

Efficacia clinica dei Dispositivi Medici: valutazione della Commissione Ospedaliera

Sara Simbula¹, Giulia Burchini^{1,2}, Benedetta Santarlaschi^{1,2}, Sabrina Trippoli^{1,2},
Rosa Maria Pasqualetti¹, Silvia Asaro¹, Enrico Tendi¹

¹SODC Farmacia, AOU Careggi, Firenze;

²Laboratorio SIFO di Farmacoconomia

Riassunto: Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, nell'aprile 2005, ha istituito la Commissione Aziendale Dispositivi Medici (CAD) con l'obiettivo di valutare tutti i nuovi dispositivi da un punto di vista del beneficio clinico, della sicurezza e dei costi. Lo scopo di questo lavoro è quello di presentare il risultato dell'analisi dell'efficacia clinica dei Dispositivi Medici (DM) discussi dalla CAD nel periodo compreso tra l'aprile 2005 e il dicembre 2006. Fra tutti i DM discussi dalla CAD, quest'analisi ha esaminato quelli con finalità terapeutica e quelli per i quali non era già disponibile in ospedale un dispositivo analogo. Su un totale di 111 dispositivi medici discussi dalla CAD nel periodo preso in esame, solo 17 sono stati inclusi nella nostra analisi. Relativamente a questi 17 dispositivi, per 7 esiste almeno uno studio clinico controllato, mentre per gli altri 10 non è al momento disponibile uno studio controllato. Dall'analisi dei 7 dispositivi, per 3 gli studi pubblicati riportano un risultato di equi-efficacia tra le due alternative terapeutiche, per 1 gli studi riportano una equi-efficacia o una mancata efficacia terapeutica, per 3 gli studi riportano un vantaggio clinico statisticamente significativo del nuovo dispositivo rispetto allo standard. Come per i farmaci, il beneficio dei DM dovrebbe essere valutato nell'ambito di sperimentazioni cliniche, tuttavia la diversa regolamentazione tra farmaci e dispositivi rende possibile l'immissione in commercio di un dispositivo medico anche quando la sua efficacia non è stata ancora sufficientemente documentata.

Parole chiave: dispositivi medici, valutazione dispositivi medici, Commissione Aziendale Dispositivi Medici.

Abstract: *Clinical effectiveness of innovative medical devices discussed by a local hospital committee.*

In April 2005 a local hospital committee was instituted to evaluate the effectiveness, the safety and the cost of new medical devices introduced in the formulary. The aim of our study is to present the activity of this committee over the period from April 2005 to December 2006. Our analysis considered only therapeutic devices. Among these, we selected only "innovative" devices, where the term "innovative" refers to the products for which a similar treatment was not already available in the hospital. For these "innovative" medical devices, an evaluation of clinical effectiveness and safety was carried out by examining the results of controlled trials that for a certain clinical indication had compared the new product versus the reference treatment. The main outcome measure of our analysis was the number of controlled trials comparing the "innovative" medical device versus the standard intervention. Of a total of 111 medical devices discussed by this committee in the period examined, only 17 can be considered "innovative". Regarding these 17 devices, 7 have at least one controlled trial, while the other 10 do not have a controlled study. Our simple evaluation shows that, out of 17 "new" devices, only 7 have a sufficiently documented clinical effectiveness. Like for drugs, the effectiveness of medical devices should be evaluated in controlled studies, but because of the different regulation between drugs and devices, these latter products are often marketed when their effectiveness has not yet been well evaluated.

Key words: medical devices, clinical effectiveness of medical devices, local hospital committee.

Introduzione

I Dispositivi Medici (DM) sono prodotti sanitari che come i farmaci sono utilizzati per la prevenzione, per la terapia e per la diagnosi delle malattie. La definizione "dispositivo medico" raggruppa prodotti molto diversi che vanno, per esempio, dal materiale per la medicazione, agli aghi, alle siringhe, alle protesi ortopediche, ai defibrillatori cardiaci impiantabili, ai pacemaker, alle valvole cardiache fino alle attrezzature.

