

## La nuova legislazione sui dispositivi medici: un'opportunità per la ricerca farmacologica

### DISPOSITIVI MEDICI, UN'OPPORTUNITÀ TERAPEUTICA

I dispositivi medici rappresentano una categoria di prodotti costituita da apparecchi o strumenti, software e materiali destinati ad essere utilizzati nella diagnosi, prevenzione, monitoraggio e trattamento di una patologia o di una lesione. Questi dispositivi hanno un ruolo importante nel sistema sanitario e dal punto di vista industriale hanno raggiunto numeri significativi con quasi 4000 aziende che impiegano più di 75.000 dipendenti e un mercato che si attesta intorno ai 16 miliardi di euro (fonte Confindustria Dispositivi Medici). Dal punto di vista del mercato, sussistono esigenze mediche e condizioni patologiche croniche o cronicizzanti per le quali non è ancora stata raggiunta la piena soddisfazione terapeutica, che evidenziano la forte necessità di continuare la ricerca di risposte nuove sia in campo diagnostico che di intervento. Queste esigenze irrisolte rappresentano una significativa opportunità per introdurre prodotti innovativi, che potrebbero tradursi in strumenti efficaci nella gestione di particolari condizioni cliniche, con esiti benefici per i pazienti, le popolazioni e la salute delle economie nazionali. Queste condizioni si verificano quando uno squilibrio generale provoca un diverso insieme di sintomi (sindrome), come accade nella dispepsia funzionale o nelle malattie infiammatorie intestinali, nella costipazione cronica o quando patologie concomitanti richiederebbero trattamenti farmacologici con-

trastanti. Spesso queste condizioni cliniche presentano funzioni fisiologiche squilibrate, come alterata permeabilità della mucosa, microbiota intestinale modificato e infiammazione di basso grado.

È in questi casi che una particolare categoria di dispositivi medici, caratterizzata da prodotti che si basano su 'sostanze' e che assomigliano per la loro presentazione (polveri, liquidi, compresse) e i loro siti di applicazione (le mucose gastrointestinali raggiunte attraverso la somministrazione orale) ai prodotti storicamente chiamati medicinali, si è dimostrata particolarmente efficace.

### BREVE STORIA DEL PERCORSO REGOLATORIO

L'orizzonte normativo dei dispositivi medici si basa su una valutazione generale rischio/beneficio di una vasta gamma di prodotti, considerati caso per caso in base alle indicazioni dei requisiti generali. Il loro percorso regolatorio si è arricchito con l'entrata in vigore il 25 maggio 2017 del nuovo regolamento UE, che riconosce specificamente questi dispositivi e ne norma la classificazione e la sperimentazione preclinica e clinica, e che troverà piena applicazione a partire dal 26 maggio 2020.

La definizione di 'farmaco' nella legislazione europea prevedeva originariamente (direttiva 65/65 CEE)<sup>1</sup> di dichiarare che il prodotto avesse uno scopo terapeutico (cioè agisse su funzioni fisiologiche alterate). Successivamente le definizioni sono diventate sempre più specifiche. Si è stabilito che il medicinale "ha lo scopo di curare o prevenire malattie negli esseri umani o negli animali, di fare una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare le funzioni fisiologiche" e sono state introdotte nella definizione di medicinale le specifiche relative al suo tipo di

### ESERCIZIO DI DISCUSSIONE DELLA DEFINIZIONE DI MECCANISMO FARMACOLOGICO IN RISPOSTA ALLE DEFINIZIONI ESPRESSE DALLE LINEE-GUIDA MEDDEV (MEDICAL DEVICES)

#### Concetto di base

Meccanismo d'azione farmacologico

#### Definizione corrente da MEDDEV 2. 1/3 rev 3<sup>8</sup>

Per "meccanismo farmacologico" si intende un'interazione tra le molecole della sostanza in questione e un componente cellulare, di solito indicato come recettore, che determina una risposta diretta o blocca la risposta a un altro agente.

Sebbene non sia un criterio completamente affidabile, la presenza di una correlazione dose-risposta è indicativa di un effetto farmacologico.

