

Le nuove sfide delle tecnologie biomediche e diagnostiche: innovazione e strategia

A cura di Cristina Novali - Funzionario Tecnico Area Normazione UNI



Negli ultimi decenni il progresso delle tecnologie biomediche e diagnostiche ha portato grandi benefici in tutti i settori che hanno lo scopo di tutelare e migliorare la salute dell'uomo; le possibilità future di tali tecnologie sono indefinibili e la loro influenza sullo sviluppo della medicina e della nostra società sono di grande rilevanza. L'elevato numero di brevetti presentati ogni anno dimostra il rapido e continuo avanzamento tecnologico caratteristico di questo settore. Nell'ultimo decennio i brevetti depositati nel complesso del settore biomedico rappresentano ben il 14% sul totale dei brevetti. La diffusione nelle strutture sanitarie di un numero sempre crescente di apparecchiature biomediche e di tecnologie avanzate per la diagnosi e la terapia ha radicalmente modificato l'approccio alla cura della salute, iperspecializzando l'uso delle tecnologie in ambito ospedaliero e ampliando l'ambito territoriale fino al domicilio del paziente con la telemedicina. Questo processo di tecnologicizzazione rende evidente la necessità di fare ricorso a competenze specifiche e a strutture organizzative adeguate in modo da garantire un'efficiente e corretta gestione delle tecnologie utilizzate. La medicina sta iniziando ad adottare nuovi trattamenti, soluzioni e protocolli che porteranno a un'evoluzione dell'assistenza sanitaria. A fronte di una distribuzione sempre più vasta e ormai irrinunciabile di queste tecnologie, la struttura sanitaria dovrà essere in grado di scegliere quelle più appropriate, di impiegare correttamente la strumentazione, di garantire la sicurezza dei pazienti e degli operatori, nonché la qualità del servizio erogato, ottimizzando i costi di acquisto e gestione. L'innovazione tecnologica nel campo biomedico si realizza secondo modelli del tutto peculiari rispetto a quanto accade negli altri contesti industriali. Nel caso delle tecnologie biomediche infatti i processi

innovativi assumono una configurazione particolare per la forte interazione necessaria tra diversi attori: i medici, i ricercatori, i pazienti, i produttori di tecnologia, le istituzioni pubbliche, ecc. Il "percorso dell'innovazione" coinvolge momenti diversi inerenti la ricerca e lo sviluppo industriale, la regolazione del mercato e la valutazione delle implicazioni cliniche, economiche, organizzative ed etiche della diffusione della tecnologia nella pratica clinica. L'adozione di una tecnologia biomedica nei sistemi sanitari, è pertanto il risultato di un lungo processo che vede coinvolti diversi stakeholder con diversi ruoli. Il risultato finale atteso da tutti gli attori in gioco è la produzione d'innovazione utile per i processi di assistenza, da veicolare nei sistemi sanitari nel modo più tempestivo possibile in sicurezza e qualità, compatibilmente con i vincoli economici. Il processo normativo rappresenta, più che mai in questo campo, un valido supporto per facilitare l'interazione tra gli attori presenti nei diversi processi in modo che l'industria, i ricercatori, i medici, i manager sanitari, le strutture politiche e gli stessi cittadini possano condividere e allineare le priorità e i bisogni degli stakeholder coinvolti. Le norme fungono inoltre da strumento per facilitare l'inserimento e la diffusione delle nuove tecnologie nella società. Il dossier vuole essere un viaggio di esplorazione, benché non esaustivo, attraverso esempi di nuovi sviluppi, nuovi paradigmi, ostacoli e opportunità della moderna medicina, e si è focalizzato su tematiche innovative quali le biotecnologie, la biocompatibilità di nuovi materiali utilizzati nella fabbricazione di dispositivi medici, per passare alle nuove frontiere dei nanomateriali e della genomica, proteomica e metabolomica e che stanno aprendo gli orizzonti della medicina "personalizzata".

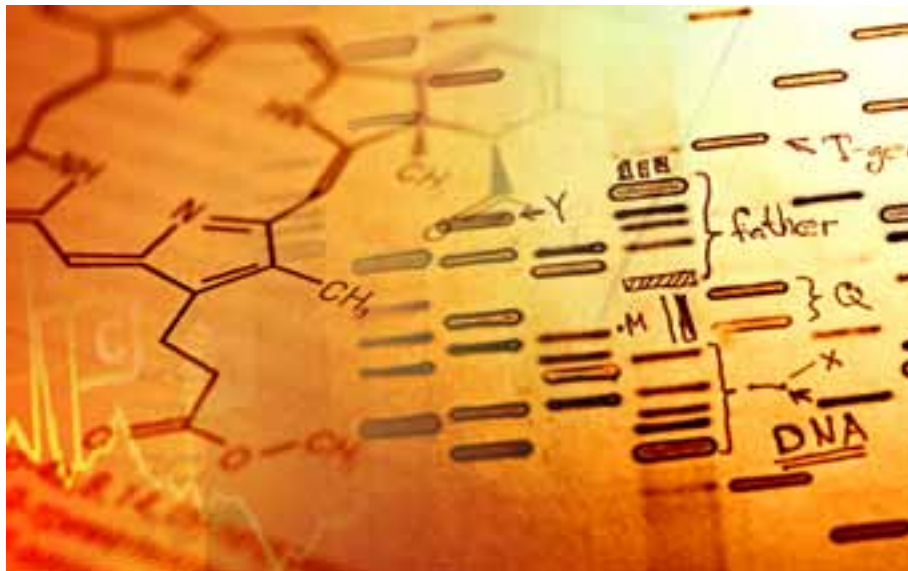
Approfondisce anche esempi d'innovazione in campi specifici come il settore dei dispositivi cardiovascolari. Non può mancare l'influenza delle nuove tecnologie digitali che si stanno affermando sempre più negli ultimi anni e stanno profondamente modificando diversi settori, quale ad esempio quello dentale. Il dossier prende in esame anche i limiti del progresso tecnologico applicato alla medicina, limiti imposti dalle procedure tecniche adottate, limiti derivanti dalle controindicazioni tecnologiche, di carattere biologico, clinico, e dei vincoli imposti da motivi etici: ad esempio l'attività normativa riguardante la corretta progettazione, esecuzione, e registrazione delle indagini cliniche condotte su pazienti per valutare la sicurezza o le prestazioni dei dispositivi medici. Le innovazioni applicate richiederanno nuovi modelli per garantire qualità e sicurezza; anche in questo campo le norme potranno essere di supporto con le future normative sui sistemi di gestione per la qualità applicati ai dispositivi medici e ai diagnostici in vitro, e con la definizione di un sistema d'identificazione dei dispositivi medici e di scambio delle informazioni a essi connessi, con lo scopo di aumentare la sicurezza del paziente e di ottimizzarne la cura. Considerato che i cambiamenti delle tecnologie biomediche continueranno a crescere, è di fondamentale importanza che anche l'offerta normativa di supporto continui a tener conto di tali cambiamenti, al fine di fornire standard di supporto e di sicurezza adeguati. Ci saranno eventi che rivoluzioneranno assai velocemente l'utilizzo dei dispositivi correnti, e la normazione dovrà avere la flessibilità necessaria per adattarsi velocemente e ritrovare un suo punto di equilibrio attraverso standard adeguati.

La futura norma sui sistemi qualità per i medical device: aspetti innovativi della ISO 13485

Si tratta di una delle norme più importanti nel mondo dei "medical device", "active medical device", "in vitro diagnostics" e la nuova edizione è da tempo attesa dal settore, in quanto l'edizione internazionale ISO attualmente in vigore risale ormai al lontano 2003. Tuttavia dovremo aspettare la nuova edizione almeno fino al 2016, perché il progetto nella versione DIS, circolato l'anno scorso, aveva raccolto nella sua fase di inchiesta oltre 800 commenti dai vari *National Standards Body* aderenti all'ISO e il TC 210 incaricato dello studio, ha dovuto organizzare specifici incontri per esaminare tutti i commenti ricevuti, con conseguente rallentamento dell'iter di avanzamento del progetto.

Questo ritardo determinerà certamente delle conseguenze e una di queste è che la nuova ISO 13485 potrebbe essere pubblicata dopo la nuova ISO 9000, attesa ormai per la fine del 2015; poiché uno degli obiettivi del TC 210 è sempre stato quello di allineare il più possibile la ISO 13484 alla nuova ISO 9000 (che è la norma di base per ogni standard sui sistemi qualità) ci si chiede se la pubblicazione imminente della nuova ISO 9000 porterà ad ulteriori revisioni (e ritardi) della ISO 13485, per rispettare l'obiettivo di allineamento delle due norme.

Invece questo ritardo potrebbe fornire più tempo ai *quality manager* delle aziende per gestire la transizione e l'adeguamento dei sistemi qualità in essere, per adattarli alla futura ISO 13485:201X. Non va dimenticato infatti che la nuova norma contiene considerevoli modifiche ed aggiornamenti; pertanto è molto importante per le aziende di *medical device* che utilizzano la 13485 iniziare subito a prepararsi. E' indubbio comunque che la nuova edizione aggiornerà uno stato dell'arte che risale (a livello ISO) ormai a più di 10 anni fa, tenendo presente che nel frattempo in numerosi paesi la legislazione in materia ha subito varie evoluzioni e cambiamenti.



Il proposito della futura 13485 è anche quello di collegare i requisiti tecnici con i requisiti regolatori esistenti nei vari paesi del mondo, tema che era già stato affrontato a livello europeo con la pubblicazione della EN ISO 13485:2012 e con l'aggiornamento dell'Appendice ZA riguardante la corrispondenza tra i requisiti essenziali delle direttive medical device, IVD e implantables con i punti della norma.

Tra le novità più significative si sottolinea il fatto che la futura norma sarà più applicabile a tutta la "supply chain" del settore *medical device*. Inoltre avrà un peso maggiore il *risk management*, in quanto sarà esteso a tutte le fasi del processo del sistema qualità e non soltanto alla fase di progettazione del dispositivo medico come è previsto oggi. Non da ultimo la futura ISO 13485 cercherà di affrontare l'intero ciclo di vita di dispositivo medico proponendo specifici requisiti, a differenza di oggi dove la norma in vigore copre tali aspetti fino alla consegna del dispositivo al cliente. A tale proposito, considerata la crescente importanza del feedback, si dovrebbe

iniziare a valutare di avere delle procedure solide in atto per acquisire i dati "postmarket", nei rapporti dei dispositivi medici (MDR). La futura ISO 13485 può rappresentare un'opportunità per capire anche come rafforzare questi processi e contribuire a prendere misure e decisioni adeguate, come ad esempio quella di scegliere un nuovo software o assumere risorse aggiuntive per gestire al meglio i reclami dei clienti o per affrontare l'analisi del rischio dei dispositivi, in conformità ai requisiti supplementari in vigore nei paesi in cui si vende. Ora è il momento di riflettere su come organizzare al meglio le attività nella propria organizzazione, per essere sicuri di rispettare il nuovo standard quando questo sarà pubblicato a livello mondiale.

Daniele Angusti

Presidente Commissione UNI "Tecnologie biomediche e diagnostiche"
Amministratore Delegato TESI Srl
Tecnologia & Sicurezza



La medicina del futuro è compatibile con le norme tecniche armonizzate?

Come conciliare l'innovazione tecnologica con lo stato dell'arte rappresentato nelle norme tecniche? Il settore dei dispositivi medici e più in generale della medicina è in forte sviluppo e questo anche grazie all'uso massiccio dell'informatica, dell'elettronica e di nuove discipline e scienze, quali ad esempio la robotica, le nanotecnologie e le biotecnologie. Questa accelerazione influenza varie pratiche e attività in uso, come per esempio le diagnosi, in quanto la digitalizzazione delle informazioni e l'uso di internet offrono un potenziale di elaborazione enorme nella definizione di possibili soluzioni, rendendole disponibili ai medici per il loro lavoro in tempi ridotti.

Allo stesso tempo anche il rapporto paziente - medico si sta modificando e le strutture tradizionali di medicina stanno a loro volta cambiando radicalmente: l'apparizione della telemedicina in sanità, ad esempio, ha rivoluzionato la modalità per un medico di effettuare la diagnosi su un paziente che non è fisicamente nello stesso posto del medico, attraverso la trasmissione a distanza di dati rilevati da strumenti diagnostici.

L'introduzione delle stampanti 3D offre l'opportunità di realizzare "parti" utili/fondamentali per il corpo umano (denti, protesi, cuore artificiale in polimero ecc.) e potrebbero contribuire a supportare la medicina rigenerativa, la chirurgia sostitutiva e protesica, oppure essere di grande aiuto nella pianificazione delle operazioni mediante la stampa 3D di impianti ad-hoc in tempo reale durante un intervento chirurgico.

Numerosi sono gli esempi, come quelli descritti, di come l'innovazione tecnologica stia rivoluzionando il settore medico negli ultimi anni. E la normativa tecnica? Segue lo stesso passo?

