



Regione Toscana

Commissione Regionale di
Bioetica

**PARERE NR. 9/2020
DEL 13/11/ 2020**

Vista la legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40 “Disciplina del Servizio sanitario regionale” e successive modifiche e integrazioni;

Visto il Capo III (Commissione regionale di bioetica e comitati etici) ed in particolare gli articoli dal 95 al 98 della suddetta legge che istituiscono e disciplinano la “Commissione regionale di bioetica”;

Vista la deliberazione di Consiglio regionale n. 108 del 4 dicembre 2018 “Commissione regionale di bioetica nomina dei componenti”;

Dato atto che in data 29 gennaio 2019 è stata insediata la Commissione regionale di bioetica e nella stessa seduta è stato eletto il Presidente nella persona del Dr. Alfredo Zuppiroli;

Dato atto inoltre che nella seduta del 15 febbraio 2019 la Commissione ha approvato il regolamento interno della stessa, così come previsto dall'articolo 98 comma 3 della citata legge regionale;

Vista la deliberazione di Giunta regionale n. 325 del 11 marzo 2019 “Preso d'atto del regolamento di organizzazione e funzionamento della Commissione regionale di bioetica ai sensi dell'articolo 98 comma 3 della legge regionale 24 febbraio 2005, n. 40”;

Valutate le rilevanti implicazioni etiche dell'introduzione delle nuove tecnologie nella pratica clinica;

Dato atto che il gruppo di studio della Commissione Regionale di Bioetica “Nuove tecnologie e genetica medica” ha ritenuto opportuno affrontare tale tematica ed ha redatto il documento: *“L'innovazione tecnologica in Sanità. L'esigenza di un governo pubblico trasparente al servizio della salute delle persone e della sostenibilità del sistema”*

Considerato che il gruppo di studio sopra citato è composto da: Stefania Biagini (Coordinatrice), Alberto De Capua, Antonio Panti, Monica Toraldo di Francia, Francesca Torricelli, Marina Ziche e Mario Cecchi (Coordinatore OTGC);

Preso atto del testo proposto dal gruppo;

Visto l'Ordine del giorno della seduta del 13/11/2020;

LA COMMISSIONE REGIONALE DI BIOETICA

All'unanimità

DECIDE

di approvare il parere proposto dall'apposito Gruppo di Studio ***“L'innovazione tecnologica in Sanità. L'esigenza di un governo pubblico trasparente al servizio della salute delle persone e della sostenibilità del sistema”***

Il Responsabile del Settore Consulenza
Giuridica e Supporto alla Ricerca
in Materia di Salute

Dr. Giovanni Forte

Il Presidente della
Commissione Regionale di Bioetica

Dr. Alfredo Zuppioli

L'innovazione tecnologica in Sanità

L'esigenza di un governo pubblico trasparente al servizio della salute delle persone e della sostenibilità del sistema

Premessa

È sempre attuale la domanda che Hans Jonas, e dopo di lui Stefano Rodotà, si ponevano in merito all'impatto nella società dei progressi della tecnica e della tecnologia: tutto ciò che è tecnicamente possibile è anche eticamente lecito, politicamente e socialmente accettabile, giuridicamente ammissibile? Negli ultimi tempi, con il peso crescente della prospettiva economica si assiste ad una deriva potenzialmente pericolosa: la sostenibilità economica, pur essendo ovviamente della massima importanza, rischia di diventare se non l'unico comunque il criterio prevalente per valutare l'impatto dell'innovazione tecnologica in Sanità. Si tratta di un ambito estremamente complesso, che vede la necessità di un delicato bilanciamento tra interessi: ci sono da una parte, le persone con il loro diritto alla salute ed il governo pubblico dei processi di cura e di assistenza, dall'altra l'industria biomedica ed il mercato, per loro natura intrinseca votati ad una continua espansione dei profitti privati. La possibilità di finanziare pubblicamente un'innovazione tecnologica deve dunque temperarsi con altre esigenze etiche, che vanno da una rigorosa analisi della sicurezza, dell'efficacia e dell'impatto di ciò che si vuole introdurre sull'equilibrio del sistema (tre fra i principi cardine della Bioetica: la non maleficenza, la beneficialità, la giustizia sociale o equità) ad altri aspetti, quali ad esempio la valutazione del reale avanzamento che quella nuova tecnologia può apportare. A quest'ultimo riguardo, e solo a titolo di esempio, l'uso crescente delle tecnologie *wireless* e *software* in dispositivi medici migliora l'assistenza sanitaria e la capacità di cura dei pazienti, ma crea il problema della gestione della sicurezza informatica. Le migliori prestazioni del dispositivo, insite nello sviluppo di tecnologie innovative devono essere quindi integrate con una adeguata sicurezza del paziente.

