



Ottimizzazione in sicurezza della gestione del flusso dei farmaci, produzioni galeniche e dispositivi medici

Pisa, 26/09/2015

Introduzione sui Dispositivi Medici

Dott.ssa Domenica Mamone

U.O. Farmaceutica D.M.

Azienda Ospedaliero – Universitaria Pisana

Definizione di D.M.

Qualunque **strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto**, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di:

- **diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia;**
- **diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap;**
- **studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico;**
- **intervento sul concepimento,**

il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi.

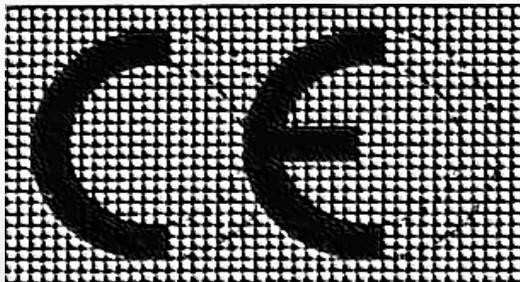
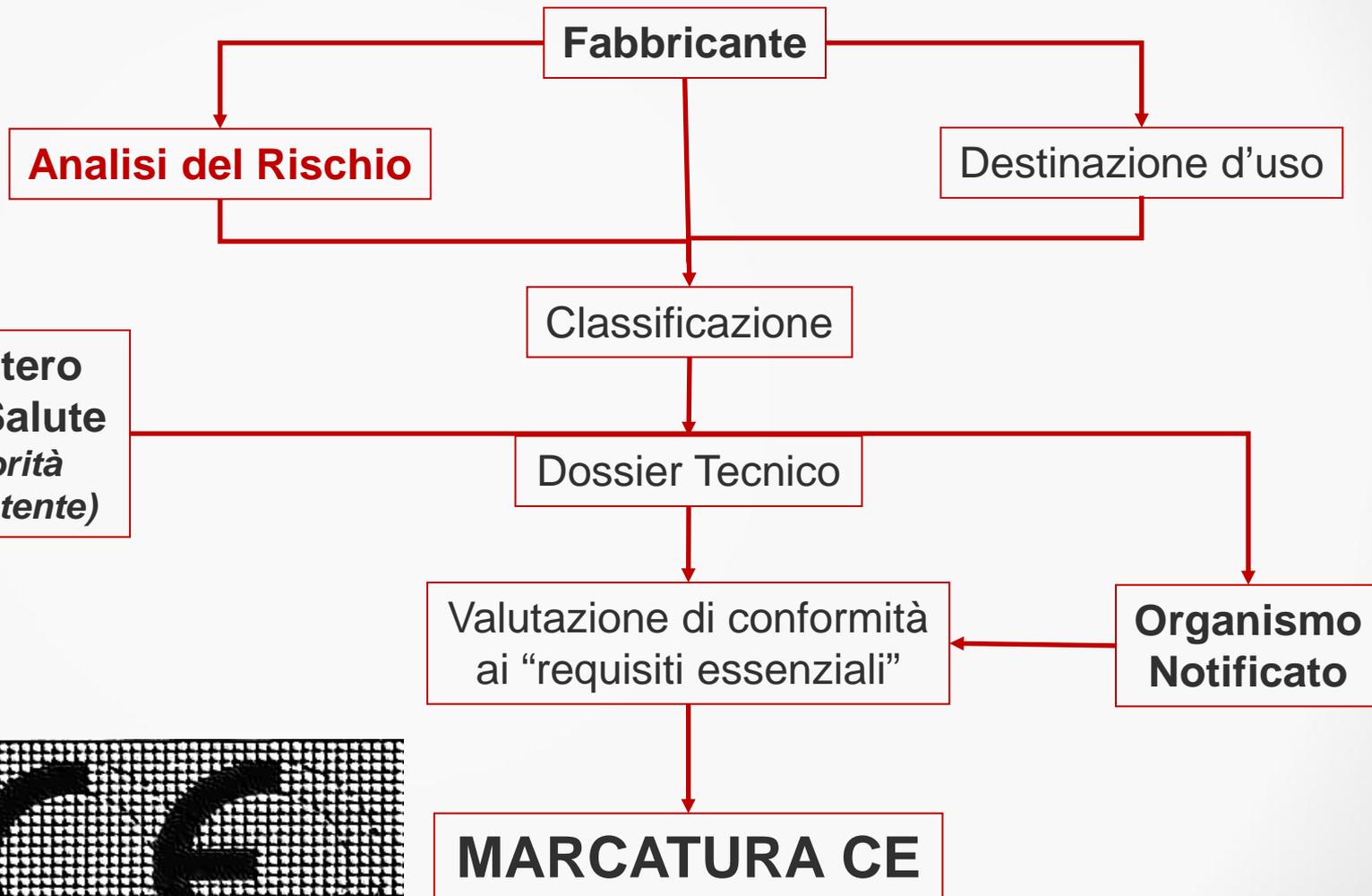


La Normativa

L'impianto normativo ("*Nuovo approccio*") nasce nel 1985 al fine di introdurre regole omogenee e **garantire la libera circolazione commerciale** dei D.M. negli Stati Membri.