Nel settore dei dispositivi medici le norme tecniche armonizzate hanno sempre rappresentato uno strumento di eccellenza nella valutazione della conformità dei dispositivi ai requisiti delle direttive europee di settore. In particolare norme trasversali quali la UNI CEI EN ISO 14971 sulla gestione dei rischi dei dispositivi medici o la UNI EN ISO 13485 sui sistemi qualità per i dispositivi medici hanno costituito le fondamenta per approcciare la rispondenza ai requisiti essenziali obbligatori fissati dalla legislazione. Il settore ha avuto enormi benefici dalla normazione tecnica e le "EN" hanno indubbiamente favorito l'accesso al mercato, aumentando anche la "credibilità" dei dispositivi in termini di sicurezza e prestazioni promesse. Tuttavia nel 2010 queste certezze hanno cominciato



a dare segni di debolezza ed alcune norme EN sono state messe in discussione proprio dalla Commissione Europea. Due sono le principali critiche avanzate alle norme armonizzate: una riguarda il contenuto dell'Appendice ZA, relativo alla corrispondenza tra i requisiti essenziali applicabili della direttiva dispositivi medici e i punti citati della norma che il normatore ha definito per "interpretare" tali requisiti, offrendo una soluzione tecnica; l'altra si riferisce ai riferimenti normativi indicati nel punto 2 delle norme, e che in genere sono citati senza indicare l'anno di pubblicazione, rendendo pertanto meno preciso lo "stato dell'arte" a cui ci si riferisce quando si applica la norma EN. Come conseguenza la Commissione Europea ha iniziato a contestare 11 norme EN importanti per il settore e successivamente un'ampia proporzione di nuove norme candidate ad essere armonizzate sono state respinte e ad oggi non risultano ancora citate nella Gazzetta Ufficiale dell'UE.

Questa situazione di incertezza ha iniziato ad allarmare il settore, in quanto le norme costituiscono lo strumento principale per approcciare la rispondenza ai requisiti essenziali obbligatori delle tre direttive di riferimento (93/42/CEE, 98/79/CE, 90/385/CEE). Considerata la serietà del problema il settore ha cominciato a riflettere su come trovare un rimedio, perché rinunciare alle norme significa cancellare un beneficio significativo, consolidatosi negli ultimi 15-20 anni.

Numerosi incontri a tutti i livelli sono stati organizzati con la Commissione Europea e come conseguenza sono state faticosamente accettate delle modifiche alle Appendici Z delle norme armonizzate, in particolare:

- è stata introdotta una nota esplicativa che richiama l'attenzione sul fatto che la politica del fabbricante nel determinare il rischio accettabile del dispositivo medico deve essere in linea ai requisiti essenziali 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 11 e 12 della Direttiva (e ciò potrebbe influire sulla ISO 14971 "Gestione dei rischi");
- è stato chiarito che, nel caso i requisiti essenziali non comparissero nella tabella di corrispondenza, la norma automaticamente non li copre, ma restano tuttavia applicabili al dispositivo in questione e pertanto devono essere coperti dal fabbricante con altre modalità;
- è stato deciso di aggiungere una appendice informativa ZZ a tutte le future norme EN di derivazione ISO che conterrà una tabella di corrispondenza per i riferimenti normativi citati nel punto 2 di tale norma: nella tabella saranno indicate le corrispondenti norme europee, ciascuna con l'anno di pubblicazione dell'edizione valida in Europa.

La Commissione Europea ha inoltre richiesto che tali riferimenti normativi siano aggiornati dai Comitati Tecnici ogni anno, per mantenere aggiornato lo stato dell'arte.

La comunità tecnica che segue i lavori di normazione europei e internazionali non ha accolto con favore questi cambiamenti, alcuni dei quali ritenuti senza un reale valore aggiunto. Ma la preoccupazione maggiore riguarda la "stabilità" del documento tecnico a cui il fabbricante si riferisce quando deve attuare le sue scelte nella fase della valutazione della conformità ai requisiti delle direttive. Se vengono introdotti dei meccanismi che permettono di introdurre dei cambiamenti nelle norme in tempi troppo brevi (verifica e aggiornamento dei riferimenti normativi ogni anno), si correrebbe il rischio di compromettere il concetto di "stato dell'arte". Tuttavia l'aggiornamento delle norme tecniche e quindi l'introduzione di nuove soluzioni e miglioramenti è l'aspetto chiave che ne garantisce il suo successo, in termini di credibilità alle soluzioni aggiornate che la norma propone, di sicurezza, di performance e quindi di conformità ai requisiti obbligatori della legislazione europea. Il settore dei dispositivi medici è un mercato consolidato ma con l'accelerazione delle tecnologie applicate alla medicina è molto probabile che anche la normativa tecnica, se vorrà mantenere la sua rilevanza, ridurrà i tempi di aggiornamento da una edizione all'altra, nel tentativo di allineare l'innovazione allo stato dell'arte generalmente riconosciuto. Pertanto le norme armonizzate potranno mantenere il loro valore e la loro rilevanza se riusciranno a mantenere aggiornato lo "stato dell'arte" che devono rappresentare.

Gian Luca Salerio

Responsabile Area Normazione UNI



La diagnostica in vitro è la chiave per entrare nell'era della medicina personalizzata

I risultati prodotti dai laboratori clinici forniscono valori relativi ad un individuo insieme al valore relativo all'analisi degli intervalli di riferimento relativi ad una popolazione "sana", non prendendo in considerazione eventuali aspetti caratteristici del singolo individuo che potrebbero modificarne l'interpretazione.

L'utilizzo dei valori relativi a una popolazione di riferimento ha permesso, fino ad oggi, di garantire un'eccellente qualità del servizio sanitario offerto, ma sembra giunto il momento per un cambiamento del paradigma per l'interpretazione dei dati di laboratorio ponendo una maggiore attenzione anche ad altri aspetti caratteristici dell'individuo. Oltre ad altre caratteristiche individuali dei pazienti (ad esempio sesso, etnia, età, ...) siamo oggi in grado di affiancare ulteriori informazioni derivanti dall'analisi della genomica, proteomica, metabolomica, al fine di fornire diagnosi e trattamenti ottimali. Questo nuovo approccio viene identificato come "medicina personalizzata".

La Commissione dell'Unione Europea ha definito la medicina personalizzata come "un modello medico che utilizza il profilo molecolare di un soggetto per adottare la strategia terapeutica giusta per la persona giusta al momento giusto, e/o per determinare la predisposizione a malattie e/o per fornire una prevenzione tempestiva e mirata" (vedi il documento: "Use of '-omics' technologies in the development of personalised medicine. Brussels, 25.10.2013"). Il trasferimento al Servizio Sanitario di questo nuovo approccio scientifico in rapido sviluppo, permetterebbe di ottenere notevoli benefici per i pazienti, i medici e per il Sistema Sanitario stesso.

La medicina personalizzata si basa sulla realizzazione di percorsi terapeutici basati sulle caratteristiche del profilo molecolare del paziente. L'approccio innovativo fornito dalla medicina personalizzata comporta un incremento rilevante di test di laboratorio innovativi con conseguente incremento del volume di dati da raccogliere, analizzare e tradurre in informazioni che dovranno servire come guida per le decisioni cliniche. Questo implica un sostanziale investimento iniziale per la strumentazione, per l'istruzione e per la formazione del personale di laboratorio con conseguenti cambiamenti strutturali. Il raggiungimento di questo obiettivo è possibile, non soltanto con rilevanti cambiamenti nella struttura e organizzazione della medicina di laboratorio, ma anche attraverso l'unione di numerose competenze e tecnologie e l'organizzazione di una collaborazione costruttiva tra i diversi professionisti operanti nel sistema sanitario. Un ruolo chiave nella creazione di reti, che sono essenziali per lo sviluppo e il sostegno di questa nuovo approccio, è svolto dai responsabili di laboratorio che si pongono tra le attività di ricerca e le applicazioni cliniche e dovrebbero essere considerati come punto di riferimento per l'integrazione di competenze diverse e lo sviluppo di soluzioni comuni e condivise.

La medicina personalizzata presenta molte opportunità per il trattamento di pazienti, ma per la sua attuazione sono state identificate importanti criticità.

Una di queste è rappresentata dal trasferimento dei risultati della ricerca di base nella clinica, in altre parole "dal laboratorio al letto del paziente" (*"from the bench to the bedside"*). I test diagnostici (*"companion diagnostics"*) rappresentano ad oggi i primi strumenti della medicina personalizzata, ma c'è una mancanza di regolamentazione in questo settore anche se molte iniziative sono in atto al fine di armonizzare l'attuale normativa sui requisiti dei



test per la diagnostica molecolare sia in Europa che negli Stati Uniti.

In questo panorama, uno dei punti di maggiore criticità per la qualità dei test diagnostici molecolari è la definizione di norme tecniche per la fase pre-analitica. Infatti studi recenti hanno rivelato che i profili molecolari di RNA, DNA o proteine nei campioni biologici di sangue o tessuto, possono cambiare dopo il prelievo durante il trasporto e successiva conservazione prima dell'analisi. In assenza di norme tecniche per la corretta esecuzione della fase pre-analitica, i risultati dei test clinici risulterebbero inaffidabili o addirittura errati. Si è quindi resa necessaria la definizione di norme tecniche e lo sviluppo di nuove tecnologie capaci di eliminare l'errore nelle fasi pre-analitiche per questa area della diagnostica in vitro.

E' per questo motivo che le organizzazioni come ISO, CEN e UNI, hanno attivato Commissioni e gruppi di lavoro su questo tema. UNI partecipa attivamente all'elaborazione delle norme più rilevanti in questo importante settore, seguendo i lavori di diversi





gruppi di lavoro internazionali attraverso la mia partecipazione, sia all'interno dell'ISO/TC 212 WG 4 "Microbiology and molecular diagnostics" che a all'interno del CEN/TC 140 "Dispositivi medico-diagnostici in vitro". Nello specifico seguo come *Project Leader* i progetti di norma: ISO/NP 20091 "Esami molecolari per diagnostici in vitro - Specifiche per i processi di pre-esame del sangue - analisi del DNA libero Circolante" e ISO/NP 20185 "Esami molecolari per diagnostici in vitro - Specifiche per i processi di pre - esame del sangue - Analisi del DNA genomico". Le attività del comitato tecnico europeo sono lo sviluppo di specifiche tecniche per la fase pre-analitica per sangue, plasma e campioni di tessuto per i metodi molecolari.

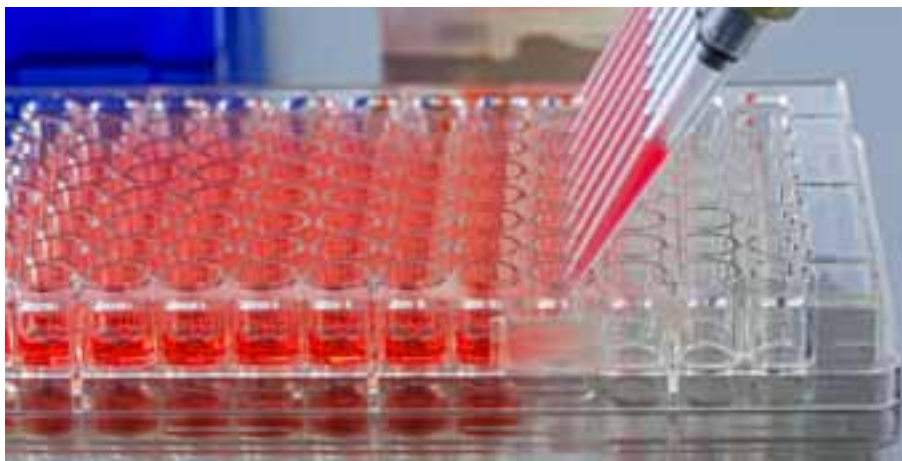
Un ruolo chiave per l'attuazione della medicina personalizzata è svolta dalla medicina di laboratorio, ma non è chiaro se questa prospettiva sia condivisa dai professionisti di medicina di laboratorio e "se e come" alcune attività, volte a tal fine, siano state già programmate a livello locale o nazionale. Al fine di verificare se la medicina di laboratorio è in grado di gestire e coordinare i nuovi strumenti diagnostici, se possiede le competenze necessarie per rendere attuabile l'approccio di medicina personalizzata, e se sono a conoscenza dello "stato

dell'arte" sul concetto di medicina personalizzata ed il ruolo svolto dalla medicina di laboratorio in europa, il gruppo di lavoro congiunto "medicina personalizzata di laboratorio" (*"Personalized Laboratory Medicine"*) delle società EFLM (Federazione Europea di Chimica Clinica e Medicina di Laboratorio) e ESPT (Società Europea di Farmacogenomica e Terapia Personalizzata) ha condotto il questionario "La medicina di laboratorio è pronta per l'era della medicina personalizzata?"

Le risposte dei professionisti medicina di laboratorio partecipanti al questionario indicano chiaramente la loro consapevolezza che la medicina personalizzata può rappresentare un nuovo e promettente modello per il mantenimento della salute della popolazione, tuttavia, ritengono che per poter attuare questo approccio con successo, è necessario il miglioramento della cooperazione e la collaborazione tra i professionisti di diverse discipline (ad esempio anatomia patologica, farmacologia clinica, genetica clinica) al fine di integrare le informazioni e le conoscenze per un'efficace ed effettiva realizzazione della medicina personalizzata. I partecipanti sono consapevoli che medicina di laboratorio dovrebbe svolgere un ruolo fondamentale per sostenere l'attuazione di medicina personalizzata, ma ritengono

che l'attuale organizzazione della medicina di laboratorio abbia necessità di miglioramenti e nuove acquisizioni quali: 1. Nuove strutture/strumentazioni tecnologiche per l'analisi delle "omiche"; 2. Formazione e aggiornamento del personale sulle nuove metodologie e 3. Integrazione nel Laboratorio di nuove competenze per l'interpretazione dei dati e la consulenza. Questa indagine suggerisce un piano strategico che dovrebbe essere considerato sia da chi fornisce assistenza sanitaria sia dalle società scientifiche di Medicina di Laboratorio. I partecipanti suggeriscono che la fattibilità dell'approccio di Medicina Personalizzata dovrebbe essere valutata prima in un numero limitato di centri (Università/Ospedali) in possesso di una vasta gamma di competenze e strutture "omiche" e di bioinformatica e che questi centri dovrebbero essere supportati per ottenere gli eventuali servizi tecnologici mancanti e una formazione adeguata.