La Commissione Regionale di Bioetica, conscia della responsabilità che il governo della Sanità si deve assumere di fronte ad una sfida del genere, ha ritenuto di produrre questo documento con l'intenzione di offrire ai decisori pubblici uno strumento utile sia per assisterli nelle scelte che quotidianamente devono operare, sia nella sorveglianza delle ricadute che nel tempo queste scelte determineranno.

In generale le azioni che il governo del Servizio Sanitario Nazionale/Regionale dovrebbe adottare nei confronti dell'innovazione dovrebbero da un lato poter analizzare con tempestività e rigidità gli esiti connessi all'utilizzo delle tecnologie innovative, sia in termini assoluti che comparativi rispetto a ciò che era già in uso e dall'altro tener conto della loro "governance" clinica per il loro impatto nel mondo reale sia in termini di reali vantaggi alla salute dei cittadini che per la loro sostenibilità. Molti sono i metodi per raggiungere questi obiettivi, dai registri agli studi clinici controllati, nei quali si avverte l'esigenza di un sempre maggior coinvolgimento dei cittadini con i loro valori e preferenze, non sempre coincidenti con quelli dei ricercatori e dei professionisti sanitari.

È quindi necessario definire innanzitutto l'ambito al quale si riferisce il presente documento: nel 2006, la Carta di Trento sulla valutazione delle tecnologie sanitarie, ha definito quest'ultime come "le attrezzature sanitarie, i dispositivi medici, i farmaci, i sistemi diagnostici, le procedure mediche e chirurgiche, i percorsi assistenziali e gli assetti strutturali, organizzativi e manageriali nei quali viene erogata l'assistenza sanitaria. Le tecnologie sanitarie comprendono quindi tutte le applicazioni pratiche della conoscenza che vengono utilizzate per promuovere la salute e prevenire, diagnosticare e curare le malattie".

Inoltre il Ministero della Salute distingue le tecnologie in:

- tecnologie nuove: nella fase di primo impiego nella pratica clinica e, generalmente, subito dopo la fase di immissione in commercio;
- tecnologie emergenti: nella fase precedente alla commercializzazione, utilizzate in un numero molto limitato di centri e non ancora adottate dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN);
- tecnologie mature: già diffuse nella pratica del SSN, per le quali emergano incertezze sull'utilizzo appropriato, sulla diffusione o derivanti da evidenze scientifiche sopraggiunte alla diffusione.

Il presente documento si propone di promuovere delle raccomandazioni richiamando aspetti etici che sostengano i percorsi già attivi in Regione Toscana nell'ambito dell'innovazione tecnologica. Il documento tratterà in modo prevalente la governance dei dispositivi medici e dei diagnostici in vitro, le modalità di approccio 'Health Technology Assessment' (HTA) e strumenti quali l'Horizon Scanning (HS) evidenziandone la valenza anche etica.

A questo scopo appare necessario richiamare e illustrare brevemente le definizioni relative e la normativa vigente.

Cosa si intende per dispositivo medico, dispositivo impiantabile attivo, dispositivo in vitro e la loro classificazione

Dispositivo medico

Un dispositivo medico (DM), secondo la definizione del decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46, (direttiva 93/42/CEE), è qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione (compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento) e destinato dal fabbricante a essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; di diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; di intervento sul concepimento, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi. Tutti i DM sono suddivisi in classi (I, IIa, IIb e III)¹, in funzione della destinazione d'uso prevista, complessità e rischio potenziale per il paziente. Si considerano inoltre la durata del contatto del DM con il corpo umano, la sua invasività, la sede anatomica e la sua dipendenza da fonti di energia.