#### Proposta per una definizione più precisa

Per "meccanismo farmacologico" si intende un'interazione **selettiva e mirata** tra le molecole della sostanza in questione e un componente cellulare, di solito indicato come recettore, che determina una risposta diretta o blocca la risposta a un altro agente.

Sebbene non sia un criterio completamente affidabile, la presenza di una correlazione dose-risposta è indicativa di un effetto farmacologico.

Modificata da Racchi et al, 2016.<sup>9</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. European Union. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products. Official Journal of the European Communities no. P-022 of 9 February 1965.
2. European Union. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union no. L-136/85, 30 April 2004.
3. European Union. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union no. L-136/34, 30 April 2004.
4. European Union. Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices. Official Journal of the European Communities no. L-169 of 12 July 1993.
5. European Union. Directive 2007/47/EC amending Council Directive 90/385/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices, Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices and Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market. Official Journal of the European Union no. L-247 of 21 September 2007.
6. Regulation 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002, and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC (Text with EEA relevance) OJ L 117, 5.5.2017, p. 1-175
7. Sardi C, Garetto S, Capone L, Galbiati V, Racchi M, Govoni S, Giovagnoni E, Lucci J. Experimental paradigm for the assessment of the non-pharmacological mechanism of action in medical device classification: the example of glycerine as laxative. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1410.
8. European Commission, DG Enterprise and Industry. Medical Devices: Guidance document. Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative. MEDDEV 2.1/3 rev. 3 2009.
9. Racchi M, Govoni S, Lucchelli A, Capone L, Giovagnoni E. Insights into the definition of terms in European medical device regulation. *Expert Rev Med Devices* 2016; 13(10): 907-917.
10. Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003; 4 (4): 315-22.

azione. Nel 2004 la nuova definizione di medicinale ha pertanto specificato che un medicinale deve influenzare le funzioni fisiologiche “esercitando un’azione farmacologica, immunologica o metabolica”.<sup>2,3</sup>

Una sostanza medicinale è quindi una sostanza caratterizzata come tale non solo sulla base del suo scopo terapeutico, ma anche in considerazione della sua capacità di modificare le funzioni fisiologiche attraverso un meccanismo d’azione specifico, che deve essere farmacologico, immunologico o metabolico.

D’altro canto, la definizione di dispositivo medico, riportata per la prima volta nella direttiva 93/42 CEE,<sup>4,5</sup> è stata sottoposta a specifiche, ma non sono state apportate modifiche al meccanismo d’azione fino al regolamento più recente 2017/745.<sup>6</sup> La prima definizione ha già delimitato lo scopo dei dispositivi medici sulla base del meccanismo d’azione, affermando che un dispositivo: “non raggiunge la sua principale azione prevista nel o sul corpo umano con mezzi farmacologici, immunologici o metabolici, ma può essere aiutato nella sua funzione con tali mezzi”. La novità più interessante, anticipata nell’introduzione della nuova normativa, è un riconoscimento più esplicito dell’importanza e delle peculiarità dei dispositivi costituiti da sostanze e della possibilità che tali prodotti esercitino la loro azione in seguito a somministrazione e assorbimento sistemici (regola 21).<sup>6</sup> Nella nuova regolamentazione europea quindi sono riconosciuti e discussi specificamente i *Dispositivi composti da sostanze o da combinazioni di sostanze* (Reg. 2017/745).<sup>6</sup> Altre definizioni utilizzate per questi dispositivi sono “dispositivi medici a base di sostanze” o “dispositivi medici fatti di sostanze” (MDMS).

La regola 21 sopra citata introduce i dispositivi medici fatti di sostanze che agiscono lontano dal sito di applicazione: questi dispositivi, infatti, devono essere assorbiti per raggiungere l’azione prevista. Questi prodotti sono caratterizzati da un’importante somiglianza con i medicinali, che pone la necessità di definire meglio le differenze tra le due categorie in modo da promuovere l’innovazione e non perdere opportunità terapeutiche. Dov’è allora la differenza tra le due classi di prodotti? La differenza tra i dispositivi medici a base di sostanze e i medicinali risiede nel loro meccanismo d’azione, secondo la definizione di “dispositivo medico” e “medicinale”. Tuttavia questa differenza non è intuitiva; da qui l’importanza del coinvolgimento di esperti come i farmacologi. In sintesi, i dispositivi medici e i medicinali condividono l’essenza comune di determinare un effetto terapeutico, ma sono sostanzialmente diversi nel meccanismo d’azione attraverso il

quale ottengono tali effetti. Scopo di questo contributo è di esaminare le definizioni attualmente accettate dalla legislazione dell’UE alla luce dello stato dell’arte della farmacologia e di mettere in evidenza il ruolo che i farmacologi possono svolgere nell’eliminare alcune controversie quando legislatori e produttori devono discutere sul significato reale dei termini.