Vista la rilevanza e l'impatto dei D.M. sulla salute pubblica, la normativa si è evoluta al fine di **garantire la sicurezza e le prestazioni** ed a proibire la commercializzazione di D.M. che possano compromettere la salute e la sicurezza di pazienti ed operatori sanitari.

Il percorso regolatorio dei D.M.



Procedure pre-marketing di gestione del rischio

I D.M. devono essere progettati e fabbricati in modo che la loro utilizzazione non comprometta:

- sicurezza e stato clinico dei **pazienti**;
- sicurezza degli **utilizzatori**.

Naturalmente, i rischi devono essere di livello accettabile, in rapporto ai benefici apportati al paziente.

RISCHIO/BENEFICIO



Analisi del rischio

Strumento che consente al Fabbricante l'identificazione dei pericoli connessi all'utilizzo di un D.M. e la quantificazione della probabilità che il danno si verifichi.

Il rischio si identifica combinando:

- probabilità dell'evento sfavorevole;
- severità degli effetti negativi possibili.

La gestione dei rischi può essere effettuata dal Fabbricante seguendo la norma tecnica armonizzata **EN ISO 14971:2012**.

Il percorso regolatorio dei D.M.



**Ministero
della Salute
(Autorità
Competente)**

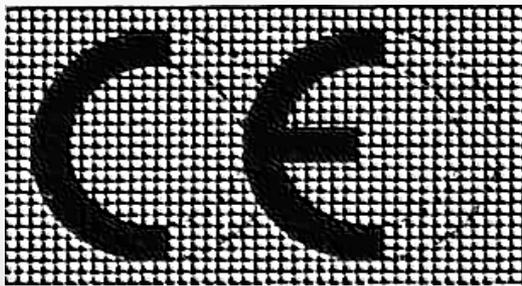
Classificazione

Dossier Tecnico

Valutazione di conformità
ai "requisiti essenziali"

**Organismo
Notificato**

MARCATURA CE



Organismi Notificati

Gli Organismi Notificati (O.N.) sono enti autorizzati dalle Autorità Competenti dei vari Stati Membri dell'UE e designati ad espletare le procedure di certificazione. I loro compiti sono legati alla **verifica del rispetto dell'applicazione delle procedure europee di conformità** dei D.M. ed includono:

- Valutare la **conformità dei Sistemi di Qualità**;
- Valutare la **conformità dei prodotti**, attraverso il dossier tecnico;
- Valutare ogni **evidenza scientifica** presentata dal Fabbricante (*test di laboratorio, sperimentazione animale, studi clinici*);
- Testare il dispositivo medico;
- Rilasciare la **certificazione CE**.

Organismi Notificati

Un O.N. quasi sempre è una **organizzazione privata "for-profit"** che ha la propria sede in uno degli Stati Membri.

I Fabbricanti sono liberi di scegliere un **qualsiasi O.N.** (sono più di 70) autorizzato da un'Autorità Competente di un qualsiasi Stato Membro dell'U.E.

Fra Fabbricante e O.N. il rapporto è di tipo "*commerciale*" e questo potrebbe generare un **conflitto di interessi.**

Il percorso regolatorio dei D.M.



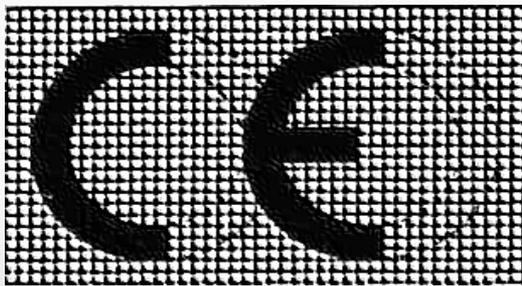
**Ministero
della Salute
(Autorità
Competente)**

Classificazione

Dossier Tecnico

**Valutazione di conformità
ai "requisiti essenziali"**

**Organismo
Notificato**



MARCATURA CE

Requisiti Essenziali

- **Sicurezza e salute** di pazienti ed utilizzatori;
- **Minimizzazione dei rischi** associati all'uso;
- **Garanzia delle "Performance"** (prestazioni del DM dichiarate dal fabbricante);
- **Valutazione clinica** per la dimostrazione della conformità ai requisiti essenziali;
- **Inalterabilità** delle caratteristiche del dispositivo durante l'uso, il trasporto e l'immagazzinamento.

Classificazione dei D.M.

CLASSE I

DM a **basso rischio di danno**, quali la gran parte di quelli non attivi e non invasivi, temporaneo o breve termine

Classe Is dispositivi di classe I forniti allo stato sterile;
Classe Im dispositivi di classe I che svolgono una funzione di misura.

CLASSE IIa

Dispositivi a **rischio medio**, quali alcuni dispositivi non attivi (invasivi e non) e dispositivi attivi che interagiscono con il corpo in maniera non pericolosa, temporaneo o breve termine.

CLASSE IIb

Dispositivi a **rischio medio/alto**, quali alcuni dispositivi non attivi (specie invasivi) e la maggior parte dei DM che interagiscono con il corpo, temporaneo, breve o lungo termine.