Inoltre, secondo l'allegato VIII del nuovo Regolamento UE 2017/745 la classificazione dei DM si basa sulla regola del worst case, ovvero tra più classi applicabili vale la più alta, tra più destinazioni d'uso, vale la più critica.

Dispositivo medico impiantabile attivo

Infine, nel D. Lgs. 14 dicembre 1992, n. 507 (direttiva 90/385/CEE) il dispositivo medico impiantabile attivo è definito come qualsiasi dispositivo medico attivo destinato ad essere impiantato interamente o parzialmente mediante intervento chirurgico o medico nel corpo umano o mediante intervento medico in un orifizio naturale e destinato a restarvi dopo l'intervento.

¹Classe I: DM meno critici, non attivi e non invasiva;

Classe IIa: DM a rischio medio, DM che interagiscono con il paziente in modo non pericoloso;

Classe IIb: DM a rischio medio/alto, DM che interagiscono con il corpo umano in modo pericoloso;

Classe III: DM ad alto rischio, impiantabili, contenenti farmaci, derivati animali, che interagiscono con le funzioni vitali.

Dispositivo medico-diagnostico in vitro

Il D. Lgs. 332/2000 (direttiva 98/79/CE;) definisce dispositivo medico-diagnostico in vitro (IVD) un qualsiasi dispositivo medico composto da un reagente, da un prodotto reattivo, da un calibratore, da un materiale di controllo, da un kit, da uno strumento, da un apparecchio, un'attrezzatura o sistema destinato dal fabbricante a essere impiegato in vitro per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati, unicamente o principalmente allo scopo di fornire informazioni su uno stato fisiologico o patologico, o su una anomalia congenita, o informazioni che consentono la determinazione della sicurezza e della compatibilità con potenziali soggetti riceventi, o che consentono il controllo delle misure terapeutiche.

I nuovi regolamenti europei per l'ottenimento della marcatura CE

Dall'Aprile 2017 sono entrati in vigore due nuovi Regolamenti Europei relativamente ai DM e i DM in vitro, che sostituiscono le direttive esistenti. In particolare, il regolamento (EU) 2017/745 sui dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/EC, il regolamento (EC) 178/2002 e il regolamento (EC) 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/EEC e 93/42/EEC, e il regolamento (EU) 2017/746 relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro che abroga la direttiva 98/79/CE e 2010/227/EU.

Il nuovo regolamento è stato concepito per garantire un livello elevato di coerenza in materia di sicurezza e protezione della salute per i cittadini dell'UE che utilizzano dispositivi medici. Inoltre, la legislazione salvaguarda la libera circolazione dei prodotti in tutta l'Unione e risponde ai significativi sviluppi scientifici e tecnologici che si sono verificati nel settore dei DM negli ultimi due decenni.

I nuovi regolamenti includono una serie di miglioramenti in relazione al sistema normativo pre-esistente:

- previsione di un controllo più rigoroso per i dispositivi ad alto rischio attraverso un nuovo meccanismo di controllo pre/post-commercializzazione;
- inserimento di alcuni dispositivi estetici che, nell'ambito di applicazione del presente regolamento, presentano le stesse caratteristiche e il profilo di rischio dei dispositivi medici analoghi;
- una maggiore trasparenza assicurata attraverso l'istituzione di una banca dati UE completa sui DM, unitamente all'introduzione di sistema di tracciabilità del dispositivo basato sull'Unique Device Identification;
- la predisposizione di una card per il paziente contenente informazioni sui dispositivi medici impiantati;
- rafforzamento delle norme sulle evidenze cliniche da fornire per l'ottenimento della marcatura CE, compresa una procedura coordinata a livello di UE per l'autorizzazione di indagini cliniche multicentriche;
- rafforzamento dei requisiti di sorveglianza post-commercializzazione per i produttori;
- infine, ma non meno importante, un miglioramento dei meccanismi di coordinamento tra i paesi dell'UE nei settori della vigilanza e della sorveglianza post-market.

Per questi nuovi regolamenti è stato previsto un periodo di transizione di tre anni per i dispositivi medici (primavera 2020) e di cinque anni per i dispositivi medico-diagnostici in vitro (primavera 2022). A causa delle problematiche economiche e sanitarie dovute alla pandemia da Covid-19 e alla complessa articolazione del Regolamento 745, con il Regolamento (UE) 2020/561, avvenuta il 24 aprile 2020, è stato modificato il Regolamento

(UE) 2017/745 sui dispositivi medici, che sarà applicato a decorrere dal 26 maggio 2021 relativamente ad alcune delle sue disposizioni.