I laboratori medici, tra cui, ad esempio, di clinica chimica, batteriologia, virologia, immunologia, farmacologia, anatomia patologica, citologia e medicina trasfusionale, si sono evoluti da tradizioni medico-scientifiche diverse, e spesso progrediscono in modo autonomo e indipendente l'uno dall'altro. L'avvento delle tecnologie d'informazione avanzate, l'automazione e le nuove metodologie di analisi conduce all'opportunità di attuare sinergie e consolidamento tra i diversi laboratori specialistici. Tuttavia, queste opportunità e sinergie sono raramente utilizzate nella loro totale potenzialità se non in grandi laboratori consociati. Purtroppo, i laboratori medici in ambienti accademici sono in ritardo in questo aspetto. Questo crea difficoltà nel liberare risorse economiche che possono essere utilizzate per introdurre o espandere sistemi "omici" volti alle misurazioni, tecnologie d'informazione e alla loro integrazione per una conoscenza corretta e globale del dato. Gli ambienti accademici rappresentano, infatti, in luogo più adatto affinché possa attuarsi lo sviluppo delle conoscenze e dei metodi diagnostici basati su metodiche "omiche".





Conclusioni

Lo sviluppo della medicina personalizzata attraverso l'uso di tecnologie "omiche" offre nuove opportunità per il trattamento di pazienti nell'Unione Europea. Questo approccio ha il potenziale di rendere gli operatori sanitari in grado di offrire un trattamento più mirato, evitare errori medici e ridurre le reazioni avverse ai medicinali. Inoltre, questo approccio si adatta alla nuova strategia di stratificazione, basata su biomarcatori, necessaria per il controllo dei trattamenti in farmacogenomica e per una più appropriata definizione dei valori di riferimento influenzati dalla variabilità biologica (età, sesso, tabacco, ...) e altri fattori di vita (tabacco, alimentazione, ...). Inoltre, è necessaria la comparabilità e/o l'unificazione dei valori di riferimento dettata dalla "mobilità" dei pazienti e dalla necessità di condividere informazioni fra le varie unità operanti nel sistema sanitario e dalla globalizzazione dei mercati correlati con le attività di laboratorio.

Le risposte al questionario hanno sottolineato che la medicina di laboratorio è in grado di svolgere un ruolo chiave nello sviluppo della medicina personalizzata. Tuttavia, alcuni miglioramenti dovrebbero essere attuati nella gestione del laboratorio dovuto all'aumento dell'utilizzo di tecnologie "-omiche" e dei loro risultati.

In particolare, le nuove piattaforme per l'analisi dei dati dovrebbero essere potenziate e la collaborazione

tra le diverse competenze nelle differenti discipline della medicina dovrebbero essere armonizzate sotto il coordinamento delle società scientifiche europee come EFLM e ESPT, al fine di dare "la risposta migliore per ogni paziente".

Al fine di soddisfare le nuove richieste proposte dalla medicina personalizzata, ai professionisti in medicina di laboratorio è chiesto di svolgere un ruolo chiave in questo settore, ma sono necessari cambiamenti rilevanti di cultura scientifica, formazione tecnica e di struttura organizzativa.

Il documento della Commissione dell'Unione Europea "L'utilizzo di tecnologie '-omiche' nello sviluppo della medicina personalizzata" afferma, infatti, che "medicina personalizzata non è una rivoluzione, ma un'evoluzione" e i professionisti della medicina di laboratorio sono coinvolti in prima persona per partecipare attivamente a questa evoluzione.

Mario Pazzagli

Membro ISO/TC 212 WG 4

Project Leader ISO/NP 20091 e ISO/NP 20185

Membro WG3 CEN/TC 140 "Dispositivi diagnostici medici in vitro"

Professore Ordinario di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica

Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche - Università di Firenze

La valutazione biologica dei dispositivi medici: sfide normative su metodi alternativi

Un dispositivo medico deve essere essenzialmente sicuro per i pazienti e gli utilizzatori per i quali è stato pensato e realizzato.

La sicurezza è un concetto molto esteso che coinvolge diverse caratteristiche del dispositivo; si parla di "biocompatibilità" quando la sicurezza è intesa come interazione positiva (assenza di effetti avversi) tra il corpo del paziente e il dispositivo medico.

L'approccio strategico, le metodologie applicate e infine le prove necessarie per comprovare la biocompatibilità prendono il nome di "valutazione biologica".

L'ISO (International Organization for Standardization) è attivo da molti anni nel promuovere la normazione in quest'ambito; la commissione tecnica (TC) sulla valutazione biologica e clinica dei dispositivi medici, l'ISO/TC 194 "Biological and clinical evaluation of medical devices", ha da poco festeggiato i ventisei anni di attività.

La principale serie di norme sviluppata dall'ISO/TC 194 è la serie ISO 10993 costituita da ventitré norme (inclusi supplementi, emendamenti e corrigenda); queste norme segnano il percorso per una completa valutazione biologica.

Al fine di considerare il maggior numero di tipologie di dispositivi medici, l'approccio, descritto dall'ISO 10993, alla determinazione degli effetti di un dispositivo su un tessuto, è di tipo generale; è comunque presente una classificazione basata sulla natura e la durata del contatto con il paziente. La gamma dei rischi biologici associati a un dispositivo è complessa e la classificazione dello stesso aiuta a valutare quali siano i rischi rilevanti per il dispositivo medico in esame. L'interazione dei tessuti biologici con i materiali costitutivi il dispositivo è parte integrante della progettazione: interazioni indesiderate di un materiale in un dispositivo possono essere, infatti, considerate desiderate per lo stesso materiale ma utilizzato in un altro dispositivo con diversa destinazione d'uso. La valutazione biologica deve quindi affrontare le modalità con le quali un materiale è destinato a interagire con i tessuti biologici.

Le prove di laboratorio utilizzate nella valutazione biologica spaziano dalla chimica alla meccanica





passando per la biologica. I test biologici si basano su metodi di prove appartenenti a diverse categorie: in vitro (semplicisticamente, in provetta), ex vivo (sperimentazioni effettuate su un tessuto vivente all'esterno dell'organismo) e in vivo (prove che coinvolgono un organismo vivente).

Le tre prove principali eseguite durante una valutazione biologica includono in prima istanza un test di citotossicità quindi un test d'irritazione o reattività e infine un test di sensibilizzazione allergica. Il test di citotossicità utilizza tecniche di colture cellulari per determinare la lisi delle cellule (morte cellulare), l'inibizione della crescita cellulare, la formazione di colonie e altri effetti sulle cellule causati da un dispositivo medico o dai suoi materiali costituenti (queste prove sono descritte dalla ISO 10993-5:2009 "Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 5: Prove per la citotossicità in vitro").

I test di irritazione sono utilizzati per stimare il potenziale irritante di un dispositivo, utilizzando un sito appropriato per l'applicazione l'applicazione (ad esempio, pelle, occhi o mucose) in un adeguato

modello sperimentale. I test devono essere adeguati alla via (pelle, occhi, mucose) e alla durata dell'esposizione o del contatto (queste prove sono descritte dalla ISO 10993-10 "Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 10: Prove di irritazione e sensibilizzazione cutanea").

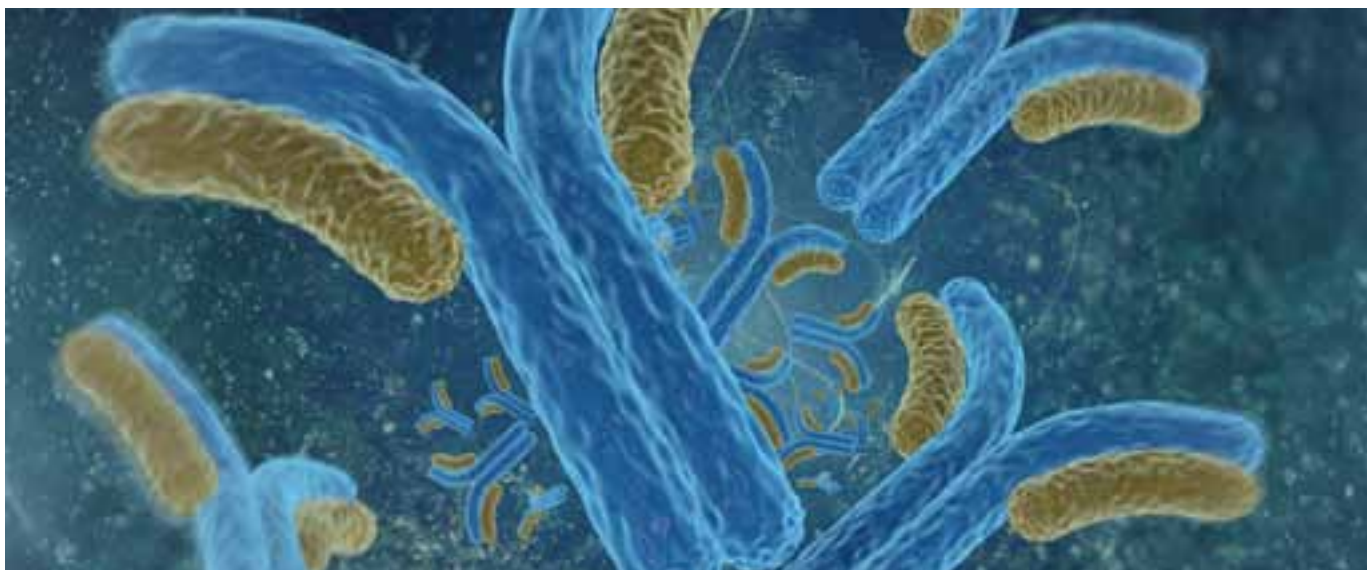
Le prove di sensibilizzazione allergica o ipersensibilità sono utilizzate per stimare il potenziale sensibilizzante. Questa tipologia di test è molto importante perché l'esposizione o il contatto anche con piccole quantità di sostanze sensibilizzanti potenzialmente rilasciabili dal dispositivo possono provocare reazioni allergiche o sensibilizzazione (anche queste prove sono descritte dalla ISO 10993-10). La sensibilizzazione è un fenomeno certamente più complesso rispetto a quello dell'irritazione, parimenti i test di sensibilizzazione sono più complessi rispetto a quelli d'irritazione.

Al momento, la sola valutazione degli effetti citotossici può essere eseguita completamente in vitro. Il gruppo di lavoro (WG) su irritazione e sensibilizzazione (ISO/TC 194/WG 8 "Irritation, sensitization") lavora

per una maggiore implementazione dei cosiddetti "metodi alternativi" per la determinazione degli effetti irritanti e sensibilizzanti di un dispositivo medico.

I "metodi alternativi" sono quelli che si prefiggono di sostituire la sperimentazione animale o ridurre il numero di animali richiesti e la sofferenza animale. Questo triplice processo è sintetizzato dalla cosiddetta regola delle "3R": "Replacement", "Reduction" e "Refinement" come espresse originariamente da W.M.S. Russell e R.L. Burch nel 1959.

"Replacement" vuol dire adottare alternative che sostituiscono completamente l'uso di animali sperimentali o utilizzare animali di minore complessità; "Reduction" ha un duplice significato: da un lato la riduzione del numero di animali usati per un esperimento, dall'altro la massimizzazione dei risultati con lo stesso numero di animali; "Refinement" significa una ricerca di procedure sperimentali atte a minimizzare la sofferenza e lo stress causato agli animali.





Un nuovo metodo scientifico prima di essere incluso e descritto in una norma deve essere convalidato. Il processo scientifico mediante il quale è stabilita l'affidabilità e la pertinenza di una procedura per uno scopo specifico prende quindi il nome di convalida.

Il gruppo di lavoro ISO/TC 194/WG 8 è al momento impegnato nella convalida di un metodo alternativo (basato sulla completa sostituzione - Replacement) per la valutazione degli effetti irritanti di un dispositivo medico.

Il test è progettato per prevedere e classificare il potenziale d'irritazione cutanea misurando l'effetto degli estratti di un dispositivo sulla vitalità di epidermide umana ricostruita (RHE).

Il modello sperimentale utilizzato durante la convalida è l'EpiDerm™; questo tessuto è costituito da normali cheratinociti epidermici di derivazione umana, che sono messi in coltura per formare un

modello multistrato altamente differenziato come nell'epidermide umana.

Gli estratti di un dispositivo sono applicati direttamente sui tessuti e posti a incubare a 37°C in atmosfera contenente 5% di CO₂ e umidità relativa del 95%. Dopo un adeguato tempo di contatto, la vitalità del tessuto è valutata mediante un test denominato MTT. La determinazione della vitalità cellulare è basata sull'attività di una deidrogenasi cellulare, misurata tramite la sua conversione in sali di formazano dall'MTT e quantificata dopo estrazione dal tessuto. L'ammontare del formazano prodotto è proporzionale al numero di cellule vitali presenti quindi alla vitalità dell'intero tessuto.

La riduzione percentuale della vitalità è usata per predire il potenziale d'irritazione e quindi classificare il dispositivo.

Al termine della convalida si avrà quindi a disposizione un metodo completamente in vitro per la

determinazione del potenziale irritante per la cute di un dispositivo medico.