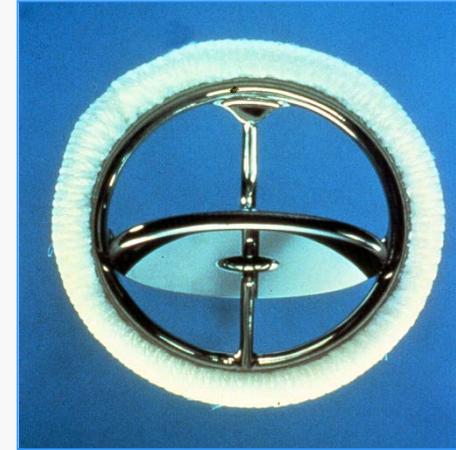
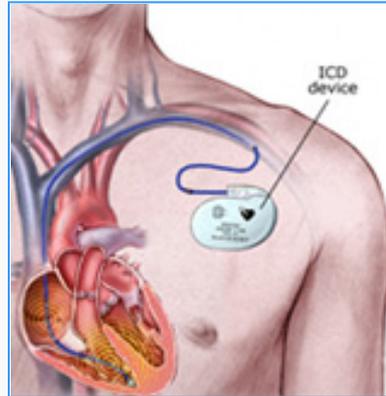
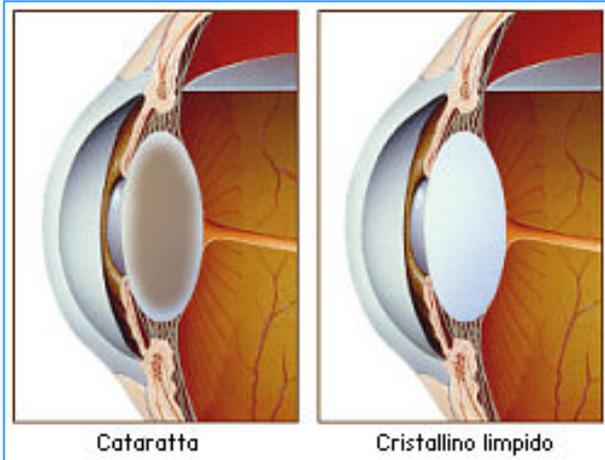
CLASSE III

Dispositivi ad **alto rischio**, quali gran parte dei DM impiantabili, quelli contenenti farmaci o derivati animali ed alcuni dispositivi che interagiscono sulle funzioni di organi vitali, temporaneo, breve o lungo termine.

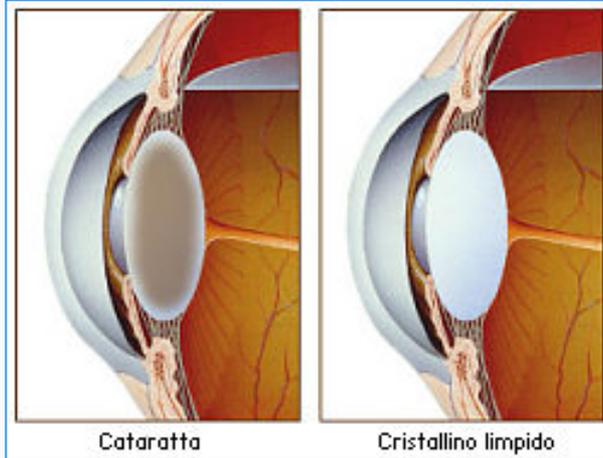
Criteri di Classificazione

- **Durata del contatto** del dispositivo con il paziente (temporanea, breve termine, lungo termine);
- **Invasività** (dispositivi non invasivi, invasivi negli orifizi del corpo, invasivi chirurgici, impiantabili);
- **Tipo di funzionamento** (dispositivo non attivo, dispositivo attivo terapeutico, dispositivo attivo diagnostico);
- **Anatomia** su cui incide il dispositivo (in particolare apparato circolatorio e sistema nervoso centrale).

Eventi avversi causati da D.M.



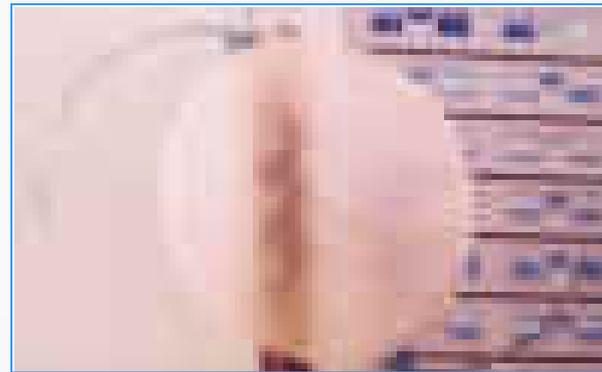
Lenti intraoculari



Le lenti intraoculari sono utilizzate per la cura della cataratta, patologia generata da un'opacizzazione, parziale o totale, del cristallino dell'occhio con diminuzione o perdita della vista.

La lente artificiale sostituisce la lente naturale

Sono stati segnalati numerosi casi di opacizzazione di lenti oculari in soggetti operati di cataratta. Nella maggior parte dei casi è stato necessario ricorrere all'espianto.