## LA DEFINIZIONE DEI TERMINI E LA SFIDA SPERIMENTALE

Può sembrare un semplice esercizio di semantica, tuttavia l’uso e l’interpretazione corretti dei termini in materia di prodotti sanitari sono di importanza fondamentale e dovrebbero essere espressamente affrontati.

Una delle prime ambiguità nella legislazione è la corretta interpretazione e distinzione tra “l’effetto terapeutico” del prodotto e il suo “meccanismo d’azione”. Risulta istintivo per coloro che non hanno familiarità con la farmacologia confondere il meccanismo d’azione di una sostanza con il suo effetto. Solo per fare un semplice esempio possiamo considerare che ci sono due modi per promuovere l’evacuazione nel trattamento della stipsi. Possiamo usare il lubiprostone, una molecola che attiva il canale al cloro di tipo 2 (ClC-2) nel tratto gastrointestinale, aumentando la concentrazione di cloro nel fluido del colon con il trasporto passivo associato di sodio attraverso la mucosa, generando così un movimento dell’acqua verso il lume dell’intestino, o la glicerina, una molecola che stabilisce direttamente un ambiente iperosmotico nel sito di azione.

L’effetto di entrambe le sostanze è di aumentare il fluido nel lume del colon che promuove le onde peristaltiche e allevia la stipsi, ma il meccanismo d’azione delle due sostanze è profondamente diverso. L’uno risulta dall’interazione con una struttura che funge da recettore (il canale al cloro) e risulta in un meccanismo di attivazione cellulare, e l’altro da una azione osmotica che fa parte dei meccanismi chimicofisici (propri di un dispositivo medico). Effetto e meccanismo d’azione sono chiaramente distinti. L’esperienza della farmacologia sperimentale viene in aiuto in situazioni come quella descritta perché l’impostazione della corretta metodologia può permettere di descrivere il meccanismo in termini inconfutabili.<sup>7</sup>

I termini *farmacologico*, *immunologico* e *metabolico*, ripresi nell’acronimo generale Ph.I.M. sono aggettivi del “meccanismo d’azione” e sono specificamente richiesti per stabilire la linea di demarcazione tra medicinali e dispositivi medi-

*I dispositivi medici a base di sostanze naturali complesse hanno un meccanismo di azione certamente non conforme al modello farmacologico classico pur avendo un effetto terapeutico. La sfida per i farmacologi è quella di trovare modelli sperimentali e interpretativi che consentano di descrivere al meglio il meccanismo d'azione di questi complessi prodotti a bersaglio multiplo così da cogliere a pieno l'innovazione promossa dalla nuova regolamentazione europea.*

ci. Questo è il punto cruciale per tutte le questioni di classificazione relative ai prodotti a base di sostanze.

Non esiste una definizione approvata a livello internazionale delle modalità di azione Ph.I.M, ma i termini sono definiti nelle linee guida Meddev (Medical Devices) 2. 1/3 rev 3.<sup>8</sup> Poiché l'interpretazione di questo termine ha implicazioni sui prodotti che devono essere regolati (o meno) come dispositivi medici, sembra che sia necessario il coinvolgimento di esperti scientifici e normativi per consentire l'applicazione del nuovo regolamento sui dispositivi medici.