L'obiettivo del WG è di includere questo metodo alternativo nella prossima edizione della ISO 10993-10. La valutazione della sensibilizzazione allergica mediante un metodo alternativo è già descritta nell'attuale versione di questa norma datata 2010. Il metodo LLNA (Local Lymph Node Assay) basandosi su uno dei primi eventi della sensibilizzazione allergica riduce il numero di animali utilizzati nella sperimentazione e raffina la valutazione degli effetti sensibilizzanti rispetto ai metodi tradizionali. Sebbene proposto nella norma, questo metodo è stato sviluppato per singole sostanze chimiche per cui il suo utilizzo nella valutazione di un dispositivo medico o dei suoi estratti richiede nuovi approfondimenti. Nel frattempo, nuovi metodi completamente in vitro sono stati convalidati per l'applicazione a singole sostanze chimiche; il "Direct Peptide Reactivity Assay" (DPRA) e il "ARE-Nrf2 Luciferase Test Method" (descritti rispettivamente delle due nuove linee guida pubblicate della Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico OECD 442C e OECD 442D) si basano sui primissimi eventi della sensibilizzazione.

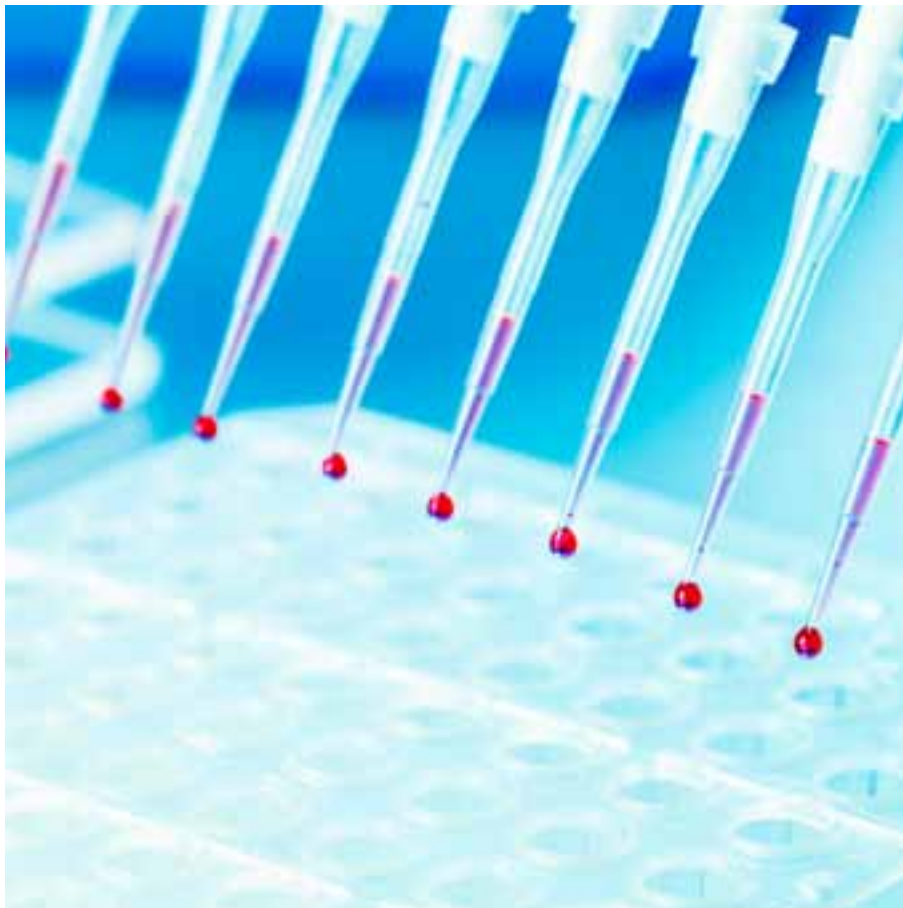
Le sfide nell'applicazione dei metodi alternativi applicati alla valutazione biologica dei dispositivi medici sono molteplici e stimolanti. La trasposizione di un metodo alternativo pensato per una singola sostanza chimica ad un dispositivo medico richiede notevoli sforzi di messa a punto e convalida.

Il comitato tecnico ISO/TC 194 è da sempre impegnato nell'applicazione della regola "3R" alla valutazione dei dispositivi medici. La prova e il frutto di questo costante impegno è la norma ISO 10993-2 relativa ai requisiti per il benessere animale. La norma "ISO 10993-2:2006 Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 2: Requisiti per la protezione degli animali" è in fase di revisione periodica e nella nuova edizione verranno sicuramente dati nuovi stimoli all'utilizzo di metodi alternativi scientificamente validati per dimostrare la biocompatibilità di un dispositivo medico.

Paolo Pescio

Presidente SC 1 Dispositivi medici non attivi, dispositivi di trasfusione, valutazione biologica UNI/CT044

Medical Device Manager Eurofins



I nanomateriali nel settore biomedicale: sfide per una "regolamentazione sostenibile"

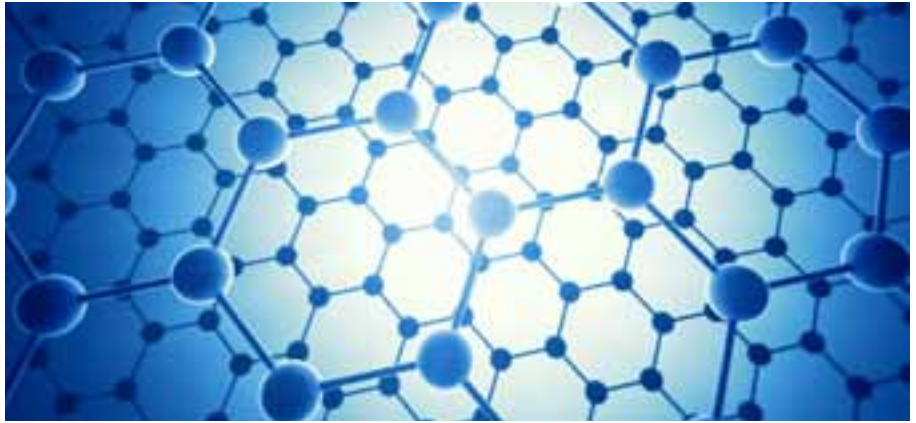
L'avanzamento tecnologico, negli ultimi 25 anni, ha portato l'industria a sviluppare strumenti in grado di vedere e manipolare la materia su una scala dimensionale sempre più piccola. Oggi siamo in grado di intervenire su strutture di cui fino a qualche decennio fa si poteva solo postulare, o avere evidenza indiretta della loro esistenza: parliamo di oggetti e strutture che ricadono nell'ambito del miliardesimo di metro, ovvero di nanostrutture o nanomateriali.

Per avere un'idea di quanto piccolo sia un oggetto che ricade in questa scala di misura, basti pensare che il diametro del DNA umano misura circa 2 nanometri (nm), e che un virus ha grandezze 100 volte maggiori di 1nm (Figura 1).

Le scoperte e gli strumenti che hanno permesso di estendere la capacità di visione e manipolazione degli oggetti fino alla nanoscala hanno dato impulso allo sviluppo di un settore multidisciplinare: la nanoscienza. Attraverso tali strumenti è finalmente possibile esplorare e comprendere importanti fenomeni che hanno luogo a livello subcellulare.

Le sfide poste dalla nanoscienza hanno portato diversi settori, quali l'ingegneria, la chimica e la medicina, a rispondere con iniziative e progettualità estremamente visionarie e rivoluzionarie, a cui si sono contrapposti approcci più graduali e conservativi, visti i numerosi interrogativi che ci si sta ponendo soprattutto per quanto riguarda il potenziale impatto dei nanomateriali in particolare sull'ambiente in cui viviamo e sulla salute della popolazione.

Le applicazioni su "nanoscala" hanno ricadute in molteplici settori quali nell'industria aerospaziale (ad esempio realizzazione di materiali ultraleggeri e resistenti), trasporti (lubrificanti, pneumatici), nell'agroalimentare (conservazione alimenti), nel settore energetico (celle fotovoltaiche più performanti), ambiente (trattamento acque), cosmetica (filtri protezione solare), *information and communication*



technology (semiconduttori), tessile (indumenti protettivi, capi idrorepellenti, autopulenti ecc.). In questo contesto il settore medicale ha fornito sicuramente uno stimolo fondamentale allo sviluppo di nanomateriali. Oggigiorno i principali nanomateriali già impiegati in applicazioni medicali appartengono alla famiglia dei materiali inorganici non metallici, per esempio diossido di titanio, nanotubi in carbonio, nanoparticelle metalliche d'oro e d'argento e polimeri organici. Questi prodotti generano un mercato stimato intorno ai 20 miliardi di euro (Fonte: SRI consulting) in consistente crescita.

Le prospettive di ricerca e sviluppo dei nanomateriali in ambito medico aprono delle frontiere estremamente interessanti, sia per le potenziali applicazioni che si renderanno disponibili in ambito diagnostico, sia per le nuove possibilità terapeutiche di cui potranno beneficiare i pazienti in un futuro non troppo lontano. Già sono disponibili sul mercato strumenti e tessuti tecnici per la sala operatoria dotati di un rivestimento di nanoparticelle d'argento ad azione antimicrobica, così come integratori e farmaci la cui biodisponibilità è aumentata attraverso incapsulamento liposomico e nanoemulsioni, impianti con rivestimento nanoparticellare in grado di migliorare la biocompatibilità e l'osteointegrazione per citare alcuni esempi. Applicazioni di frontiera sulle quali vengono fatti ingenti investimenti sono le applicazioni "teranostiche", ovvero quelle soluzioni che uniscono la terapia alla

diagnostica, quali ad esempio nanoparticelle magnetiche usate come agenti di contrasto nella risonanza e la cura precoce dei tumori: l'individuazione ed eliminazione di singole cellule tumorale rappresenta una prospettiva teranostica che avrà ricadute anche nel trattamento di altre patologie.

L'utilizzo di nanomateriali, come facilmente intuibile, è molto promettente per le molteplici applicazioni che offrono, non solo nel settore dei dispositivi medici (e finora abbiamo visto soltanto la punta dell'iceberg). Questa grande potenzialità, tuttavia, non è scevra da rischi che in qualche modo possono limitarne la diffusione: il maggiore rischio legato a questi prodotti è proprio dovuto alla loro natura "nano". Da una parte infatti si pone il problema legato ai potenziali rischi conseguenti all'interazione della nanoparticella con il materiale cellulare con cui viene a contatto che può portare a risposta infiammatoria e genotossicità, dall'altra c'è la difficoltà, per i fabbricanti di prodotti contenenti nanomateriali, di condurre adeguati test di sicurezza per tracciare il profilo di rischio biologico del proprio prodotto.

La conduzione di opportuni test per valutare il grado di rischio di un nanomateriale è estremamente importante se si considerano le possibili esposizioni a tali prodotti non solo in ambito clinico, ma anche in ambito manifatturiero e il loro successivo smaltimento nell'ambiente.

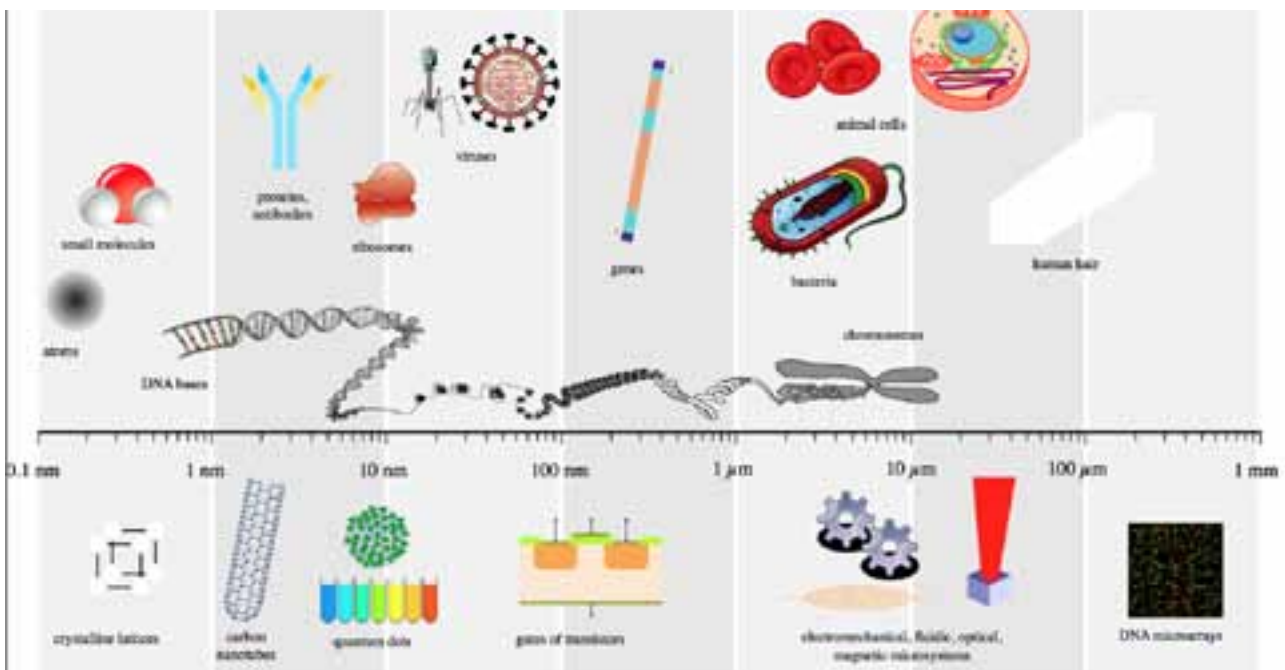


Figura 1 - Esempi monostrutture e monomateriali



I potenziali effetti tossici dei nanomateriali non possono essere tuttavia ascrivibili in generale alla loro dimensione, ma devono essere indagati caso per caso in quanto dipendono dalla natura chimica del particolare materiale, dalla distribuzione delle particelle, dalla loro forma, dalla superficie di contatto, come sottolineato da un'analisi sui rischi legati all'utilizzo di nanomateriali effettuata dallo *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks* (SCENIHR) il 19 gennaio 2009.