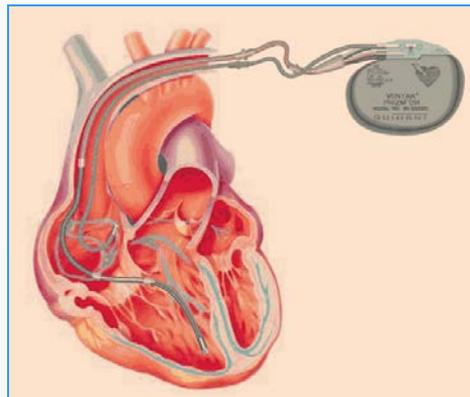
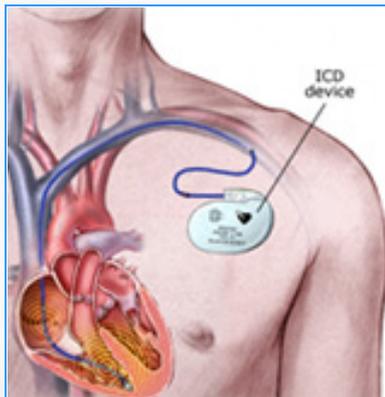


Le ditte interessate dal ritiro hanno identificato la presenza sulle lenti di residui di olio di silicone provenienti dal packaging della lente stessa.

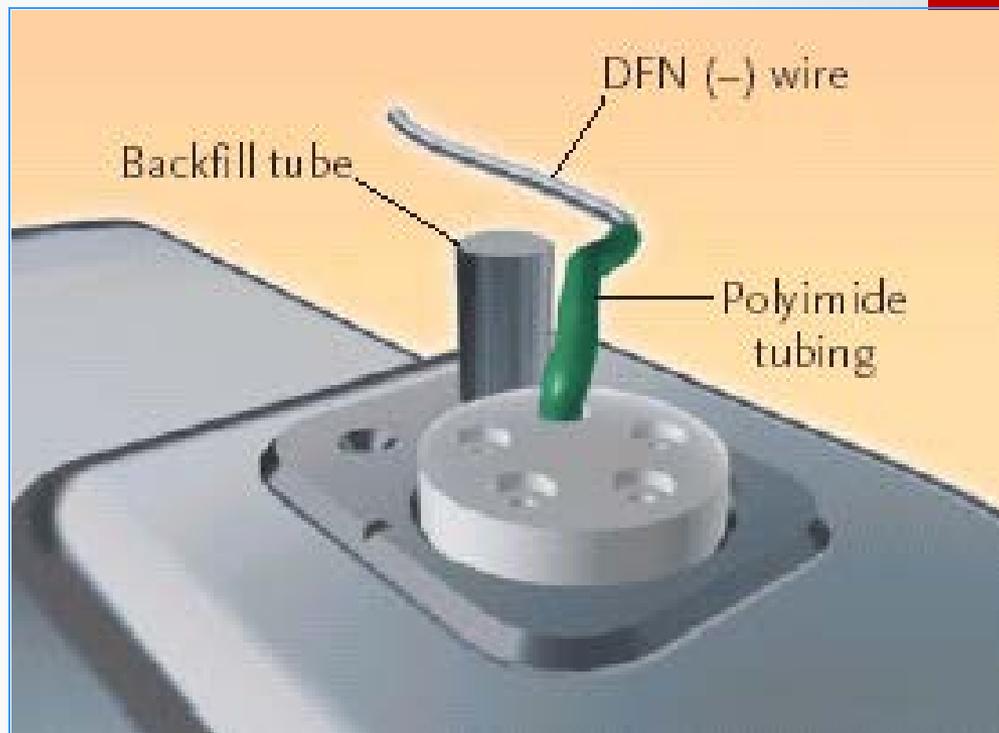
Defibrillatori impiantabili



I defibrillatori impiantabili sono dispositivi in grado di erogare una scarica elettrica per arrestare aritmie mortali e ripristinare il normale ritmo cardiaco

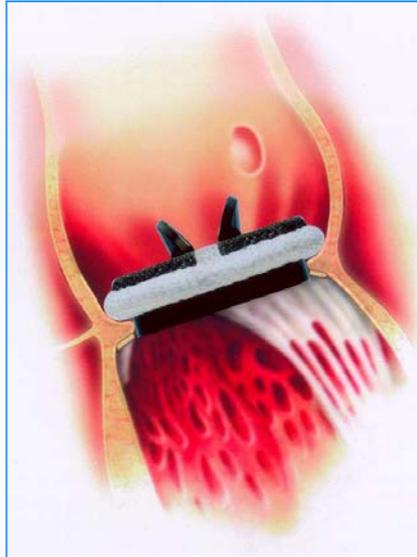


Il deterioramento di una guaina isolante del filo di defibrillazione ha generato un corto circuito, con mancato funzionamento del dispositivo

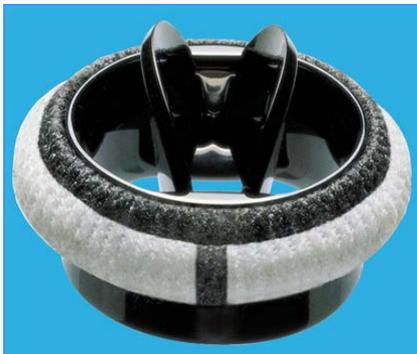


In seguito alla segnalazione di decessi collegati a questo tipo di malfunzionamento, è stato necessario il reimpianto in pazienti ritenuti ad alto rischio

