

L'evidenza scientifica alla base dei dispositivi medici: il punto di vista dell'FDA

Faris O. Shuren J

An FDA viewpoint on unique considerations for medical-device clinical trials

N Engl J Med 2017; 376: 1350-1357

Da oggetti di uso quotidiano, come i termometri orali, a dispositivi impiantabili complessi, come gli stimolatori cerebrali profondi, i dispositivi medici svolgono un ruolo molto importante nella vita di milioni di persone in tutto il mondo. L'ingresso della Food and Drug Administration (FDA) nel mondo dei dispositivi medici è stato in gran parte determinato dai danni causati a più di 200.000 donne che hanno utilizzato il Dalkon Shield, un dispositivo intrauterino (IUD) destinato alla contraccezione introdotto nel mercato nel 1971. Le donne che avevano utilizzato questo dispositivo mostrarono un rischio cinque volte superiore di malattia infiammatoria pelvica rispetto a quelle che utilizzavano altri tipi di IUD, e in molte di loro si erano verificati casi di rottura uterina o di setticemia in gravidanza. A seguito di questa drammatica vicenda, nel 1976 fu introdotto il Medical Device Regulation Act, un quadro normativo, basato sul rischio, per valutare efficacia e sicurezza dei dispositivi medici negli Stati Uniti¹. In base a queste norme, ogni dispositivo deve soddisfare alcuni requisiti per essere legittimamente commercializzato, che dipendono dalla classificazione di rischio del prodotto, ovvero dal potenziale rischio di danno al paziente, includendo anche quelle circostanze in cui il dispositivo sia mal funzionante o venga utilizzato in modo improprio.

La maggior parte dei dispositivi a basso rischio (per esempio, occhiali da vista, bende elastiche e fili interdentali) non ha bisogno di essere revisionata dalla FDA prima di essere commercializzata, sebbene sussistano determinati requisiti da rispettare da parte dei produttori. Per la maggior parte dei dispositivi a rischio moderato, come preservativi, nebulizzatori e misuratori di glucosio nel sangue, in genere si deve dimostra-

re una sostanziale equivalenza del dispositivo ad un altro già autorizzato dalla FDA, senza il bisogno di produrre dati clinici e/o di laboratorio². I dispositivi a rischio elevato e quelli innovativi a rischio moderato (circa il 4% di tutti i dispositivi medici), invece, richiedono il supporto di evidenze cliniche, importanti non solo per dimostrarne sicurezza ed efficacia, ma anche per informare correttamente medici e pazienti.

DISEGNI DI STUDI E FONTI DI DATI CLINICI

Per valutare efficacia e sicurezza dei farmaci si conducono spesso studi clinici randomizzati in doppio cieco, a volte su migliaia di partecipanti con follow-up di molti mesi o anni. Ci sono molte eccezioni degne di nota, quando ad esempio la necessità clinica del farmaco controbilancia i rischi; in questi casi si accettano spesso dati provenienti da studi più piccoli e un'evidenza meno solida, perché per gravi malattie con opzioni terapeutiche inefficaci si tollerano rischi più elevati. Se per alcuni dispositivi un approccio simile è fattibile, per molti altri esistono delle limitazioni pratiche legate al dispositivo o alla malattia; sono necessari, dunque, approcci sperimentali alternativi, nonché una maggiore flessibilità nel processo di progettazione dello studio ed analisi statistica. Per alcuni dispositivi esiste la possibilità di sfruttare fonti di dati alternative, come registri clinici già esistenti, in grado di produrre dati sui rischi e benefici senza la necessità di condurre studi dettagliati.

USO DELL'EVIDENZA PROVENIENTE DALL'ESPERIENZA CLINICA

Gli studi sui registri, che rappresentano una fonte di evidenze provenienti dall'esperienza clinica (dati clinici del 'mondo reale'), hanno tutte le potenzialità per svolgere un ruolo fondamentale nell'approvazione di un dispositivo. Un esempio è rappresentato dal Registro degli interventi di sostituzione valvolare aortica per via trans-catetere, gestito dalla Society of Thoracic Surgeons e dall'American College of Cardiology^{3,4}. Questo registro raccoglie i dati di quasi tutte le procedure eseguite negli Stati Uniti, al fine di valutarne gli esiti a breve e medio termi-