Nell'ottica di garantire la sicurezza della popolazione e dell'ambiente, e allo stesso tempo permettere all'industria di sviluppare strumenti sempre più all'avanguardia e performanti, da alcuni anni le autorità regolatorie, l'industria e le comunità scientifiche stanno lavorando per normare il settore dei nanomateriali e disciplinarne l'impiego nei vari settori industriali. In particolare, per quanto riguarda il settore dei dispositivi medici, dal 2012 all'interno del Comitato Tecnico ISO/TC 194 "Valutazione biologica dei dispositivi medici" che si occupa di normare la valutazione biologica dei dispositivi medici, è stato costituito un gruppo di lavoro che sta sviluppando una guida per la conduzione di una specifica valutazione biologica per quei prodotti che incorporano nanomateriali. Questo documento servirà come primo punto di riferimento per i fabbricanti di dispositivi medici contenenti nanomateriali e sarà un contributo all'introduzione sul mercato di prodotti in grado di garantire una maggiore sicurezza rispetto al passato.

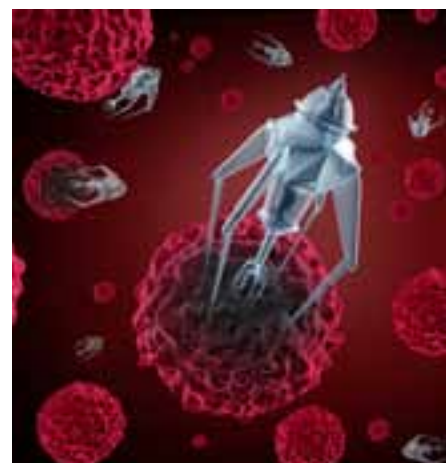
Le nanotecnologie hanno una evoluzione rapida e per certi versi imprevedibile: gli scenari che si stanno aprendo promettono applicazioni rivoluzionarie nei maggiori settori industriali, in particolare nel settore medico. L'impiego di nanomateriali per lo sviluppo di applicazioni diagnostiche e terapeutiche può offrire strumenti innovativi in grado di effettuare diagnosi precoci e trattare più efficacemente certe gravi patologie, migliorando lo stato di salute e benessere generale della popolazione. Sarà

fondamentale in questo senso supportare lo sviluppo di questi prodotti innovativi attraverso una regolamentazione che aiuti a garantire la sicurezza della popolazione e che, nello stesso tempo, non rappresenti un ostacolo al raggiungimento del mercato per le piccole e medie imprese che, come noto, rappresentano il 95% delle aziende presenti in Europa nel settore.

Enrico Perfler

Membro SC 1 UNI/CT 044

Membro ISO TC 194 biological evaluation of medical devices WG 17 "Nanomaterials"



Bioteologie: nuove risposte ai problemi esistenti e alle sfide future

Le "Bioteologie" sono un ampio spettro di attività che, come definite dall'OCSE, derivano dalla "applicazione della scienza e della tecnologia ad organismi nonché loro parti, prodotti e modelli della stessa, al fine di produrre conoscenza, beni e servizi." Le bioteologie hanno un ruolo rilevante nei processi produttivi migliorandone la qualità e la resa e hanno un peso rilevante nella produzione dei prodotti farmaceutici, chimici e agricoli, per un valore diretto stimato per il 2030 del 2,7% del PIL (Prodotto Interno Lordo) globale. Tra le principali aree di attività biotecnologiche sono da annoverare quelle legate a: DNA/RNA come la genomica, farmacogenomica; ingegneria molecolare per peptidi, farmaci, ormoni; colture cellulari e ingegneristica dei tessuti; tecniche di processo come la fermentazione con bioreattori e uso di enzimi; la bioinformatica e le nanobiotecnologie.

Le sfide dell'ISO/TC 276

L'ISO/TC 276 è un comitato orizzontale che si propone la standardizzazione dei processi nei vari settori delle bioteologie, coordinando il proprio lavoro con quello di altri comitati tecnici e organismi intenzionali per evitare conflitti, duplicazione, e/o disarmonie con tutte le attività che sono già normate come, per esempio, quelle afferenti al settore agricolo, alimentare e dei medicinali biotecnologici. Pertanto, la sfida principale è quella di una normazione armonica in quei settori che, pur facendo spesso riferimento ad una nutrita serie di linee guida e documenti di riferimento, mancano di un quadro organico normativo che copra tutti gli aspetti afferenti alla tematica. Questo è senz'altro il caso delle imprese *red biotech*, quelle che operano nel settore della salute umana, un ambito di alta complessità dovuta alla eterogeneità dei fattori che la influenzano. Per queste bioteologie sono rilevanti non solo i fattori di ordine tecnico e l'intrinseca variabilità detta, appunto "biologica",

ma spesso anche fattori sociali, etici, legali e di protezione dei dati personale.

La sfida del futuro è quella di valorizzare le potenzialità delle conoscenze e sostenerne la competitività. Gli incentivi all'innovazione e le politiche fiscali in favore della ricerca sono strumenti chiave per lo sviluppo di progetti e iniziative innovative, ma ancora più essenziale è garantire la competizione tecnico-economica su criteri qualitativi elevati e principi globalmente riconosciuti. Il metodo di lavoro scelto dal l'ISO/TC 276 è quello di lavorare a stretto contatto con gli altri comitati tecnici al fine di identificare le lacune ancora esistenti evitando duplicazioni e sovrapposizioni tra attività di normazione. Dal punto di vista regolamentare, il lavoro dell'ISO/TC 276 non dovrà inoltre confliggere con le vigenti leggi o i requisiti legislativi o essere disarmonico con le attuali norme volontarie.

Importanti ragioni economiche supportano l'esigenza di una normazione e armonizzazione dei processi biotecnologici. La bioeconomia è la sfida che l'Europa sta raccogliendo per affermare un nuovo modello di sviluppo sostenibile in grado di generare valore e occupazione e nessun processo produttivo risulta, finora, meno invasivo sull'ambiente di quello dei processi naturali dai quali originano le bioteologie. Un contributo sostanziale alla bioeconomia potrà derivare dall'applicazione delle bioteologie alla salute che, come emerge anche dai dati internazionali, è il settore trainante dell'intero comparto delle bioteologie.

Uno degli ambiti in cui ci si attende un impatto positivo del lavoro svolto dall'ISO/TC 276 è quello della comparabilità dei risultati e dei processi. Le conoscenze alla base delle bioteologie sono spesso frutto di conoscenze scaturite da vari settori che sinergizzano in forme innovative più efficienti di produzione. La comparabilità e la riproducibilità dei risultati della ricerca è alla base di tali sinergie. Sebbene sia stato fatto già un grande sforzo per massimizzare la comparabilità, e diminuire l'eterogeneità delle terminologie, la mancanza di standardizzazione impone cautela nel confronto tra attività biotecnologiche sviluppate nei diversi paesi in quanto i dati sono ottenuti da studi con



metodologie molto diverse. Fattori quali le differenze nella definizione di bioteologie, basso tasso di resa, e/o la estrapolazione alla popolazione globale dei risultati, sono a tutt'oggi fattori non standardizzati che incidono sulla comparabilità degli studi. L'ISO/TC 276 si confronterà anche con l'armonizzazione dei fattori etici e sociali che sono parte essenziale nel processo di sviluppo e applicazione specie nel *red biotech*. L'opinione pubblica ha in genere un'attitudine positiva verso la biotecnologia. I media ne evidenziano i benefici sulla salute pubblica, la protezione dell'ambiente, lo sviluppo sostenibile e il contributo alla creazione di posti di lavoro, ma esprimono anche preoccupazione per problemi di sicurezza e privacy. Dal lavoro dell'ISO/TC 276 devono scaturire risposte anche per questi aspetti.

L'organizzazione dell' ISO/TC 276

Il lavoro dell'ISO/TC 276 attualmente coinvolge 22 Stati partecipanti e 13 osservatori, in maggioranza situati nelle regioni sviluppate del mondo, ma c'è la consapevolezza delle esigenze delle regioni meno sviluppate e quindi l'ISO/TC 276 cerca di garantire una rappresentanza variegata degli enti membri. Il lavoro dell'ISO/TC 276 si svolge non solo in collegamento con numerosi comitati quali: ISO/TC 34 per i prodotti alimentari, ISO/TC 212 per i test dei laboratori clinici, ISO/TC 34/SC 16 sulle metodologie orizzontali per l'analisi molecolare dei biomarcatori, ISO/TC 48 sulla strumentazione di laboratorio, ISO/TC 61 per le plastiche, ISO/TC 147 sulla qualità dell'acqua, ISO/TC 150/SC 7 per i prodotti derivati da ingegnerizzazione di tessuti, ISO/TC 184 per i sistemi di automazione e integrazione, ISO/TC 194/SC 1 per la sicurezza dei prodotti tissutali, ISO/TC 215 sull'informatica per la salute, CASCO e REMCO, ma anche in collegamento con diverse organizzazioni internazionali e società scientifiche internazionali quali, ad esempio, l'International Conference on Harmonization, the Codex Alimentarius Commission, the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD).

L'ISO/TC 276 è organizzato in gruppi di lavoro (WG) che lavorano sui seguenti argomenti:

1. Termini e definizioni;
2. Biobanche e biorisorse;
3. Metodi analitici;
4. Bioprocessi (trasformazione di prodotti biotecnologici);
5. Elaborazione dati, compresi l'annotazione, l'analisi, la convalida, la comparabilità e l'integrazione;
6. Metrologia.





La priorità del WG1 non sarà la normazione, ma, piuttosto l'identificazione di linee guida e altri documenti pertinenti che definiscono criteri e procedure operative utilizzate e lavorerà per giungere ad una definizione univoca dei termini a partire dalle numerose definizioni internazionali oggi coesistenti.

Il WG2 è dedicato alle "Biobanche e risorse biologiche" che rappresenta il settore più strettamente connesso con la persona e la salute. I campioni biologici e il patrimonio dei dati ad essi associato sono materia essenziale per il progresso delle industrie alimentari, della salute umana e animale. Oggetto del pacchetto di norme internazionali elaborato dal WG2 includerà le biobanche, le collezioni di microrganismi, di campioni animali e vegetali per la ricerca, ma saranno escluse le biobanche di diagnosi clinica e terapeutica, così come settori già adeguatamente regolamentati, come l'agroalimentare.

E' prevedibile che i benefici derivanti dal lavoro dell'ISO/TC 276 coinvolgano tutti i settori produttivi, ma in campo sanitario l'impatto è stimato imponente. Per esempio, sulla medicina rigenerativa, il gruppo di studio sulla commercializzazione e l'industrializzazione giapponese per la Medicina Rigenerativa ha stimato che l'impatto sul mercato per il 2020 sarà circa di USD \$20B. Oggi, i prodotti farmaceutici destinati all'uomo sul mercato riconoscono come bersaglio il prodotto metabolico di circa 500 geni umani. Anche se non tutti i circa 30.000 geni codificanti proteine avrà prodotti bersaglio per lo sviluppo di farmaci, questo suggerisce che ci sia un enorme bacino non sfruttato di obiettivi genetici per l'intervento terapeutico. Anche le prospettive di sviluppo dei biomarcatori diagnostici e prognostici e per la medicina personalizzata sono ancorati alla

ricerca sulle biorisorse. Il mercato dello sviluppo e servizi nel settore dei biomarcatori è atteso in crescita con un *Compound Annual Growth Rate (CAGR)* stimato del 18,5% e del 22,2%, rispettivamente. Analogamente, la ricerca sugli agenti microbiologici è primaria per la protezione delle piante, la salute umana e animale, cibo biosicurezza e trasformazione dei prodotti alimentari. Tali potenzialità della R&D sulle biorisorse si potranno realizzare solo attraverso un accesso semplice a risorse biologiche di qualità che abbiano tutti i requisiti necessari per lo scopo a cui sono destinati e la cui qualità possa essere valutata con efficaci metodi di stima che siano internazionalmente riconosciuti. La disponibilità di una normazione internazionale per le biobanche stimolerà l'uso nel settore pubblico e privato di campioni certificati per i sempre più numerosi progetti di ricerca e di sviluppo. Compito del WG 2 è proprio la definizione di un approccio comune riconosciuto dei principi guida e delle procedure operative per garantire la qualità dei campioni. La portata va al di là delle procedure operative metodologiche e include questioni etiche e legislative e regolatorie, nonché le annotazioni di dati personali relativi ai campioni. Le attività legate alle biobanche sono state riconosciute prioritarie anche in ambito comunitario e *Biobanking and BioMolecular resource Research Infrastructure (BBMRI)* è recentemente divenuta un consorzio legale europeo (ERIC) la cui sostenibilità è garantita dai governi degli stati membri che sottoscrivono l'accordo. A livello nazionale, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è l'ente delegato per il Ministero della Salute e il MIUR della partecipazione italiana a BBMRI-ERIC e contribuisce come membro, ai lavori del WG2 dell'ISO/TC 276 per la definizione delle norme internazionali sulle biobanche e le biorisorse.

Il WG3 dell'ISO/TC 276 ha lo scopo di sviluppare una normativa per misure e analisi accurate, riproducibili e affidabili a sostegno delle biotecnologie e svilupperà un pacchetto di norme internazionali per la verifica di molecole e le entità biologicamente rilevanti, tra cui gli acidi nucleici, proteine e cellule. E' previsto anche lo sviluppo di norme orizzontali e/o, in qualche caso, verticali e per settori industriali specifici.