Negli ultimi anni negli ospedali sui DM si è concentrata un'attenzione via via crescente sia per le loro applicazioni cliniche sia per il costo elevato di alcune classi di DM (vedi, per esempio, i DM dell'area cardiologica). I DM rappresentano difatti una voce consistente della spesa sanitaria. A titolo di esempio nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (AUOC), nel 2006 la spesa per i DM è stata di circa 61 milioni di euro, mentre per i farmaci la spesa è stata di circa 73 milioni di euro.

Il processo di autorizzazione alla commercializzazione dei DM è completamente diverso da quello dei farmaci¹. È noto che la commercializzazione nel territorio Europeo è consentita solo per quei DM che hanno ottenuto il marchio CE, che garantisce la qualità del processo di fabbricazione e la sicurezza ma non l'efficacia clinica del dispositivo. Ai fini del rilascio del marchio CE, in altre parole, non viene ritenuto indispensabile disporre di risultati di studi clinici controllati e randomizzati (per i DM di classe di rischio III è obbligatoria l'indagine clinica D.Lgs. 46/97, che corrisponde alla sperimentazione clinica dei farmaci; tuttavia non è precisato se l'indagine deve portare a uno studio pubblicato). Per i DM, a differenza dei farmaci, non esiste né un organismo regolatorio europeo come l'EMA, né un organismo nazionale come l'AIFA, che valuta l'efficacia e la sicurezza dei DM prima dell'immissione in commercio. Per i DM l'Organismo Notificato è responsabile della correttezza della procedura di marcatura CE e quindi della presenza di un'adeguata indagine clinica, dove prevista, ma è comunque solo il fabbricante responsabile del DM.

Anche il prezzo dei DM è libero in quanto è di fatto contrattato tra il fabbricante e l'Azienda sanitaria o l'Ospedale; non sono, quindi, previsti prezzi massimi nazionali o classi di rimborsabilità a livello ministeriale. Per questi vari aspetti il settore dei DM si trova pertanto in una situazione di deregolamentazione se confrontato con quello dei farmaci.

In questo panorama, una particolare importanza può essere rivestita dall'attività delle commissioni ospedaliere che effettuano la selezione dei nuovi DM da introdurre negli ospedali.

Nell'aprile del 2005, in analogia alla Commissione Terapeutica Aziendale (CTA) che seleziona i nuovi farmaci, l'AUOC ha istituito la Commissione Aziendale Dispositivi Medici (CAD). La CAD è costituita da diverse figure professionali sanitarie (Direttore Medico di Presidio, Direttore di Farmacia, Coordinatore infermieristico, Farmacisti Ospedalieri, Medici della Direzione Medica di Presidio) e ha sede in Farmacia. I compiti della CAD sono quelli di: definire il Repertorio dei DM; selezionare i nuovi DM; revisionare periodicamente quelli esistenti. I criteri che vengono considerati dalla CAD per la selezione dei nuovi DM sono i seguenti: efficacia e sicurezza del nuovo DM; innovatività del materiale che consenta una maggiore durata e sicurezza d'uso; vantaggio nelle metodiche d'uso/impianto; valutazione del rapporto costo-efficacia.

Dato che, per i motivi sopra riportati, una grande criticità del mondo dei DM è rappresentata dalla scarsità se non dall'assenza, in alcuni casi, di studi clinici che valutano l'efficacia dei dispositivi, lo scopo di questo lavoro è quello di analizzare l'efficacia clinica dei DM discussi dalla CAD nel periodo compreso tra l'aprile 2005 e il dicembre 2006.

Materiale e metodi

Fra tutti i DM discussi dalla CAD, quest'analisi ha esaminato:

- quelli con finalità terapeutica;
- quelli per i quali non era già disponibile in ospedale un dispositivo analogo.

Per questi DM è stata effettuata una valutazione dell'efficacia clinica attraverso la selezione e la successiva analisi dei risultati di studi clinici controllati. Al fine di questa ricerca sono state utilizzate anche dati internazionali come Medline, EMBASE, NICE etc. È possibile osservare che per la selezione degli studi clinici che valutano DM non si utilizzano anche dati *ad hoc*, ma gli strumenti sono quelli che si usano anche per la selezione di studi che valutano farmaci o interventi sanitari in generale. Discorso analogo si applica all'analisi dei risultati degli studi clinici che valutano DM, anche in questo caso si applicano le regole della sperimentazione clinica ossia le stesse regole che si usano per la valutazione dei farmaci o degli interventi sanitari in generale. Il periodo preso in considerazione è stato quello compreso tra l'aprile 2005 e il dicembre 2006.