Protesi valvolari

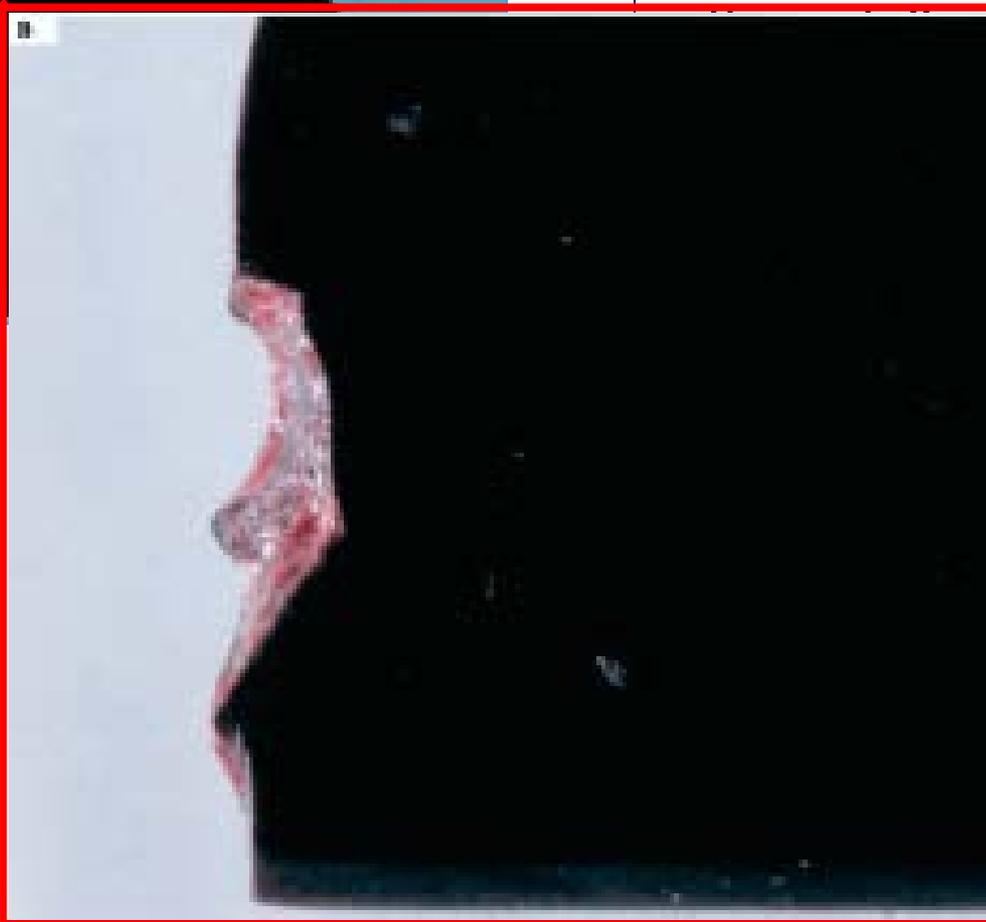
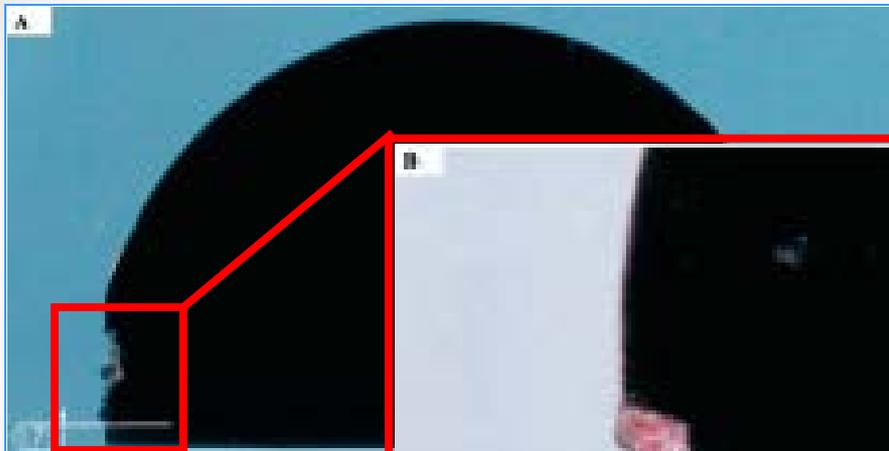


mono-leaflet



bi-leaflet

Le protesi valvolari vengono utilizzate per la sostituzione delle valvole cardiache naturali in caso di patologia di queste ultime (struttura anomala congenita, degenerazione senile, indotta da febbri reumatiche o da infezioni). Le valvole aortica e mitralica sono le più frequentemente colpite da processi degenerativi



Sono stati segnalati casi di
protesi, con
dell'emidisco,
di valvole
ne in quelle
tivo della
ppresentato da
ella struttura
del leaflet.
li evento ha
e alla morte di
ti





Guido Rasi

(former EMA Executive Director)

“I see an urgent need to regulate devices at the same level of science and attention as with drugs”

Il ruolo di un'Agenzia unica

EMA valuta le specialità medicinali e ha la responsabilità principale di tutelare la salute pubblica attraverso:

- **una valutazione scientifica (spesso RCT);**
- **attività di farmacovigilanza;**
- **un processo di supervisione.**

FDA ha un ruolo analogo sia per farmaci che per DM: **può essere un modello anche per l'Europa?**

Requisiti essenziali: la "Performance" dei D.M.

La "**Performance**" focalizza il meccanismo d'azione del dispositivo medico (*es: ripristino della pervietà di un lume arterioso o il miglioramento della gittata cardiaca*).