Il WG4 si occupa dei processi di trasformazione di prodotti biotecnologici e ha attualmente identificato quattro grandi aree: 1) componente di controllo dei materiali, 2) i processi per bioreattore, 3) la raccolta, la separazione, la purificazione e la formulazione, e 4) la gestione, il trasporto e lo stoccaggio. Il lavoro è incentrato sui processi di trasformazione e non sugli usi finali. Lo scopo è sviluppare norme e linee guida internazionali per dare fiducia ai fornitori durante le fasi di sviluppo e agli utenti quando i prodotti sono immessi sul mercato o in una catena di fornitura.

Nell'insieme l'ISO/TC 276 sta operando un lavoro di armonizzazione di ciò che è stato provato e ha superato la prova del tempo e svilupperà nuove norme laddove ce ne sia la necessità in modo che le parti interessate nei settori applicativi specifici abbiano gli strumenti di normazione necessari per sostenere l'introduzione e l'uso delle biotecnologie in nuove applicazioni e mercati.



Elena Bravo

Membro SC 1 UNI/CT 044

Membro dell'ISO TC276/ WG2 "Biobanks and Bioresources"

Istituto Superiore di Sanità, Roma



Nuove tecnologie nel dentale: la rivoluzione digitale

In ambito odontotecnico e odontoiatrico, così come in molti altri settori, stiamo vivendo la rivoluzione digitale. Le nuove tecnologie digitali che si stanno affermando negli ultimi anni stanno profondamente modificando il settore dentale, andando incontro ad esigenze economiche, di spazi e di tutela della salute (si pensi all'esigenza di minore esposizione ai raggi X). I metalli in ambito odontotecnico e odontoiatrico sono impiegati molto meno se non quasi spariti. Il metal free impazza, le strutture estetiche o con materiali alternativi, fresati o pressati, sono sempre più all'ordine del giorno.

La concorrenza globale sta investendo tutti i settori e anche nel dentale i punti di forza e di competitività sui quali le imprese tradizionali basavano il proprio successo e alzavano barriere vengono rapidamente erosi. Per questo, in un contesto di così rapidi e profondi cambiamenti, le aziende devono mettere in discussione le proprie strategie cercando di sviluppare e promuovere nuovi vantaggi e opportunità per i propri clienti.

Anche nel dentale le innovazioni tecnologiche e i progressi della ricerca stanno permettendo l'introduzione di tecniche sempre più sofisticate che stanno rivoluzionando alcune metodiche diagnostiche, terapeutiche e di produzione protesica. Tra questi l'ingresso della Radiografia 3D, i nuovi sistemi di chirurgia guidata, l'implantologia a carico immediato, la rigenerazione ossea e lo straordinario sviluppo del CAD-CAM.

Per quanto riguarda la professione odontoiatrica, il digitale è entrato negli studi con i sistemi radiologici panoramici (presenti in ormai oltre un quarto degli studi italiani) e, progressivamente, 3D, con la scansione intra-orale e le tecnologie CAD. Nel laboratorio odontotecnico, il CAD-CAM ha avuto una notevole crescita e un numero sempre maggiore di elementi protesici sono realizzati con queste nuove tecnologie, nonostante la situazione recessiva in atto abbia determinato una diminuzione delle produzioni protesiche complessive.

L'impatto delle nuove tecnologie lungo tutta la filiera è ormai evidente e ciò vale per tutti gli attori del settore: produttori, distributori, dentisti, odontotecnici e pazienti. Il caso esemplare è ancora il CAD-CAM, presente ormai da qualche anno e che ha cambiato le regole del sistema. Parte della produzione protesica passa direttamente allo studio dentistico, le aziende da produttrici di materiali devono integrare la propria offerta con strutture già fresate, apparecchiature



e servizi integrati. I laboratori riscontrano una maggiore competizione da parte delle aziende o dei dentisti stessi e devono anch'essi adeguare la propria offerta e struttura di business.

Soprattutto per la professione odontotecnica, la rivoluzione digitale ha avuto l'effetto di capovolgere il concetto tradizionale di laboratorio odontotecnico. L'odontoiatria sta avanzando nell'era digitale molto più velocemente di quanto previsto dalla maggior parte di noi. Durante l'ultimo anno soltanto la produzione di corone digitali è cresciuta in modo esplosivo, principalmente dominata dalle ceramiche in Zirconia e vetro. La lavorazione digitale dei modelli è cresciuta rapidamente, poiché i migliori sistemi per impronte digitali, i nuovi software CAD e le tecnologie di produzione offrono soluzioni a costi inferiori con maggiore precisione ed efficienza. Sempre più modelli verranno creati direttamente dalle impronte digitali utilizzando il software CAD di progettazione del modello e i macchinari CAM di lavorazione dei modelli.

Queste tendenze avranno un'accelerazione nel futuro. Oggi, dopo il metodo sottrattivo CAD-CAM, infatti, arriva sul mercato il metodo della produzione additiva della stampa 3D. La tecnologia della stampa 3D, detta anche prototipazione rapida, è diffusa in tutti i settori produttivi e da qualche tempo presente anche nei laboratori odontotecnici.

La stampa 3D si nutre di materie prime, anche riciclate (le plastiche per esempio) e non produce rifiuto (a parte il prodotto stesso) se non in una minima parte, riciclabile anch'esso.

Questa tecnologia è talmente dirompente da essere presente oggi anche a bordo della stazione spaziale per effettuare test e sviluppare nuove tecniche di

utilizzo. Le Università stanno effettuando ricerche, ormai quasi a conclusione, su materiali di nuova generazione, che in ambito sanitario devono rispettare alcuni requisiti minimi in termini di performance ma anche di biocompatibilità.

Le abilità richieste nei futuri laboratori, pertanto, non saranno solo quelle di natura tecnica e manuale: ad esse andranno affiancate competenze informatiche, di progettazione, disegno e stampa 3D. Si dovrà cioè sviluppare una nuova figura di operatore che integri competenze e capacità necessarie ad utilizzare al meglio queste nuove tecnologie in campo dentale. L'odontotecnico del futuro trascorrerà infatti più tempo al computer piuttosto che al tavolo da lavoro. Tuttavia, gli odontotecnici avranno ancora bisogno di tutte le loro abilità tecniche e artistiche, perché questi nuovi strumenti, per quanto intelligenti, dovranno essere sempre guidati da una mano umana e professionale per creare protesi ottimali dal punto di vista estetico e funzionale. Il software CAD è una cassetta degli strumenti che contiene un'ampia gamma di metodi per contribuire a migliorare qualità e flussi di lavoro. Inoltre, l'efficienza e la produttività che questa cassetta degli strumenti offre ai laboratori consentirà agli odontotecnici digitali più spazio per concentrarsi sulla fornitura di assistenza ai dentisti piuttosto che sulla sola produzione di protesi.

Oggi le principali innovazioni tecnologiche affermate ormai in campo odontotecnico e odontoiatrico a disposizione della professione e quindi del paziente sono, tra le altre:

Sistemi CAD/CAM: L'interesse per la tecnologia CAD-CAM (*computer assisted design/computer assisted manufacture*) è legato a motivi di carattere tecnico, quali per esempio la possibilità di lavorare materiali altrimenti non utilizzabili come la zirconia (ZR), e di tipo ergonomico/gestionale, come l'opportunità di un lavoro meno faticoso, più veloce, più delegabile e più remunerativo. La tecnologia CAD/CAM consente la fabbricazione di restauri dentali utilizzando tecnologie di fresatura computerizzate. Il suo fascino nasce anche dalla rapidità, propria dei sistemi digitali, che ne ha caratterizzato il progresso e che lascia immaginare sviluppi sempre più interessanti.

Tomografia computerizzata a fascio conico (*cone beam*): è la tomografia di ultima generazione che fornisce al dentista in poco tempo un'immagine in 3D dell'anatomia orale o maxillofaciale del paziente.



E' funzionale alla creazione delle guide chirurgiche utilizzate dagli odontoiatri e parodontisti per posizionare gli impianti dentali. Queste tecniche pre-chirurgiche consentono un inserimento più facile e sicuro dell'impianto garantendo il buon esito del trattamento.

Diagnodent: si tratta di una sonda laser utilizzata per la diagnosi precoce delle carie.

La tecnologia di fluorescenza consente di riconoscere anche la carie in stadio precoce e la carie nascosta, che gli strumenti tradizionali non sono in grado di identificare. Questo strumento consente di ottenere reperti precisi evitando l'esposizione ai raggi X.

Radiografia digitale: la diagnostica per immagini digitale si sta affermando progressivamente sia negli studi dentistici privati, sia negli ambienti accademici, per formare i professionisti del settore dentale. La diagnostica per immagini digitale limita l'esposizione alle radiazioni del paziente e permette di acquisire, visualizzare e archiviare le immagini rapidamente e in modo pratico, eliminando il trattamento nella camera oscura che provoca molti errori a causa della pellicola.

Camera intra-orale: si tratta di un dispositivo ottico ad uso odontoiatrico, che consente all'odontoiatra di riprendere mediante fotografie o filmati l'interno della cavità orale e di visualizzarlo su un monitor esterno, permettendone anche la storicizzazione. Le immagini possono essere ingrandite fino a 40-60 volte rispetto all'originale e questo aiuta il professionista a migliorare le diagnosi quando utilizzate unitamente a tecniche diagnostiche quali le radiografie. Hanno inoltre una notevole utilità per il dentista nel rapporto con il paziente: le immagini intraorali agevolano la spiegazione al paziente degli interventi da effettuare ottenendo al contempo pareri del paziente sulle diverse opzioni di trattamento.

Laser dentale: questo strumento ha consentito di ridurre al minimo l'invasività della terapia e dunque anche il disagio dei pazienti. Grazie all'utilizzo del laser andare dal dentista non fa più paura. I moderni laser dentali sono utilizzati per molte terapie, come il trattamento delle carie, delle gengive malate, dei denti sensibili, la chirurgia del tessuto molle e la devitalizzazione. In realtà il laser in odontoiatria esiste da oltre 10 anni, ma solamente oggi si riescono a produrre degli strumenti veramente efficaci che possano dunque produrre risultati soddisfacenti.

Scanner intraorale: è un dispositivo in grado di effettuare la scansione tridimensionale delle arcate dentarie generando un'impronta digitale, migliore, in termini di indicazioni, precisione e accuratezza, rispetto alla tradizionale impronta. Grazie ad un sofisticato sistema ottico, esso consente di ottenere l'impronta digitale di: monconi (dopo preparazione), per corone singole, ponti; arcate dentarie complete (per ortodonzia); abutment da scansione per il riposizionamento di impianti.

T-Scan: è una sofisticata analisi occlusale computerizzata applicabile a tutti i movimenti mandibolari il sistema visualizza i contatti occlusali, indicando però sia le relazioni di forza tra questi contatti, sia l'ordine di tempo con cui avvengono e il tempo durante il quale vengono mantenuti. L'hardware è costituito da un manipolo collegato tramite USB al computer.

Siringa per anestesia computerizzata: si tratta di uno strumento computerizzato che mediante un microprocessore controlla ed esegue automaticamente tutte le fasi: eliminazione dell'aria, aspirazione, quantità di anestetico, velocità di iniezione, pressione sempre costante e predeterminata.

Nell'anestesia tradizionale la maggior parte del dolore è dovuta alla velocità e pressione con cui

l'anestetico viene iniettato. A volte si è troppo veloci e non si riesce a dosare bene forza e pressione. Questo strumento controlla automaticamente tutto, sia la pressione che la velocità con cui si inietta l'anestetico che si diffonde più uniformemente e senza causare fastidio e/o dolore.

Come in tutti i settori, le nuove tecnologie sono in continua evoluzione ed è compito delle norme tecniche tracciare questa evoluzione fissandone i requisiti minimi di sicurezza e performance, rendendole adeguate ad un utilizzo in ambito sanitario.

Il Comitato Tecnico ISO di riferimento per il settore dentale è l'ISO/TC 106, uno dei più numerosi con i suoi oltre 300 esperti, che già dal 2005 ha costituito al suo interno un gruppo ad hoc per la validazione dei sistemi CAD/CAM. Oggi il gruppo si è allargato divenendo una SC (*Subcommittee 9*), suddiviso in altrettanti *working groups* che si occupano, tra le altre cose, di aspetti legati alla definizione della terminologia e all'interoperabilità dei sistemi.

A livello nazionale, il Gruppo di Lavoro 4 "Dispositivi Dentali" della Commissione UNI "Tecnologie Biomediche e Diagnostiche" riunisce al suo interno numerosi membri esperti, provenienti, oltre che dal mondo accademico e professionale, anche dall'industria e coordinati da UNIDI, l'Unione Nazionale delle Industrie Dentarie Italiane. UNIDI, sin dal 1969, anno della sua fondazione, rappresenta l'industria dentale italiana e ne supporta lo sviluppo, sia in termini economici che di ricerca e sviluppo, promuovendola all'estero e attraverso la sua vetrina più importante, Expodental.

Linda Sanin

Coordinatore UNI/CT 044 GL 4 "Dispositivi dentali"

Responsabile Ufficio Studi e Normative UNIDI



Le nuove sfide della ricerca clinica nel settore delle tecnologie biomediche

Le tecnologie biomediche rappresentano una eterogenea categoria di prodotti che spesso permettono il prolungamento della sopravvivenza, la riduzione della mortalità e dei sintomi, il miglioramento delle capacità funzionali e della qualità di vita del paziente. La terapia con dispositivi medici differisce in maniera importante dal trattamento farmacologico delle patologie e questa diversità necessitano di un approccio differenziato nella conduzione di uno studio clinico. Inoltre, ancora oggi l'iter che porta all'approvazione commerciale dei dispositivi è molto diverso tra Europa e Stati Uniti, con evidenti difficoltà nell'armonizzazione delle metodiche di ricerca e validazione clinica. In realtà, entrambi i sistemi regolatori sono stati criticati per diverse ragioni, tra cui il fatto di essere troppo stringenti. Limitare l'innovazione porta ad un inevitabile ritardo nell'accesso dei pazienti a terapie potenzialmente salvavita, ma allo stesso tempo è fondamentale per evitare l'introduzione di terapie a volte poco sicure o inefficaci. Tali questioni hanno portato a valutare la necessità di introdurre nuove riforme nel regolamento dei dispositivi medici.