In una pubblicazione recente, Racchi et al hanno analizzato queste definizioni e fatto alcune considerazioni riportate nella tabella a pag. 23.<sup>9</sup>

La definizione della Meddev è chiara e riporta due punti importanti: la necessità, nel caso di un meccanismo di azione farmacologico, che le molecole della sostanza abbiano un recettore e la necessità di una risposta diretta (o la mancanza di una risposta diretta) del recettore per l'interazione con la molecola. Per motivi di chiarezza, la definizione potrebbe rendere più esplicito il concetto di specificità e selettività. Pertanto abbiamo proposto di introdurre il termine *targeted* o "selettiva e mirata" per meglio esplicitare la specificità di interazione. Commenti simili sono stati fatti sulle definizioni immunologiche e metaboliche.

### LA PECULIARITÀ DEI DISPOSITIVI MEDICI A BASE DI SOSTANZE

Quando nel dispositivo sono incluse delle sostanze che concorrono all'effetto terapeutico dichiarato si è di fronte ad una tipologia di dispositivo medico che, come già accennato, viene definita *medical device made of substances* o MDMS. Il riconoscimento specifico di questa tipologia di prodotti nella nuova normativa e l'esplicita regolamentazione di questi prodotti sia in termini di sicurezza che in termini di efficacia (introduzione della sperimentazione clinica secondo protocolli simili a quelli del farmaco) richiede una particolare attenzione alle definizioni di cui sopra per garantire un opportuno sviluppo e innovazione nel settore. Ciò è di particolare rilevanza per dispositivi medici costituiti da sostanze naturali complesse, principalmente prodotti di estratti vegetali, che sono regolati da normative diverse essendo presenti sul mercato come alimenti o integratori alimentari ma anche in dispositivi medici e prodotti medicinali.

In tutti questi casi, ma nello specifico per i dispositivi medici, il prodotto è composto da un elevato numero di molecole che agiscono tutte in sincronia (come sistema) per conferire al pro-

dotto finale le sue prestazioni, la sua efficacia e le sue caratteristiche di sicurezza. Nonostante la necessità di un'adeguata standardizzazione, di un'opportuna valutazione della sicurezza e di un'adeguata evidenza clinica di efficacia, è chiaro che è necessario un diverso approccio teorico e pratico.

Le sostanze naturali complesse, in linea di principio, si comportano come gli alimenti. In quest'ultimo caso è noto che l'introduzione degli alimenti ha un effetto importante sulla fisiologia dell'organismo. Da una parte in termini di mantenimento o ripristino di funzioni che potrebbero essere alterate; dall'altra è anche noto che l'alimentazione ha un ruolo nella modulazione di elementi biologici come l'espressione genica,<sup>10</sup> elementi la cui modulazione è anche propria della risposta ad un intervento farmacologico. Tuttavia, il meccanismo non è ascrivibile ad una singola molecola che agisce in modo 'specifico e mirato' (come definito sopra per il meccanismo farmacologico), mentre è plausibile come derivante dall'interazione con bersagli molecolari multipli. Un altro esempio è l'utilizzo di fibre per la riduzione del colesterolo. Il meccanismo può essere ascritto a un'azione fisica delle fibre stesse sui meccanismi di assorbimento, ma la conseguenza o l'effetto sull'organismo tocca anche l'espressione genica dei recettori per le LDL. Quindi è evidente che azioni complesse derivanti da interazioni tra le sostanze complesse e l'organismo non sono sempre riconducibili ad un semplice modello farmacologico limitato al concetto, pur variamente declinato, di interazione ligando-recettore.

Dal punto di vista normativo la mancanza di un modello concettuale adeguato, che descriva il meccanismo d'azione delle sostanze naturali complesse, rischia di non consentire l'innovazione promossa dalla nuova regolamentazione europea. Il regolamento 2017/745, identificando i dispositivi medici costituiti da sostanze che agiscono lontano dal sito di applicazione (regola 21), ha già indicato, dal punto di vista normativo, che le sostanze complesse naturali possono avere le caratteristiche dei dispositivi medici. È giunto il momento di trovare modelli sperimentali che consentano di raccogliere informazioni scientifiche su questi complessi prodotti a bersaglio multiplo al fine di descrivere al meglio il loro meccanismo d'azione, che certamente non è conforme al modello farmacologico classico. Una bella sfida per i farmacologi!

Marco Racchi<sup>1</sup>, Alessandro Mugelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Pavia; <sup>2</sup>Past-President SIF