La "Performance" non è però sinonimo di "**efficacia clinica**" (*impatto significativo su un outcome clinico*); il Fabbricante non deve così provare che il DM ha un impatto su degli **outcome clinici**, ma deve solo garantire la "Performance".

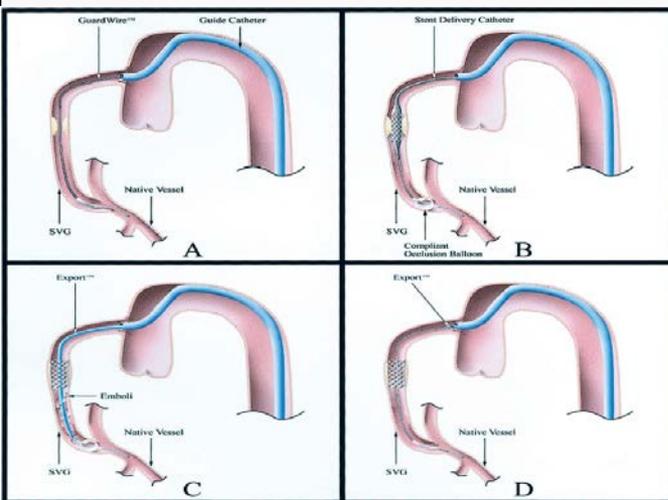
Retrieval and Analysis of Particulate Debris After Saphenous Vein Graft Intervention

John G. Webb, MD, FACC,* Ronald G. Carere, MD, FACC,* Renu Virmani, MD,†
Donald Baim, MD, FACC,‡ Paul S. Teirstein, MD, FACC,§ Patrick Whitlow, MD, FACC,¶
Colleen McQueen, RN,# Frank D. Kolodgie, PhD,† Elizabeth Buller, RN,* Arthur Dodek, MD, FACC,*
G. B. John Mancini, MD, FACC,** Stephen Oesterle, MD, FACC††

*Vancouver, Canada; Washington, DC; Boston, Massachusetts; New Orleans, Louisiana; Cleveland, Ohio;
Sunnyvale, Stanford and La Jolla, California*



Un sistema di protezione distale per graft venosi in CABG ha ottenuto il marchio CE dopo che la conduzione di uno studio non comparativo condotto su **22 pazienti** ha dimostrato che il DM ha la funzione assegnata dal Fabbricante.

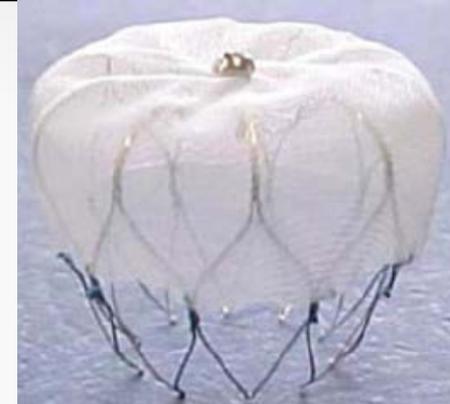


Clinical Investigation and Reports

Randomized Trial of a Distal Embolic Protection Device During Percutaneous Intervention of Saphenous Vein Aorto-Coronary Bypass Grafts

Donald S. Baim, MD; Dennis Wahr, MD; Barry George, MD; Martin B. Leon, MD;
Joel Greenberg, MD; Donald E. Cutlip, MD; Unsal Kaya, MS; Jeffrey J. Popma, MD;
Kalon K.L. Ho, MD, MSc; Richard E. Kuntz, MD, MSc; on behalf of the Saphenous vein graft
Angioplasty Free of Emboli Randomized (SAFER) Trial Investigators

L'FDA Approval è stato ottenuto diversi anni dopo sulla base di un **RCT** che ha coinvolto **800 pazienti** e che aveva come end point gli **eventi avversi maggiori di origine cardiaca**.

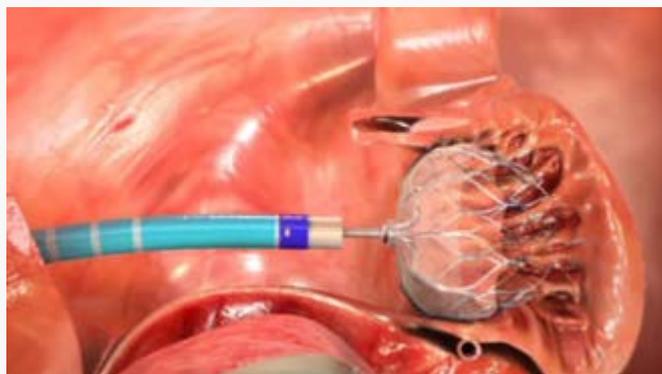


EXPEDITED REVIEWS

Initial Worldwide Experience With the WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

Peter B. Sick, MD,* Gerhard Schuler, MD,† Karl Eugen Hauptmann, MD,‡ Eberhard Grube, MD, FACC,§ Steve Yakubov, MD, FACC,|| Zoltan G. Turi, MD, FACC,¶ Gregory Mishkel, MD, FACC,# Steve Almany, MD, FACC,** David R. Holmes, MD, FACC††
Regensburg, Leipzig, Trier, and Siegburg, Germany; Columbus, Ohio; Camden, New Jersey; Springfield, Illinois; Royal Oak, Michigan; and Rochester, Minnesota

Un sistema di chiusura dell'auricola sinistra per la prevenzione dello stroke ha ricevuto il marchio CE nel **2005** sulla base di uno **studio pilota** che ha dimostrato che il DM può essere impiantato in maniera sicura.