Evoluzione globale delle norme

La sfida più grande che si presenta in questo momento è l'allineamento delle norme per la ricerca clinica non solo con straordinari avanzamenti tecnologici, ma anche con l'intensa attività di

aggiornamento svolta dalle diverse autorità Europee, Statunitensi e Asiatiche, che necessitano di una costante armonizzazione per permettere il confronto dei risultati clinici di qualsiasi nuova terapia. L'americana FDA (*Food and Drug Administration*) ha annunciato l'emissione di un nuovo regolamento riguardante la buona pratica clinica, in cui verranno integrati nuovi concetti come quello di "monitoraggio degli studi, basato sul rischio". In Europa, i progetti di regolamenti propongono di istituire un gruppo di coordinamento per i dispositivi medici composto da rappresentanti nazionali. Uno dei compiti proposti per questo gruppo è realizzare un secondo controllo delle valutazioni dei dispositivi ad alto rischio effettuate dagli organismi notificati prima dell'immissione sul mercato. La banca dati europea dei dispositivi medici esistente (Eudamed) si vedrà attribuire funzioni aggiuntive per quanto riguarda il sistema di identificazione dei dispositivi (UDI), la registrazione dei dispositivi e degli operatori economici, la sorveglianza e la vigilanza del mercato, i pertinenti certificati e le indagini cliniche. L'intento è anche quello di rendere pubbliche tutte le informazioni non riservate.

Al via una nuova revisione della ISO 14155

Per affrontare queste sfide, il gruppo di lavoro ISO TC 194/WG 4 "*Clinical investigations of medical devices in humans*" ha focalizzato alcuni punti chiave per la revisione della norma UNI EN ISO 14155:2012 "Indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani - Buona pratica clinica", una norma dedicata alla corretta progettazione,

esecuzione, e registrazione delle indagini cliniche condotte su pazienti per valutare la sicurezza o le prestazioni dei dispositivi medici. Si può dire quindi che tale norma indirizzi le aziende produttrici ad una strutturazione scientifica, etica e documentale delle indagini cliniche, il cui impatto va ben oltre l'ottenimento dell'approvazione commerciale per il prodotto.

Centralità del rischio nella valutazione clinica

Una valutazione accurata di rischi e benefici è essenziale per ogni strategia terapeutica, ma assolutamente cruciale per quei dispositivi impiantati nel paziente in maniera permanente. Secondo i principi della medicina basata sull'evidenza, i risultati della ricerca clinica sono pertanto alla base delle scelte terapeutiche del medico come anche delle decisioni di politica sanitaria, sempre tese a bilanciare gli investimenti nell'innovazione con la necessità di contenere i costi. Per queste ragioni, il gruppo di esperti che sta lavorando sulla revisione della norma ISO 14155, ha voluto introdurre un intero allegato che descrive le precise relazioni tra le valutazioni cliniche, l'analisi del rischio e la conduzione di studi clinici. L'applicazione di tali processi è presupposto per poter condurre una valutazione clinica nel pieno rispetto dei requisiti etici, scientifici e tecnologici e dimostrare la validità di nuovi approcci terapeutici confrontati con le alternative di cura già disponibili. Nell'evoluzione della norma ISO 14155, pertanto, il concetto di centralità del rischio clinico sarà uno degli elementi di maggiore impatto.



Figura 1 - Applicazione della norma per la gestione del rischio ISO 14971 ai trial con dispositivi medici

I principali cambiamenti

Rispetto alla versione 2012, la nuova revisione tratta di aspetti importanti quali ad esempio l'introduzione di un intero allegato che riguarda i doveri dei comitati etici nel valutare gli studi dei dispositivi medici, utile per uniformare le differenti procedure che rappresentano una importante barriera burocratica per l'esecuzione di ricerche multinazionali nonché una fonte di preoccupazione di alcune autorità regolatorie, che limita l'accettazione di dati provenienti da paesi esteri con diversi livelli di controllo. Il ruolo dello sperimentatore principale e dell'adeguatezza della struttura in cui si svolge lo studio viene enfatizzato ulteriormente, introducendo un processo di qualifica che è già in atto in alcuni paesi Europei, come la Germania e la Svizzera, dove la partecipazione dei medici alla ricerca è subordinata ad una certificazione che attesta la conoscenza e l'applicazione delle norme di buona pratica clinica, e deve essere autorizzata dal Comitato Etico. Tra le novità sostanziali, vi è la distinzione delle diverse tipologie degli studi svolti nella fase *premarket* o dopo l'approvazione al commercio.

La tipologia sperimentale considerata più valida per dimostrare l'efficacia di un farmaco o dispositivo è costituito dalla sperimentazione clinica controllata (*o RCT, randomized controlled trial*), ma questo tipo di studi presenta alcuni limiti quando applicato alla validazione di tecnologie biomediche. In particolare, il modello della randomizzazione non si presta a studiare alcuni interventi complessi, altamente variabili e per i quali l'interazione tra operatore e paziente ha un ruolo centrale. Inoltre la sperimentazione

randomizzata è proponibile solo per raffrontare interventi curativi laddove esistenti, e sotto precise condizioni di eticità. Non è possibile invece applicarlo allo studio di dispositivi ad alta innovazione, spesso destinati a pazienti privi di alternative terapeutiche, rendendo impossibile il confronto con un gruppo di controllo.

La nuova norma introduce nuovi concetti riguardanti il disegno dello studio più appropriato per diverse tipologie e fasi di vita del prodotto.

La privacy e la protezione della confidenzialità rappresentano un ulteriore aspetto di massima centralità, considerando anche che i sistemi elettronici sono divenuti lo strumento principale per la raccolta dei dati sensibili.

Per proteggere dall'utilizzo indiscriminato di strumenti computerizzati privi delle necessarie garanzie di sicurezza e qualità dei dati, la nuova norma ISO 14155 introduce requisiti di validazione che riguardano hardware, software, persone e processi, indispensabile per evitare abusi e alterazioni dei risultati clinici che compromettono la credibilità delle ricerche.

La nuova norma contiene molto più ampie indicazioni sui processi che guidano le indagini cliniche con dispositivi medici. Si fa un riferimento normativo alla norma UNI CEI EN ISO 14971, relativa all'applicazione della gestione dei rischi, e alla norma UNI CEI EN ISO 13485 per sistemi di qualità per i dispositivi medici, il che significa che queste due norme devono essere applicate in maniera integrata con la norma ISO 14155.

Non è stata ancora stabilita la data della pubblicazione della revisione delle norme ISO 14155, ma si prevede

che essa avverrà tra circa un anno, prima del rilascio delle nuove Direttive Europee. Tuttavia, in base a quanto accaduto con la versione del 2012, è possibile che non vi sarà un periodo di transizione dopo l'adozione formale, ovvero la norma potrebbe diventare immediatamente esecutiva al momento della pubblicazione.

Cosa cambia per il mondo clinico?

La tecnologia è in così rapida evoluzione che in alcuni casi possono essere sviluppati nuovi modelli dello stesso dispositivo prima ancora del termine degli studi sul modello base.

Spesso accade che nuovi modelli possono essere approvati attraverso un processo supplementare che, a seconda delle nuove caratteristiche, spesso non richiede ulteriori dati clinici.

Grazie all'evoluzione delle norme, efficacia e sicurezza dei dispositivi non potranno essere valutate attraverso un singolo tipo di studio clinico, ma soltanto la combinazione di diversi disegni di ricerca che si completano a vicenda può rappresentare al momento una valida alternativa.

I ricercatori, gli enti regolatori e gli sponsor industriali dovranno continuare a studiare metodi sempre più appropriati e aderenti alle norme nello sviluppo di innovazioni tecnologiche che impattano la salute della popolazione.

Monica Tocchi

Membro dell'ISO/TC 194/WG 4 "Clinical investigations of medical devices in humans"

Membro SC 1 UNI/CT 044



Validazione dei sistemi computerizzati nella Ricerca Clinica.

- Processo che dimostra che un sistema computerizzato è sviluppato e gestito in maniera controllata secondo le norme.
- Riguarda hardware, software, processi e persone.

• **Garantisce l'integrità dei dati.**

Figura 2 - Nuovi requisiti di qualità e sicurezza per i sistemi elettronici

Dispositivi cardiovascolari e innovazione: l'impatto sulle normative di riferimento

L'innovazione nel settore dei dispositivi cardiovascolari ha portato all'introduzione di valvole protesiche impiantate con tecniche a bassa invasività.

Nel caso della valvola aortica, una tipologia di valvole è costituita dalle TAVI (dall'acronimo inglese *Transcatheter Aortic Valve Implantation*).

La TAVI consente di intervenire sulla valvola aortica senza l'apertura del torace. Questa procedura poco invasiva è disponibile per i pazienti considerati a rischio elevato per la chirurgia a cuore aperto. La procedura TAVI è eseguita da un gruppo di chirurghi e cardiologi sotto guida radiologica ed ecocardiografica. Nella procedura TAVI, l'ingombro della valvola viene ridotto in modo da farla aderire attorno a un pallone o inserirla in un dispositivo di rilascio, inserita poi nel corpo del paziente attraverso un catetere e seguita nel percorso fino al cuore per l'impianto. Questa operazione può essere eseguita senza aprire il torace e senza utilizzare la circolazione extra-corporea del sangue. Il catetere può essere inserito attraverso l'arteria femorale (nell'inguine) o attraverso una piccola incisione nel torace in corrispondenza del cuore. Quando la valvola è posizionata all'interno della valvola aortica malata, il pallone viene gonfiato o il dispositivo di rilascio viene azionato e la valvola protesica si posiziona nella sede di impianto.

Le valvole TAVI sono costituite da uno stent metallico simile a quello utilizzato nelle coronarie per l'angioplastica sul quale viene fissata una protesi biologica analoga a quelle che vengono impiegate a cuore aperto.

La valvola nativa malata non viene asportata ma "schiacciata" e dilatata per consentire di allargare

l'orifizio e quindi sostituita nella funzione di valvola dalla protesi di adeguata misura.

Un'altra tipologia di valvole protesiche è quella delle valvole *sutureless* (dall'inglese "senza suture"), che non richiedono suture per l'ancoraggio del dispositivo alla sede di impianto. Le valvole *sutureless*, come le valvole impiantate con la chirurgia convenzionale a cuore aperto, richiedono la circolazione extra-corporea, ma grazie alle loro caratteristiche innovative non necessariamente la sternotomia completa ovvero l'apertura del torace del paziente. Infatti, l'impianto della valvola può avvenire in mini-sternotomia, ovvero mediante una piccola incisione del torace per accedere direttamente all'aorta. In questo caso, la valvola malata viene rimossa e la valvola protesica impiantata in pochissimo tempo, proprio perché non ha bisogno di punti di sutura. Anche per le valvole *sutureless*, è richiesta una riduzione dell'ingombro della valvola e un inserimento della stessa nel dispositivo di rilascio. Le valvole *sutureless* sono particolarmente utilizzate quando c'è la necessità di fare più interventi, ad esempio per un paziente che deve sottoporsi sia a bypass aortocoronarico e alla sostituzione della valvola aortica: in questo caso il breve tempo richiesto per l'impianto della valvola senza suture rappresenta un sicuro vantaggio.

Impatto sulle normative di riferimento

L'attività del gruppo internazionale di lavoro TC150/SC2/WG1 "*Cardiac valves*" si è focalizzata sulla revisione della norma ISO 5840 "Impianti cardiovascolari - Protesi valvolari cardiache", che definisce i requisiti che le aziende produttrici devono soddisfare per la verifica e la validazione della progettazione delle valvole protesiche. La selezione dei metodi di verifica e validazione appropriati viene fatta sulla base di

un'analisi dei rischi associati al dispositivo. I test preclinici devono comprendere verifiche fisiche, chimiche, biologiche e meccaniche della protesi e dei suoi componenti. La norma include anche le verifiche precliniche in animale e la sperimentazione clinica.

La revisione della norma ha comportato la suddivisione della stessa in tre parti: la prima parte contiene requisiti generali applicabili a tutte le tipologie di valvole (ISO 5840 "Impianti cardiovascolari - Valvole cardiache protesiche, Parte 1: Requisiti generali"), la seconda parte specifica i requisiti relativi alle valvole impiantate con l'approccio chirurgico convenzionale in circolazione extra-corporea incluse le valvole *sutureless* (ISO 5840 "Impianti cardiovascolari - Valvole cardiache protesiche, Parte 2: Valvole cardiache di sostituzione impiantate chirurgicamente"), la terza parte riguarda specificamente le valvole impiantate per via trans-catetere (ISO 5840 "Impianti cardiovascolari - Valvole cardiache protesiche, Parte 3: Valvole cardiache di sostituzione trapiantate mediante tecniche transcattetere").

