

Tossicologo e clinico nello sviluppo dei dispositivi medici: una collaborazione indispensabile alla luce del Regolamento 2017/745

Salvatore Bianco

Akros Bioscience S.r.l. Pomezia (RM)

L'entrata in pieno effetto del Regolamento 2017/745 (Regolamento), che governa lo sviluppo e la certificazione di conformità dei Dispositivi Medici (DM), sta mostrando i suoi effetti e dimostrando la profondità della rivoluzione rappresentata da questa norma, rivoluzione la cui entità, a parte le dichiarazioni teoriche, non era stata completamente percepita da molti Fabbricanti.

Quanto sopra è stato sottolineato nei molteplici incontri sul tema, così come si è discusso, anche nell'ultimo Congresso SITOX, del ruolo di grande importanza assunto dal Tossicologo alla luce delle richieste del Regolamento, prevalentemente (ma non solo) per i DM che ricadono sotto le Regole 14 e 21 del Regolamento (Tabella 1).

In questo articolo vorrei però concentrarmi su come, nella valutazione di un DM, il ruolo del

Tossicologo e quello del Clinico (anzi più correttamente del Team Clinico in quanto di solito è un gruppo di persone che lavorano alla CLEV) debbano essere sempre più coordinati. Per fare questo, tratterò della collaborazione tra queste figure in processi cruciali dello sviluppo di un DM nella Valutazione Clinica (CLEV) nell'Analisi del Rischio (AR) e quindi nel *Follow Up* Clinico Post-Commercializzazione (PMCF).

Valutazione Clinica

L'importanza che il legislatore ha dato alla CLEV può essere facilmente colta anche solo considerando che il termine "*clinical evaluation*" ricorre 138 volte nelle 175 pagine del documento. Regolata dagli Articoli 61 e dall'Allegato XIV del Regolamento e da ben tre Specifiche Comuni del *Medical Device Coordination Group* (MDCG) [1], la CLEV è più che una valutazione

dei dati clinici, essa va assumendo il ruolo di documento centrale e in qualche modo riassuntivo dell'insieme delle conoscenze sul dispositivo. Il Regolamento stabilisce infatti chiaramente che la CLEV deve definire il livello di evidenza in considerazione delle caratteristiche del dispositivo [2]. Di conseguenza, già nella fase di pianificazione della Valutazione Clinica (*Clinical Evaluation Plan*, CEP), il fabbricante deve considerare tutte le caratteristiche e tutti i dati, inclusi i dati preclinici, che dovranno guidare la CLEV. Questo è richiesto esplicitamente nella Parte A dell'Allegato XIV del Regolamento che richiede che, nel mettere a punto la valutazione clinica, si tenga esplicitamente conto di dati preclinici del dispositivo [3].

Se quanto richiesto dalla normativa può apparire intuitivo e di immediato buon senso, il discorso si fa più complesso quando si tratta di mettere in pratica nel lavoro di ogni giorno le richieste del Regolamento, nella pianificazione prima, e nella conduzione poi di una valutazione di un DM sia esso composto o meno di sostanze.

Partiamo da cosa si richiede nella pianificazione della CLEV di un dispositivo. L'Allegato XIV parte A del Regolamento, tra i vari requisiti, richiede che, nella stesura del piano di valutazione clinica, il Fabbricante ricerchi in letteratura scientifica tutti i dati disponibili, considerando tutte le caratteristiche del dispositivo. La ricerca di dati di letteratura scientifica deve essere condotta secondo principi metodologici accettati a livello internazionale che possiamo, per semplicità, assimilare agli standard PICO [4].

Tabella 1: Regole 14 e 21 secondo il Regolamento UE 2017/745.

Regole 14 e 21

Regola 14. Tutti i dispositivi contenenti come parte integrante una sostanza che, se utilizzata separatamente, può essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1, punto 2, della direttiva 2001/83/CEE, compreso un medicinale derivato dal sangue o dal plasma umani, ai sensi dell'articolo 1, punto 10, di detta direttiva, e che ha un'azione accessoria a quella dei dispositivi, rientrano nella classe III.

Regola 21. I dispositivi costituiti da sostanze o da combinazioni di sostanze destinate a essere introdotte nel corpo umano attraverso un orifizio del corpo o a essere applicate sulla pelle e che sono assorbite dal corpo umano o in esso localmente disperse rientrano: — nella classe III se essi, o i loro prodotti di metabolismo, sono assorbiti a livello sistemico dal corpo umano al fine di conseguire la loro destinazione d'uso, — nella classe III se conseguono la loro destinazione d'uso nello stomaco o nel tratto gastrointestinale inferiore ed essi, o i loro prodotti di metabolismo, sono assorbiti a livello sistemico dal corpo umano, — nella classe IIa se sono applicati sulla pelle o se sono applicati nella cavità nasale o in quella orale fino alla faringe e conseguono la loro destinazione d'uso su dette cavità, e — nella classe IIb in tutti gli altri casi.