Risultati

Su un totale di 111 dispositivi medici discussi dalla CAD nel periodo preso in esame, solo 17 sono stati inclusi nella nostra analisi (Tabella 1). Per ciascun dispositivo la Tabella riporta il nome, l'indicazione clinica, il comparator, la presenza di studi clinici controllati e l'efficacia del DM rispetto al trattamento di riferimento (beneficio clinico incrementale). Dalla lettura della Tabella emerge che relativamente a questi 17 dispositivi, per 7 esiste almeno uno studio clinico controllato, mentre per gli altri 10 non è al momento disponibile nessuno studio controllato. I 7 dispositivi per i quali sono stati pubblicati degli studi sono: la cartuccia con polimixina B (Toraymyxin), la valvola programmabile per la derivazione ventricolo peritoneale del liquido cerebro-spinale (valvola Polaris e Codman), l'elettrocateretere per crioablazione (Cryocath), l'inserito non assorbibile per il drenaggio dell'umore acqueo (T-flux NV), gli aghi per agopuntura, il sistema doppler per la dearterializzazione emorroidaria (THD System) e il sistema di aferesi per la rimozione di granulociti e macrofagi (Adacolumn).

Il Toraymyxin è una cartuccia per emofiltrazione extracorporea con polimixina B indicata per il trattamento di pazienti con sepsi sostenuta da batteri gram negativi. L'efficacia del Toraymyxin è stata valutata in due studi clinici controllati^{2,3}. Il primo studio² è uno studio pilota condotto su una piccola casistica (36 pazienti) che ha valutato *end-points* surrogati quali i livelli di interleuchina 6, l'indice cardiaco etc. Relativamente a questi vari *end-points*, il Toraymyxin ha mostrato un'efficacia significativamente migliore rispetto alla terapia standard. Il secondo studio³ è uno studio randomizzato in aperto che ha valutato tra i vari *end-points* anche la sopravvivenza, che è risultata significativamente migliore nel gruppo di pazienti trattati con Toraymyxin rispetto al gruppo di controllo (41% vs 11%; p= 0,002).

Le valvole programmabili Polaris e Codman, insieme al catetere ventricolare e peritoneale, sono indicate per la derivazione ventricolo-peritoneale del liquido cerebro-spinale in pazienti con idrocefalo e permettono mediante apposita programmazione di mantenere costante la pressione ventricolare al variare del flusso. L'efficacia di questo dispositivo è stata valutata nell'ambito di uno studio retrospettivo⁴ dove tale dispositivo è stato confrontato con le valvole non programmabili. I risultati di questo trial dimostrano una equi-efficacia nell'utilizzo dei due tipi di valvole.

L'elettrocateretere per crioablazione (Cryocath) è stato valutato in 3 studi controllati non randomizzati⁵⁻⁷ che confrontavano l'elettrocateretere con l'ablazione a radiofrequenza per la terapia della fibrillazione atriale. Due studi^{5,6} hanno valutato pazienti con fibrillazione atriale cronica associata a valvulopatia cardiaca. Un gruppo di pazienti era stato sottoposto a chirurgia della valvola mitrale e crioablazione mentre il gruppo di controllo era stato sottoposto solo a intervento chirurgico. Entrambi gli studi dimostrano che la crioablazione determina il ripristino del ritmo sinusale. Il terzo trial⁷ ha coinvolto pa-

Tabella 1. Elenco dei 17 dispositivi inclusi nello studio.