Il gruppo internazionale ha dapprima lavorato sulla parte relativa alle valvole impiantate per via trans-catetere, distinguendo tra dispositivi indicati per l'impianto in cuore destro o in cuore sinistro e distinguendo tra pazienti adulti e pazienti pediatrici. Infatti per poter verificare che le caratteristiche del dispositivo siano adeguate per il suo utilizzo nella popolazione di pazienti indicata, è importante specificare l'indicazione d'uso del dispositivo e la tipologia di pazienti che ne possono beneficiare. Speciale attenzione è stata posta alla verifica delle caratteristiche peculiari delle valvole TAVI, ovvero quelle di poter essere facilmente caricate nel dispositivo di rilascio, di poter essere portate fino al sito di impianto in modo sicuro, di rimanere nella





sede di impianto senza dislocarsi sotto l'azione della pressione del sangue, introducendo rispettivamente la verifica di compatibilità della valvola con il dispositivo di rilascio, la verifica di simulazione di impianto, e la verifica di resistenza alla migrazione. Inoltre, visto che le valvole TAVI sono costituite da uno stent metallico sul quale viene fissata una protesi biologica, sono stati indicati i requisiti per la verifica dello stent metallico e in particolare delle proprietà del materiale utilizzato per la sua realizzazione. Vista la peculiarità dei dispositivi impiantati per via trans-catetere di subire ampie deformazioni durante l'impianto, lo stent metallico è nella maggior parte dei casi realizzato mediante leghe con proprietà superelastiche, quali il nitinol, che consentono ampie deformazioni senza danneggiamenti permanenti.

Infine sono stati anche introdotti specifici requisiti relativi al dispositivo di rilascio e agli accessori necessari per l'impianto.

Particolare importanza assume per la procedura di impianto la visibilità delle valvole TAVI sotto fluoroscopia o le tecniche di immagine maggiormente utilizzate (quali risonanza magnetica, ecocardiografia o TAC), pertanto si richiede alle aziende produttrici di verificare la visibilità del sistema valvola più dispositivo di rilascio durante la procedura considerando diverse tecniche di immagine.

Successivamente è stata discussa la seconda parte della norma che comprende oltre ai requisiti relativi alle valvole tradizionali impiantate con la chirurgia convenzionale a cuore aperto in circolazione extracorporea, anche quelli relativi alle valvole *sutureless*. Analogamente a quanto già considerato per le valvole TAVI, anche per le valvole *sutureless*, che non prevedono alcun tipo di sutura per essere ancorate al sito di impianto, sono state introdotte le verifiche necessarie per valutare l'abilità della

valvola di rimanere ancorata nel sito di impianto senza rischio di dislocarsi sotto l'azione della pressione del sangue. In particolare, per le specifiche caratteristiche delle valvole *sutureless* che sono accomunabili alle valvole TAVI si fa direttamente riferimento ai requisiti già contenuti nella terza parte della norma.

Anche per le valvole *sutureless* assume particolare importanza la verifica della procedura di impianto e della compatibilità della valvola con il dispositivo di rilascio. Infatti, analogamente alle valvole TAVI, anche le *sutureless* richiedono una preparazione prima dell'impianto per poter ridurre l'ingombro della valvola e renderla adatta all'impianto con

tecniche mini-invasive.

In conclusione le soluzioni tecnologiche e innovative sviluppate nel settore dei dispositivi cardiovascolari hanno richiesto la revisione della norma ISO 5840 introducendo specifici requisiti e nuovi test sui materiali e i componenti utilizzati.

Ornella Ieropoli

*Membro SC1 "Dispositivi medici non attivi, trasfusione e valutazione biologica" UNI
Membro ISO/TC 150/SC2/WG1 "Cardiovascular implants and extracorporeal systems – Cardiac Valves"*



Unique Device Identification per gestire la tracciabilità dei dispositivi medici nel mercato

L'esperienza acquisita nella applicazione a livello internazionale di regolamentazioni continentali o nazionali relative all'immissione in commercio di dispositivi medici e al corrispondente controllo del mercato, ha portato, sia le autorità di regolamentazione che le aziende regolamentate, alla consapevolezza della necessità di definire un sistema di identificazione dei dispositivi medici e di scambio delle informazioni ad essi connesse, con lo scopo di aumentare la sicurezza del paziente e di ottimizzarne la cura, che, attraverso anche l'utilizzo di tecnologie per l'informazione, faciliti e garantisca:

- la tracciabilità dei dispositivi lungo la loro catena distributiva fino alle strutture di loro utilizzo, in particolar modo in presenza di eventi avversi, incidenti, richiami dal mercato o azioni correttive in campo per la riduzione di rischi eventualmente a loro associati;
- una adeguata identificazione del dispositivo medico attraverso il suo sistema distributivo e presso le strutture o situazioni di utilizzo;
- una chiara e univoca identificazione del dispositivo in caso di eventi avversi e di corrispondente necessità di segnalazione alle autorità competenti di sorveglianza del mercato;
- una riduzione degli errori medici, in particolar modo relativi alla univoca tracciabilità di prodotti impiantati nei pazienti;
- la documentazione e la raccolta di dati sui dispositivi medici.

Un sistema in grado di sopperire alle esigenze descritte deve basarsi su due concetti cardine quali l'introduzione di una Identificazione Unica del Dispositivo UDI (*Unique Device Identification*), a cui sia collegato un database di registrazione UDID (*Unique Device Identification o UDI Database*) contenente informazioni e attribuiti chiave del dispositivo direttamente tracciabili tramite l'UDI stessa. L'accesso poi sia da parte di professionisti del settore sanitario che da parte dei pazienti stessi ad una fonte di informazioni strutturate, consistenti, complete e basate su attributi chiave relativi a ciascun dispositivo medico presente sul mercato e l'implementazione senza differenze sostanziali a livello internazionale, continentale, regionale o nazionale di un tale sistema, dovrebbero garantire l'efficacia del sistema stesso. Il corretto ed efficace funzionamento di questo sistema, così come i benefici che da esso possono derivare, sono conseguenza di quanto tutte le parti interessate, a partire dal costruttore del dispositivo fino ai dispensatori di cure mediche, lungo tutta la catena di fornitura, sono in grado di gestire, registrare e utilizzare l'Identificazione Unica del Dispositivo (UDI) attraverso i propri sistemi, utilizzando le tecnologie informatiche ad oggi accessibili. Nel 2011, la *Global Harmonization Task Force (GHTF)*, un gruppo internazionale di rappresentanti volontari delle autorità di regolamentazione dei dispositivi medici e delle associazioni del commercio del settore di Europa, Stati Uniti d'America (USA), Canada, Giappone e Australia, ha predisposto una linea guida, intitolata "*Unique Device Identification (UDI) System for Medical Devices*", al fine di fornire una definizione globalmente accettata di cosa

costituisce un'Identificazione Unica del Dispositivo UDI e una struttura globalmente riconosciuta di un sistema di Identificazione Unica (UDI system), allo scopo di evitare il proliferare di requisiti nazionali specifici. Quest'ultima situazione comporterebbe infatti notevoli costi per il mantenimento della conformità ai diversi sistemi implementati in diversi mercati. Gli stessi requisiti sono stati poi ripresi e meglio dettagliati da una linea guida più recente, dal titolo "*Unique Device Identification (UDI) system for Medical Devices*" predisposta dall'International Medical Device Regulators Forum (IMDRF). Nel 2014, il comitato tecnico CEN-CENELEC/TC 3 "*Quality Management System and corresponding aspects for medical devices*", tramite il proprio gruppo di lavoro WG3 "*Traceability*", ha predisposto un "*Technical Report*", intitolato "*CEN/CLC/TR 14060 Medical Device traceability enabled by unique device identification*", con il quale ha delineato gli elementi chiave per la predisposizione di un sistema Europeo che garantisca la tracciabilità completa dei dispositivi medici fino al livello del singolo paziente, basandosi su un sistema di Identificazione Unica del Dispositivo (UDI) avente le caratteristiche delineate nelle due linee guida precedentemente citate e alla luce di quanto stabilito nella "*Raccomandazione della Commissione Europea del 5 Aprile 2013, no. 2013/172/EU, relativa alla struttura comune di un sistema di identificazione unica del dispositivo di dispositivi medici all'interno dell'Unione*". Il sistema di tracciabilità dei dispositivi medici, lungo la loro catena distributiva, gestito tramite un sistema di Identificazione Unica del Dispositivo (UDI) che si potrebbe delineare in Europa in un prossimo futuro, e che è già una realtà per il mercato Americano regolato dall'FDA, è dunque un sistema basato sui seguenti concetti fondamentali:

- a) un'Identificazione Unica del Dispositivo (*UDI o Unique Device Identification*) rappresentata da un codice alfanumerico codificato attraverso un sistema internazionalmente accettato e normativamente definito, capace di garantire una identificazione non ambigua di uno specifico dispositivo medico nel mercato; l'Identificazione Unica del Dispositivo (UDI) è composta da due identificatori specifici rappresentati dall'Identificatore del Dispositivo UDI-DI (*Device Identifier*) e dall'Identificatore di Produzione UDI-PI (*Production Identifier*):

$$UDI = UDI-DI + UDI-PI$$

L'Identificatore del Dispositivo UDI-DI è un codice alfanumerico che identifica in modo specifico e univoco il modello di un dispositivo e il suo costruttore, ed è utilizzato come chiave di accesso alle informazioni registrate nell'UDI data-base (UDID); l'Identificatore di Produzione UDI-PI è invece un codice alfanumerico che identifica la produzione della singola unità del dispositivo attraverso campi specifici indicanti numero di serie, numero di lotto versione del software, data di fabbricazione o di scadenza, ecc. La codifica dell'Identificazione Unica del Dispositivo (UDI) è effettuata conformemente a sistemi standardizzati di codifica IEC/ISO implementati da organizzazioni internazionalmente riconosciute, come GS1, HIBCC, ICCBBA e l'Identificatore del Dispositivo UDI-DI è direttamente emesso da una di tali agenzie scelta dal fabbricante.

- b) La codifica della Identificazione Unica del Dispositivo (UDI) tramite un UDI data carrier, costituito da bar-code mono o bi-dimensionali (data matrix) o da sistemi di identificazione a radiofrequenza (RFID), accompagnato da una interpretazione leggibile dall'uomo (*Human Readable Interpretation - HRI*) che rende intellegibili i dati codificati.
- c) L'assegnazione dell'Identificazione Unica del Dispositivo (UDI), con la corrispondente interpretazione leggibile dall'uomo (HRI), al singolo dispositivo o alla sua unità minima di vendita; i livelli più alti di confezionamento dovranno possedere una loro specifica Identificazione Unica del Dispositivo (UDI).
- d) Un UDI data-base (UDID) contenente informazioni identificanti lo specifico dispositivo medico, il suo costruttore e il suo rappresentante autorizzato, la categoria di prodotto di appartenenza, la configurazione del dispositivo, la struttura del corrispondente Identificatore di Produzione UDI-PI, la data di prima immissione in commercio e di interruzione della vendita e altre informazioni caratterizzanti collegate, riferiti al corrispondente Identificatore del Dispositivo UDI-DI. Le informazioni contenute sono caricate, prima dell'immissione in commercio, e aggiornate dal costruttore del dispositivo medico tramite accesso web o caricamento massivo tramite file XML conformi al formato HL7 - SPL (*Health Level 7 - Structured Product Labeling*). Le stesse dovranno poi essere periodicamente riconfermate. La chiave di caricamento e di lettura delle informazioni relative allo specifico dispositivo medico è costituita dall'Identificatore del Dispositivo UDI-DI.
- e) La registrazione automatica tramite bar-code o RFID e le informazioni di spedizione presenti sulla documentazione di trasporto dell'Identificazione Unica del Dispositivo (UDI), e la sua conservazione, sia internamente al fabbricante, sia attraverso tutti gli operatori economici coinvolti lungo la catena di distribuzione, fino alle istituzioni sanitarie. Tali registrazioni sono poi estese alle registrazioni cliniche legate al paziente, in particolare per i prodotti di tipo impiantabile.





Un sistema configurato su tali principi base dovrebbe rappresentare la risposta efficace ed efficiente alle necessità precedentemente identificate, purché la sua implementazione avvenga senza differenze sostanziali a livello internazionale, continentale, regionale o nazionale: in particolar modo ciò sarebbe auspicabile all'interno dell'Unione Europea. Viceversa, l'implementazione di sistemi locali, potrebbe ridurre l'efficienza della sua implementazione e gestione e porterebbe ad aumentarne i costi di gestione sostenuti dagli operatori economici interessati al fine di garantirne la conformità. Il sistema permetterà di garantire, in modo automatico e relativamente facilitato, la tracciabilità interna e lungo la catena distributiva del prodotto, dalla produzione al suo utilizzo, evitando errori di trascrizione o interpretazione che possono portare alla perdita della tracciabilità

stessa. L'accesso ai dati disponibili per ciascun dispositivo medico immesso in commercio, sia da parte delle autorità competenti che da parte degli operatori economici, permetterà un miglior utilizzo da parte degli operatori professionali del settore sanitario dei dispositivi e assicurerà una migliore e più puntuale gestione della segnalazione e dell'investigazione di incidenti ed eventi avversi, l'efficacia e efficienza di richiami dal mercato e di azioni correttive di sicurezza in campo, l'efficienza di azioni successive all'immissione in commercio da parte del costruttore e delle autorità competenti. La disponibilità di un insieme di dati facilmente accessibili da parte degli operatori economici presenti lungo la catena distributiva fino all'utilizzatore, così come quelli raccolti in modo consistente nell'UDI data-base (UDID) dovrebbe garantire una

riduzione degli errori eseguiti da operatori sanitari in conseguenza di utilizzi impropri dei dispositivi, dovrebbe rendere più efficiente la catena di fornitura incluso un miglior controllo della distribuzione, degli stock di magazzino e dell'approvvigionamento. Il sistema descritto dovrebbe anche consentire di scoprire prodotti contraffatti nel momento della loro immissione nella filiera legittima.

Marco De Nardi

Membro UNI/CT044 "Tecnologie biomediche e diagnostiche"

Membro WG3 "Traceability" del CEN-CENELEC/TC 3 "Quality Management System and corresponding aspects for medical devices" Healthcare Regulatory Manager Artsana S.p.A.