Questo vuol dire che, nella ricerca di dati di letteratura scientifica, le evidenze precliniche, i possibili rischi, i possibili eventi avversi devono essere inseriti nelle stringhe di ricerca previste

dal protocollo di ricerca bibliografica. In questa fase il ruolo del Tossicologo è di grande importanza; è il Tossicologo che dovrebbe evidenziare i temi di attenzione e collaborare alla stesura delle stringhe di ricerca bibliografica per la raccolta di evidenze non solo di prestazione, ma soprattutto di sicurezza del dispositivo. Questo non solo per quanto riguarda il componente principale (responsabile dell'azione del dispositivo), ma, se necessario (e anche in questo caso è il Tossicologo che segnala la necessità), anche per quanto riguarda i componenti secondari quali conservanti, addensanti ecc. del dispositivo o le impurezze più rilevanti. Questo naturalmente è importante al massimo grado quando parliamo di dispositivi che contengono sostanze farmacologicamente attive (Regola 14). Il Tossicologo ed il Team Clinico dovrebbero collaborare per intercettare nella letteratura scientifica clinica (studi, *case report*, metanalisi, *review*) quei segnali di rischio emersi nelle valutazioni precliniche e valutare la coerenza del dato recuperato. A titolo di esempio molto semplice possiamo portare il caso di un dato di letteratura scientifica relativo a danni dell'epitelio corneale in pazienti che usano sostituti lacrimali contenenti sostanze di origine naturale. La collaborazione con il Tossicologo e l'allineamento del dato clinico ai riscontri della valutazione preclinica possono orientare nella valutazione del rapporto di causalità dell'incidente o con il contenuto del DM (la sostanza applicata) o con la confezione/modalità d'uso (conformazione del dosatore tale da entrare in contatto con la cornea e generare un danno corneale). Aspetti più complessi sono

gli usi nelle popolazioni pediatriche o geriatriche, dove il dato preclinico ed il dato clinico devono essere messi a confronto per una valutazione corretta della posologia del DM.

Una ulteriore importante area di collaborazione, non sempre adeguatamente considerata, consiste nella valutazione del peso delle evidenze (*appraisal*). La valutazione delle evidenze raccolte deve essere effettuata con metodologie validate e oggettive, deve considerare la pertinenza, la qualità metodologica e il livello di contributo che la singola evidenza ritrovata [5] porta alla valutazione. Il Clinico deve avere le competenze mediche e metodologiche per valutare tali evidenze; tuttavia, quando le valutazioni precliniche evidenziano un potenziale rischio o l'opportunità di un approfondimento sui dati di sicurezza, il Tossicologo dovrebbe valutare insieme al Clinico i dati di sicurezza emersi dalla letteratura, e risolvere eventuali discrepanze con quanto emerge dalla valutazione tossicologica o dal *Biological Evaluation Report* (BER).

Su questi presupposti, sebbene non sia un esplicito requisito del Regolamento, è evidente che il Tossicologo ed il Clinico dovrebbero collaborare nella fase della stesura delle considerazioni sul rischio/beneficio del DM, nonché nell'individuare le aree di attenzione da esplorare o nella pianificazione di Indagini Cliniche sul DM o nella definizione di punti di particolare criticità da tenere sotto controllo nella fase di dispositivo-vigilanza.

Ci sono almeno altre due fasi chiave del processo di valutazione della conformità di un DM nelle quali la collaborazione

tra Tossicologo e Clinico assume una importanza critica: l'Analisi del Rischio ed il *Follow Up* Clinico Post Market.

Analisi del Rischio (AR)

Parte integrante della valutazione di conformità di un DM, regolata dalla norma ISO 14971: 2019 e dal relativo manuale tecnico ISO/TR 24971:2020, l'AR affronta in maniera sistematica e completa tutti gli aspetti relativi ai possibili rischi che possono insorgere con l'uso del DM. A ciascun rischio è assegnato un indice di rischio (R) valutato in termini semiquantitativi secondo una stima a due o tre fattori, relativi alla probabilità di occorrenza del rischio (P1), alla severità del danno (S), alla probabilità di occorrenza del danno (P2). La Figura 1 di seguito riporta la semplice moltiplicazione per la definizione dell'indice di rischio.

$$R = P_1 \times S \times P_2$$

Figura 1: Metodo semiquantitativo a tre fattori per la determinazione dell'Indice di Rischio (R).