Nome (nome commerciale)	Indicazione clinica	Comparator	Studi clinici controllati (numero e referenza)	Beneficio clinico (incrementale)
Brachiterapia episcerale con Rutenio 106	Tumori intraoculari	Brachiterapia con Iodio 125 e radioterapia	Nessuno	Non quantificabile
Stent medicato con ABT-578 (ENDEAVOR)	Occlusione coronarica	Stent medicati con sirolimus o con paclitaxel	Nessuno	Non quantificabile
Materiale per procedura endovenosa laser (EVL) (EVL)	Trattamento endovascolare delle varici degli arti inferiori	Chirurgia tradizionale	Nessuno	Non quantificabile
Cartuccia con Polimixina B (TORAYMYXIN)	Emoperfusione extracorporea per il trattamento di pazienti con sepsi	Terapia standard	2 (2-3)	Miglioramento significativo della sopravvivenza in pazienti con sepsi non grave e miglioramento di end-points surrogate.
Dispositivo a radiofrequenza (SECCA SYSTEM)	Incontinenza fecale	Terapia chirurgica	Nessuno	Non quantificabile
Valvola programmabile Polaris e Codman	Derivazione ventricolo-peritoneale del liquido cerebrospinale	Valvola non programmabile	1 studio retrospettivo (4)	Equi-efficacia tra i due tipi di valvola
Elettrocateretere per ablazione a ultrasuoni	Fibrillazione atriale	Trattamento chirurgico, ablazione a radiofrequenza e crioablazione	Nessuno	Non quantificabile
Elettrocateretere per crioablazione (CRYOCATH)	Fibrillazione atriale	Ablazione a radiofrequenza e trattamento chirurgico	3 (5-7)	Miglioramento significativo del ritmo sinusale o equi-efficacia
Inserito non assorbibile per il drenaggio dell'umore acqueo (T_FLUX NV)	Glaucoma ad angolo aperto	Chirurgia non perforante senza nessun inserto	1 (8)	Equi-efficacia tra l'intervento chirurgico con e senza sistema di drenaggio
Rete in polipropilene (Gynemesh)	Prolasso della parete vaginale	Intervento chirurgico	Nessuno	Non quantificabile
Aghi per agopuntura	Dolore acuto e cronico	Ago sham e/o terapia farmacologia	9-10	Equi-efficacia o mancata efficacia
Apparecchio per la rimozione extracorporea della CO ₂ (NOVALUNG)	Rimozione extracorporea della CO ₂ in pazienti con grave insufficienza respiratoria	Terapia standard	Nessuno	Non quantificabile
Dispositivo per TACE (Trans-Arterial Chemo-Embolization) DC BEAD	Trattamento del tumore epatico	Terapia standard	Nessuno	Non quantificabile
Couplet Plasmafiltration Adsorption (CPFA)	Rimozione dei mediatori infiammatori nella sepsi	Terapia standard	Nessuno*	Non quantificabile
Apparecchiatura doppler per dearterializzazione emorroidaria (THD System)	Trattamento delle emorroidi	Terapia chirurgica	2 (11)	Equi-efficacia
Sistema di aferesi per la rimozione di granulociti e macrofagi (ADACOLUMN)	Trattamento del morbo di Crohn e della colite ulcerosa	Terapia standard	2 (12,13)	Miglioramento dei sintomi ed equi-efficacia
Cool line catheter	Trattamento coma postanossico dopo trauma cranico o arresto cardiaco	Trattamento standard	Nessuno	Non quantificabile

*È in corso uno studio clinico multicentrico controllato randomizzato controllato studio COMPACT promosso dal GiViTi e dall'Istituto Mario Negri di Milano).

zienti trattati mediante chirurgia della valvola mitrale e crioablazione mentre il gruppo di controllo era stato trattato con chirurgia della valvola mitrale e procedura Cox Maze. Dai risultati di questo studio non emerge una differenza significativamente diversa tra le due procedure.

L'inserto non assorbibile T_flux NV ha lo scopo di migliorare e prolungare il drenaggio dell'umore acqueo negli interventi filtranti non perforanti o a minima perforazione del glaucoma ad angolo aperto. L'efficacia di questo dispositivo è stata valutata nell'ambito di uno studio controllato dove è stato confrontato con la chirurgia non perforante senza nessun inserto⁸. Da questo trial emerge che le due alternative terapeutiche danno un risultato di equi-efficacia.

Gli aghi per agopuntura per il trattamento del dolore acuto e cronico in pazienti che non rispondono al trattamento convenzionale o con dolore ricorrente sono stati valutati da un punto di vista di efficacia in vari studi clinici^{9,10}. Questi studi riportano un risultato di equi-efficacia o mancata efficacia tra gli aghi per agopuntura e il trattamento di confronto.