Lancet 2009; 374: 534-42

➤ Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial

David R Holmes, Vivek Y Reddy, Zoltan G Turi, Shephal K Doshi, Horst Sievert, Maurice Buchbinder, Christopher M Mullin, Peter Sick, for the PROTECT AF Investigators*

Questo sistema ha ricevuto l'autorizzazione FDA nel 2015 a seguito della conduzione di un **RCT**, durante il quale sono stati arruolati **700 pazienti**, che valutava **l'endpoint composto stroke, embolismo sistemico, morte cardiovascolare**.

Valutazione di D.M. innovativi

Una nuova tecnologia, per quanto “brillante” possa sembrare, deve:

- essere **sicura**;
- portare un **vantaggio clinico** al paziente;
- essere **costo-efficace**.
- essere **sostenibile**

Per valutare un D.M. innovativo e per supportare l'attività decisionale (adottare o meno la nuova tecnologia?), devono essere necessariamente disponibili **prove di efficacia**.

Indagini cliniche con DM: problematiche metodologiche

- Conduzione in “**cieco**” di uno studio;
- **Standardizzazione** dei trattamenti;
- **Esperienza ed abilità dell’operatore**;
- Impossibilità nel proporre nuovi studi clinici ad ogni **modifica significativa nel design** di un DM;
- Minor qualità complessiva nel **disegno degli studi** condotti con DM.

L'effetto placebo dei D.M.: Io Sham

Anche per i dispositivi medici è possibile effettuare una “procedura fittizia” (Sham) che induca un “effetto placebo” nel paziente.

È comunque di più difficile applicazione rispetto al placebo (in particolare per le procedure chirurgiche); se applicabile, consente quasi sempre il solo disegno in singolo cieco, quasi mai il doppio cieco.

Inoltre spesso comporta problemi etici di maggior rilievo rispetto al placebo.

Questo è uno dei limiti metodologici della ricerca condotta con dispositivi medici.

Quantità e qualità di studi condotti con D.M.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

impact factor: 54.420

JAMA[®]

The Journal of the American Medical Association

impact factor: 30.000

Categoria	abstract valutati (n.)	abstract valutati (% sul tot.)
Dispositivi Medici	32	8,2
Terapie farmacologiche	161	41,1
Altro	199	50,7
Totale	392	100,0

SCALA DI JADAD:



D.M. = 2,0

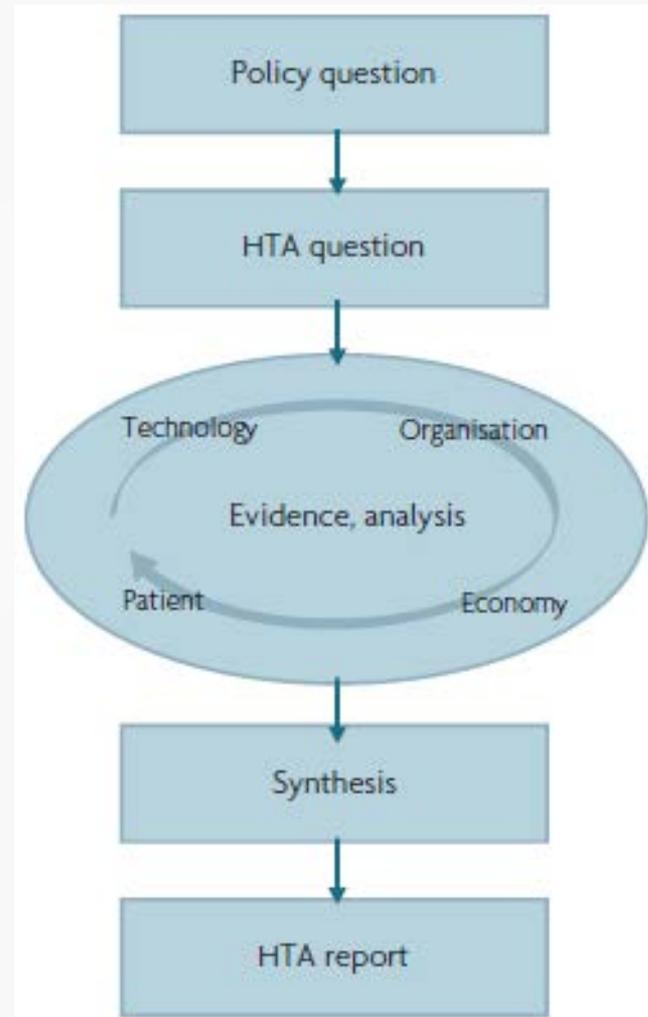
Ter. farmac. = 3,2

L'analisi, relativa all'anno 2014, evidenzia una ridotta quantità e una bassa qualità degli studi sui D.M., principalmente a causa della difficoltà di impostare un double-blind nel disegno dello studio e dell'inadeguatezza delle metodiche di randomizzazione e doppio-cieco.

Budget Impact Analysis

La **BIA** è una parte importante di una valutazione che si colloca all'interno del dominio inerente l'approfondimento dell'aspetto economico.