A seconda delle scale numeriche utilizzate per definire i vari termini dell'equazione, si definiscono i livelli di rischio considerati accettabili e quelli dove vanno intraprese azioni correttive. I rischi sono organizzati in diversi gruppi (meccanici, biologici, chimici, di biocompatibilità, di uso, di informazione dei pazienti ecc.). Di particolare interesse per quanto riguarda il ruolo del Tossicologo i rischi appartenenti al gruppo dei rischi chimici, tra i quali l'interazione/incompatibilità tra i componenti e con il contenitore, o lo sviluppo di prodotti di degradazione, o quelli del gruppo dei rischi relativi alla biocompatibilità come inadeguata

scelta, esecuzione e valutazione degli studi di biocompatibilità. Ancora, i rischi appartenenti ai gruppi relativi al corretto uso del DM, delle istruzioni per l'uso e il gruppo di rischi correlati alle insufficienti avvertenze, quali i rischi legati al superdosaggio, agli effetti collaterali, alle informazioni relative alle popolazioni anziana e pediatrica. In tutti questi aspetti, è opportuno che il Team di valutazione del rischio si rapporti al Tossicologo, per assicurare l'allineamento dell'identificazione dei rischi con quelli individuati nel BER e nella valutazione tossicologica, e per contribuire alla valutazione della severità del danno. In quest'ottica il Tossicologo ed il Clinico collaborano alla definizione della entità del rischio e delle opportune misure di mitigazione dello stesso.

Il Piano di *Follow Up* Clinico Post Market

L'ultima fase che esaminerò in questo breve articolo riguarda il Piano di *Follow Up* Clinico Post Market. Descritto nella Parte B dell'Allegato XIV del Regolamento, il PMCF ha lo scopo di seguire nel tempo le prestazioni e, soprattutto, la sicurezza d'uso del DM nelle comuni condizioni d'uso. La Tabella 2 espone la definizione e la finalità del PMCF secondo quanto riportato dal Regolamento.

Il PMCF, come si evince dalla definizione esposta nella Tabella, è un processo eminentemente clinico; tuttavia poiché è mirato alla descrizione degli aspetti di sicurezza, anche in questo caso il Tossicologo ha un ruolo nell'evidenziare gli aspetti da tenere in considerazione, non solo nel collaborare alla definizione degli EA

che devono essere ricercati in modo proattivo con maggiore attenzione, ma anche nell'interpretazione di quegli Eventi Avversi che possono essere occorsi nella pratica clinica e la cui interpretazione è controversa.

PMCF

Per PMCF si intende un processo continuo che aggiorna la valutazione clinica di cui all'articolo 61 e al presente allegato, parte A, ed è trattato nel piano di sorveglianza post-commercializzazione del fabbricante. Nel realizzare il PMCF, 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 o messo in servizio nei limiti della destinazione d'uso indicata nel procedimento di valutazione della conformità pertinente, allo scopo di confermare la sicurezza e le prestazioni per tutta la vita prevista del dispositivo, di assicurare l'immutata accettabilità dei rischi identificati e di rilevare rischi emergenti sulla base di elementi fattuali.

Tabella 2: Definizione e scopi del PMCF secondo quanto riportato dalla Parte B dell'Allegato XIV del Regolamento UE 2017/745.

Conclusioni

L'introduzione del Regolamento UE 2017/745 ha notevolmente valorizzato la figura del Tossicologo nella fase di valutazione preclinica di un DM. Questa valorizzazione, a mio avviso, va estesa ad una collaborazione con il Clinico nelle varie fasi dello sviluppo e del processo di certificazione e valutazione di conformità di un DM. Sicuramente

nei DM sottoposti alle Regole 14 e 21 come descritte nella Tabella 1, ma anche per tutti gli altri dispositivi. Questa collaborazione è a mio parere della massimale rilevanza nel corso del processo di valutazione clinica, nel processo di Analisi del Rischio ed in quello di *Follow Up* Clinico Post Market. Vorrei inoltre sottolineare che ormai la valutazione di conformità di un DM è un processo così complesso che richiede un team con competenze multidisciplinari, per cui non solo è importante la disponibilità di una competenza così specifica come quella del tossicologo, ma anche la messa a punto di procedure e buone pratiche di collaborazione tra le varie professionalità coinvolte.

Note

1. MDCG 2020 10/1; MDCG 2020-6; MDCG 2020-5
2. MDR Art 61 "...Il fabbricante precisa e motiva il livello di evidenze cliniche necessario a dimostrare il rispetto dei pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione. Tale livello di evidenze cliniche dev'essere appropriato in considerazione delle caratteristiche del dispositivo e della sua destinazione d'uso..."
3. MDR Allegato XIV Parte A punto 4. "...Le evidenze cliniche, insieme ai dati non clinici risultanti da metodi di test non clinici e altri documenti pertinenti, permettono al fabbricante di dimostrare la conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione e rientrano nella documentazione tecnica del dispositivo in questione..."
4. Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *J Med Libr Assoc.* 2018 Oct;106(4):420-431. doi: 10.5195/jmla.2018.345. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30271283; PMCID: PMC6148624.
5. Vedi la sezione 9 della Specifica Comune MEDDEV 2.7/1 R4 del 2018, sebbene sviluppata nell'ambito della Direttiva precedente al Regolamento è tuttavia un riferimento importante nell'appraisal dei dati di letteratura scientifica. Informazioni più dettagliate sono fornite dall'Appendice D del Documento GHF SG5 N2R8:2007 della Global Harmonization Task Force, Study Group 5, una organizzazione volontaria di rappresentanti di vari stakeholder. Sebbene non più attiva come organizzazione i documenti prodotti sono usati ancora sia da Fabbricanti che da Organismi Notificati.