Il THD System è un'apparecchiatura doppler per la dearterializzazione emorroidaria transanale. Questa metodica è una delle tecniche chirurgiche meno invasive per il trattamento delle emorroidi la cui efficacia è stata valutata nell'ambito di uno studio randomizzato controllato¹¹ che confrontava questa procedura con l'emorroidectomia. Dai risultati di questo studio non è emersa una superiorità di questa tecnica rispetto alla procedura standard.

Il sistema di aferesi per la rimozione di granulociti e macrofagi (Adacolumn) è indicato per il trattamento di pazienti con morbo di Crohn e colite ulcerosa, in pazienti steroidi-dipendenti o steroide-refrattari senza risposta alla successiva terapia immunosoppressiva. L'efficacia di questo trattamento è stata valutata nell'ambito di due studi randomizzati controllati^{12,13}. Il primo studio¹², che ha arruolato pazienti con colite ulcerosa, ha dimostrato un beneficio clinico significativamente migliore per i pazienti che avevano ricevuto questo nuovo trattamento rispetto al gruppo trattato con alte dosi di steroidi. Nel secondo trial¹³, che aveva coinvolto pazienti con morbo di Crohn, non era stata dimostrata nessuna differenza significativa tra i due gruppi di pazienti.

Discussione

Dalla nostra semplice valutazione emerge che dei 17 DM inclusi nell'analisi, solo per 7 dispositivi l'efficacia è stata studiata nell'ambito di una sperimentazione controllata.

Come per i farmaci, il beneficio dei DM dovrebbe essere valutato nell'ambito di sperimentazioni cliniche, tuttavia la diversa regolamentazione tra farmaci e dispositivi rende possibile l'immissione in commercio di un DM anche quando la sua efficacia non è stata ancora sufficientemente documentata. Tuttavia, perché un DM sia considerato innovativo deve dimostrare di produrre risultati clinici importanti e deve risultare più ef-

ficace e sicuro dei trattamenti alternativi esistenti. La mancanza di ampie casistiche controllate pone seri problemi per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei nuovi DM.

Bibliografia

1. Scroccaro G, Steffenino G, Marini P, Trippoli S, Santarlasci B. La valutazione dei benefici e dei costi dei dispositivi medici. Il caso degli stent medicati. *Pharmacoeconomics (Italian Research Articles)* 2005; 7: 195-206.
2. Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 2005; 23: 400-5.
3. Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, et al. Newly developed immobilized polymyxin B fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif* 2001; 19: 361-9.
4. Ringel F, Schramm J, Meyer B. Comparison of programmable shunt valves vs standard valves for communicating hydrocephalus of adults: a retrospective analysis of 407 patients. *Surg Neurol* 2005; 63: 36-41.
5. Sueda T, Nagata H, Orihashi K, et al. Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1070-5.
6. Gaita F, Gallotti R, Calò L, et al. Limited posterior left atrial cryoablation in patients with chronic atrial fibrillation undergoing valvular heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 159-66.
7. Nakajima H, Kobayashi J, Bando K, et al. The effect of cryo-maze procedure on early and intermediate term outcome in mitral valve disease: case matched study. *Circulation* 2002; 106: (12 suppl 1) I46-150.
8. Dahan E, Ravinet E, Ben-Simon GJ, Mermoud A. Comparison of the efficacy and longevity of nonpenetrating glaucoma surgery with and without a new, nonabsorbable hydrophilic implant. *Ophthalmic Surg Lasers* 2003; 34: 457-63.
9. Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, et al. Acupuncture in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 450-7.
10. Scharf HP, Mansmann U, Streitberger K, et al. Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 12-20.
11. Bursics A, Morvay K, Kupcsulik P, Flautner L. Comparison of early and 1-year follow-up results of conventional Hemorrhoidectomy (A) and hemorrhoid artery ligation (B): a randomized study. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 176-80.
12. Sawada K, Muto T, Shimoyama T, et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 307-21.
13. Lerebours E, Bussel A, Modigliani R, et al. Treatment of Crohn's disease by lymphocyte apheresis: a randomized controlled trial. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology* 1994;107: 357-61.

Indirizzo dell'Autore:

Dott.ssa Sara Simbula

c/o Servizio di Farmacia

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

Viale Morgagni, 85

50134 Firenze

E-mail: simbula@aou-careggi.toscana.it