Ha lo scopo di informare il “decisore pubblico” circa la **sostenibilità finanziaria** dell'adozione di una nuova tecnologia.



Analisi del costo di una procedura: la “Distinta Base”

L'analisi del costo di una procedura chirurgica o interventistica viene effettuata utilizzando il metodo dell'**intervista strutturata** a tutte le figure professionali coinvolte in essa.

I dati così raccolti sono poi redatti nella cosiddetta “**Distinta Base**” nella quale sono specificati i costi di preospedalizzazione, i costi periprocedurali e quelli da sostenere nella fase post procedurale.

Analisi del costo di una procedura: la "Distinta Base"

Analisi dei costi presunti relativi a:

- Fase di pre-ospedalizzazione (*consulenze specialistiche, diagnostica, giornate di ricovero*);
- Fase operatoria (*costi del materiale sanitario, costi del personale di sala, ammortamento del sistema*);
- Fase post-operatoria (*giornate di ricovero, diagnostica*).

Analisi dei codici di diagnosi e procedura per identificare i DRG associabili alla prestazione.

Distinte base

1) FASE PRE-OPERATORIA

	Note	QTA'		Carta unitari	Carta totale
Eventuali consulenze in pre-ospedalizzazione					
Anestesiista		1		118,60	118,60
Ginecologo		1		118,60	118,60
Tot. consulenze					137,20
Esami diagnostici pre-intervento					
Esami ematochimici barali		1		184,50	184,50
ECG		1		112,90	112,90
Ril Taraxo	20% deipz	1		121,70	14,24
Ecografia addome inferiore		1		149,50	149,50
Colpocopia		1		110,75	110,75
Pap test		1		111,15	111,15
Tot. esami pre-intervento					1173,14
Giornate di ricovero ordinario		0		1600,00	10,00
COSTO TOTALE FASE PRE-OPERATORIA					1 210,34

2) FASE OPERATORIA

	Note	QTA'	Tempo (h)	Carta unitari	Carta totale
Personale in S.O.					
Chirurgo		2	2,00	163,77	1255,08
Anestesiista		1	3,00	156,77	1170,21
Infermiere anestesiista		1	3,00	125,12	175,26
Infermiere distale		1	3,00	125,01	175,03
Infermiere strumentista		1	3,00	126,30	178,90
O.S.S.		1	0,33	119,01	16,27
Tot. personale in S.O.					1 660,95
Dispositivi Medici					
Kit procedurale Taraxocopia		1		1190,92	1190,92
quain arteriole braccia strumenti		1		1127,45	1127,45
quain arteriole braccia telecamera		1		1118,63	1118,63
quain per attica		1		1115,69	1115,69
Circuito anastomia adulti 180cm		1		14,00	14,00
Tuba endotracheale cuffiata adulti in PVC 7mm		1		10,90	10,90
Aqa cannula 14G		2		10,26	10,52
sqn Vorrar		1		17,30	17,30
tracar endopath Ncol 12mm *B12LT		1		1132,00	1132,00
tracar endopath Ncol 15mm *BSLT		1		1126,00	1126,00
manipolatore uterina	SIX della ps	1		154,00	127,00
Tot. Dispositivi Medici					1 250,91
Farmaci					
Farmaci per TIVA	opprozzinano	3,00		128,22	184,66
Altri Farmaci				123,58	123,58
Tot. Farmaci					1 108,24
COSTO TOTALE FASE OPERATORIA					1 1 620,10

3) FASE POST-OPERATORIA

	Note	QTA'		Carta unitari	Carta totale
Costi di degenza (inclusi farmaci)					
Giornate di degenza in UTI		0		11.500,00	10,00
Giornate di degenza in rube UTI		0		1750,00	10,00
Giornate di degenza in corsia		3		1600,00	11.800,00
Totale carta degenza post operatoria					11.800,00
Esami diagnostici post-intervento					
emacrama		1		13,60	13,60
Tot. carta esami post-intervento					13,60
COSTO TOTALE FASE POST-OPERATORIA					11.803,60
COSTO TOTALE INTERVENTO (esclusi i costi generali pari al 13,5% del totale)					
1 3.634,04					
ICD-9 DIAGNOSI	617.1 Endometriari dell'ovaia				
	617.4 Endometriari del collo uterino e della vagina				
	617.3 Endometriari del peritoneo pelvico				
	614.6 Aderenze pelviche peritoneo-femminili (parto chirurgico, partinfettivo)				
ICD-9 PROCEDURA	65.25 Altre arpartezione laparoscopica locale a dirruzione dell'ovaia				
	54.21 Laparoscopia				
DRG N.	358 INTERVENTI SU UTERO E ANNESSI NON PER NEOPLASIE MALIGNI CON CC				1 4.503
	359 INTERVENTI SU UTERO E ANNESSI NON PER NEOPLASIE MALIGNI SENZA CC				1 3.230
Dalco				1 869	-1 404

Conclusioni

- Classe eterogenea di prodotti farmaceutici;
- Nonostante la normativa preveda analisi della sicurezza dei D.M., sono state rilevate molte criticità. Un processo di revisione dei percorsi regolatori è in corso a livello europeo.
- La valutazione premarket dell'efficacia dei D.M. non obbliga i fabbricanti a produrre prove di efficacia significative; la valutazione dei D.M. innovativi è quindi molto spesso solo interlocutoria.