ne. La valvola cardiaca transcateretere Edwards SAPIEN (THV) è stata inizialmente approvata⁵ per l'inserimento transfemorale in pazienti considerati inoperabili con la chirurgia a cuore aperto e successivamente⁶ per inserimento transfemorale o transapicale nei pazienti considerati ad alto rischio per la chirurgia a cuore aperto. Dopo l'approvazione, i dati clinici presenti nel registro, insieme ad altre fonti, hanno mostrato come un numero considerevole di pazienti inoperabili e non ritenuti idonei all'inserimento per via transfemorale avrebbero potuto beneficiare della procedura utilizzando una via di accesso alternativa. Questi dati hanno costituito le basi a supporto di una estensione dell'indicazione per la quale la procedura era stata originariamente approvata, eliminando, quindi, ogni riferimento a specifici punti di accesso anatomico⁷.

SFIDE FUTURE E OPPORTUNITÀ

La FDA ha intrapreso una serie di azioni per implementare la conduzione di studi clinici negli Stati Uniti che veda anche una collaborazione da parte degli sponsor degli studi stessi, dei produttori dei dispositivi e dei pazienti per poter progettare studi sempre migliori, con una metodologia robusta ed efficiente. Tuttavia, per prendere decisioni ben informate, medici e pazienti hanno spesso bisogno di ulteriori dati sul profilo rischio-beneficio del dispositivo rispetto alle alternative disponibili, così come una sua più profonda comprensione, legata ad un suo maggiore utilizzo da parte del paziente nella pratica clinica. Dato che produrre tali evidenze scientifiche prima della commercializzazione può impropriamente ritardare l'accesso da parte del paziente a tecnologie importanti, risulta fondamentale che le altre parti interessate, ad esempio l'industria e le comunità mediche, mettano a disposizione ulteriori fonti di evidenza in forma di studi, registri o analisi di dati provenienti da cartelle cliniche.

Gli investimenti strategici attualmente in corso per stabilire un sistema nazionale di valutazione dei dispositivi medici non possono far altro che migliorare l'efficienza, la tempestività, e la completezza dell'evidenza postmarketing⁸⁻¹⁰. Tali partenariati, sia a livello nazionale che internazionale, sono necessari per garantire un'adeguata e continua raccolta dei dati di efficacia

e sicurezza dei dispositivi, affinché medici e pazienti siano pienamente informati su come utilizzarli al meglio per ottenere un miglioramento della salute e della qualità della vita.

Elia Ferroni

Servizio Epidemiologico Regionale (SER)

Regione Veneto

BIBLIOGRAFIA

1. Public Law 94-295. Medical device amendments of 1976, May 28, 1976. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-90/pdf/STATUTE-90-Pg539.pdf>.
2. The 510(k) program: evaluating substantial equivalence in premarket notifications [510(k)] - guidance for industry and Food and Drug Administration staff. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2014. <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../UCM284443.pdf>.
3. Rumsfeld JS, Holmes DR Jr, Stough WG et al. Insights from the early experience of the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 377-81.
4. Carroll JD, Shuren J, Jensen TS et al. Transcatheter valve therapy registry is a model for medical device innovation and surveillance. *Health Aff (Millwood)* 2015; 34: 328-34.
5. Summary of safety and effectiveness data for PMA P100041. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2011. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100041b.pdf.
6. Summary of safety and effectiveness data for PMA P110021. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2012. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/P110021b.pdf.
7. FDA approval expands access to artificial heart valve for inoperable patients. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, September 23, 2013. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm369510.htm>.
8. Strengthening our national system for medical device postmarket surveillance. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, September 2012. <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cdrh/cdrhreports/ucm301924.pdf>.
9. Daniel G, McClellan M, Colvin H et al. Strengthening patient care: building an effective national medical device surveillance system. Washington, DC: The Brookings Institution, 2015. <https://www.brookings.edu/research/strengthening-patient-care-building-an-effective-national-medical-device-surveillance-system/>.
10. Krucoff MW, Normand S-L, Edwards F et al. Recommendations for a national medical device evaluation system: strategically coordinated registry networks to bridge clinical care and research: a report from the Medical Device Registry Task Force and the Medical Devices Epidemiology Network - draft for public comment. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, August 20, 2015. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHReports/UCM459368.pdf>.