPR	Global Data Protection Regulation
IFU	Instructions For Use
IIT	Investigator Initiated Trial
IMDRF	International Medical Device Regulators Forum
ITT	intention-to-treat
IVDR	In-Vitro Diagnostic Regulation
MDCG	Medical Device Coordination Group
MDD	Medical Device Directive- 93/42/CEE per i Dispositivi Medici o 90/385/CEE per i Dispositivi Medici impiantabili
MDR	Medical Device Regulation- 2017/745
MDSW	Medical Device Software
OCT	Optical Coherence Tomography
ON	Organismo Notificato
PMCF	Post-Market Clinical Follow-up
PMS	Post-Market Surveillance

PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCT	Randomized Controlled Trial
SAE	Serious Adverse Event
SLR	Systematic Literature Review
SSCP	Sintesi Relativa alla Sicurezza e Prestazione
SOTA	State of the Art
UADE	Unanticipated Adverse Device Effect
UDI	Unique Device Identification
UE	Unione Europea
WMO	World Medical Organization

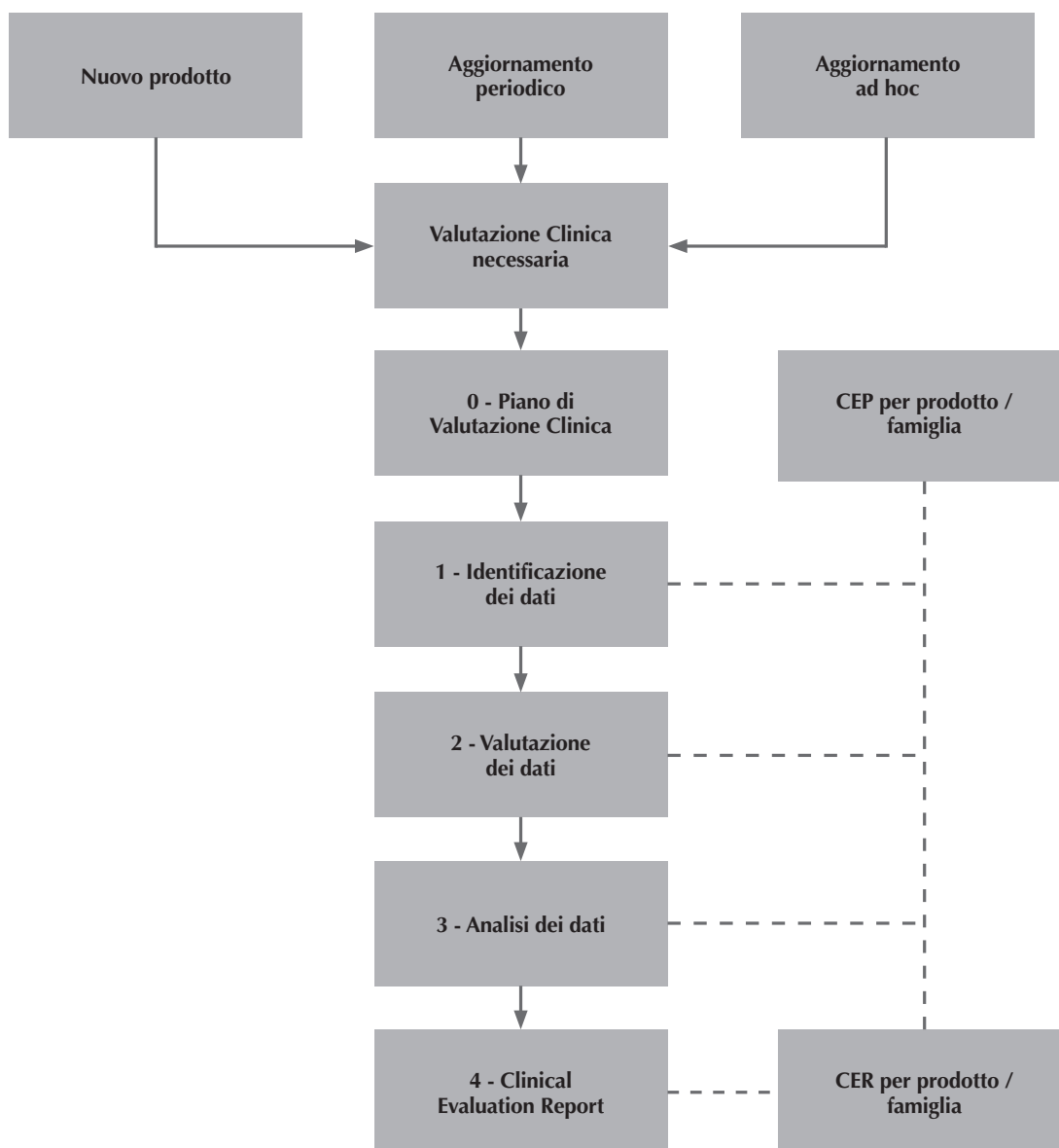


FIGURA 4. Diagramma di flusso degli step necessari per una Valutazione Clinica di un DM.

Per dimostrare che tali dati siano sufficienti occorre verificare almeno che:

- non ci siano gap di informazioni (ad esempio mancanza di dati a lungo termine),
- i dati a disposizione siano di buona qualità (ad esempio derivanti da studi controllati e monitorati),
- i dati supportino le indicazioni previste (quelle indicate nelle IFU),

TABELLA 7. Tabella relativa alla tempistica di comunicazione tra lo sponsor e gli Stati membri.

Motivazione conclusione	Termini temporali
Interruzione temporanea	Entro 15 gg (24 h se per motivi sicurezza)
Conclusione anticipata	Entro 15 gg (24 h se per motivi sicurezza)
Fine regolare dello studio	Alla data dell'ultima visita (o alla data indicata nel protocollo)
Report finale sull'Indagine Clinica	Entro 1 anno dalla fine regolare o entro 3 mesi dalla conclusione anticipata o interruzione temporanea

6.7 Rischi associati a una Indagine Clinica

Lo sponsor di una Indagine Clinica ha tra i suoi compiti anche l'analisi dei rischi che si possono verificare durante la conduzione dell'Indagine e che devono essere riportati nel protocollo di Indagine. Tali rischi devono successivamente essere aggiornati alla luce degli eventi avversi occorsi durante lo svolgimento dello studio e alla luce dei risultati in termini di sicurezza ed efficacia ottenuti al termine dello studio. Se durante lo studio si verificano rischi aggiuntivi non considerati o i rischi considerati vengono rivalutati in termini di occorrenza o severità, allora lo sponsor è tenuto a intraprendere azioni di mitigazioni del rischio, in modo da rendere il rapporto rischi-benefici accettabile.

Un esempio a questo proposito è rappresentato dalla diffusione della pandemia di Covid-19 verificatasi a partire dei primi mesi del 2020 in Europa con un grosso impatto su tutte le attività sociali, ma in particolare anche sulle attività interne alle strutture sanitarie, incluse le Indagini Cliniche.

In termini di effetti portati dal Covid-19 sulla conduzione di Indagini Cliniche si possono elencare:

- La sospensione delle attività ambulatoriali (per ridurre il rischio di contagio e concentrare le risorse degli ospedali sui reparti Covid).