Fino a tale data saranno ancora applicabili le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE, la cui abrogazione, in conseguenza dello slittamento dell'applicazione del Regolamento 745, decorrerà anch'essa a far data dal 26 maggio 2021. Ciò non toglie che, in deroga alle citate direttive, i dispositivi conformi al Regolamento 745 potranno essere immessi sul mercato anche anteriormente al 26 maggio 2021.

Perché è necessaria una *governance*?

Con il termine *governance* in ambito di DM si dovrebbe intendere il processo che porta a decidere quali strategie adottare per ottenere i migliori outcomes di salute con le risorse a disposizione e non un semplice processo per ridurre i costi del sistema sanitario associato all'utilizzo di devices innovativi. Le valutazioni in merito alla introduzione e alla diffusione di tecnologie innovative nel SSR non possono prescindere da un sistema di "governo" che spetta agli organi centrali della Regione stessa.

Questo concetto è anche chiaramente espresso nella legge regionale n. 40/2005 art. 10, comma 4 quinquies: "ai fini della valutazione della reale efficacia delle tecnologie, della loro appropriatezza ed efficienza, dei benefici clinici e organizzativi ad esse legati, è istituita, presso la direzione regionale competente in materia di diritto alla salute, la Commissione di valutazione delle tecnologie e degli investimenti sanitari".

Le principali motivazioni per le quali è importante sostenere l'attuazione di una *governance* nel campo dei DM innovativi sono:

- il settore dei dispositivi medici è considerevolmente cresciuto negli ultimi anni, di pari passo con l'espansione della sfera assistenziale che ricopre;
- inoltre quello dei dispositivi medici è un settore ad alta intensità di innovazione, in virtù del costante afflusso di innovazioni incrementali che lo caratterizzano. Oltre al numero, è in continua crescita anche la complessità tecnologica. Vengono sviluppati dispositivi sempre più sofisticati e difficili da collocare nella attuale tassonomia, in relazione alle sostanziali differenze tra destinazioni d'uso, livelli di rischio associati, impatto sulla salute, sulla pratica clinica e sul sistema sanitario;
- l'alta intensità di rinnovamento e la crescente complessità tecnologica non sono sempre facilmente riconducibili a un reale impatto in termini di migliori risultati di cura per i pazienti;
- spesso nelle schede tecniche di accompagnamento dei dispositivi innovativi viene fatto riferimento alle indicazioni di impiego ("indicazioni d'uso") con specifico riferimento ai pazienti che "potrebbero" beneficiarne sulla base dei dati derivanti dalla letteratura di riferimento, che tuttavia, a causa della condizione di "innovatività" del dispositivo, richiama la necessità di ulteriori studi di valutazione;
- di frequente le tecnologie "emergenti" hanno dati di letteratura non sufficienti a fornire informazioni consolidate per la loro reale efficacia clinica, specialmente, in ambito chirurgico, nel merito alla loro superiorità comparativa rispetto alle tecnologie in uso (standard);
- la responsabilità in capo agli Stati Membri di vigilare sulla sicurezza e di mettere in atto strumenti per la sostenibilità dell'innovazione;
- un sistema sanitario dove l'offerta di tecnologie domina i meccanismi di scelta, che dovrebbero invece partire dalla reale domanda di salute dei cittadini.

A tali esigenze ha risposto il recente documento ministeriale in materia di *governance* dei dispositivi medici, frutto delle attività avviate nel 2018 nel tavolo tecnico di lavoro sui farmaci e dispositivi medici, ponendosi l'obiettivo di garantire la sostenibilità dell'innovazione

tecnologica, potenziando la sicurezza e la vigilanza dei devices nell'ottica di assicurare ai cittadini la massima trasparenza delle scelte di politica sanitaria.

La strategia per la gestione dell'innovazione più consolidata è rappresentata da processi decisionali guidati dalle valutazioni tecnico-scientifiche e multidimensionale ovvero il cosiddetto HTA, strumento che favorisce lo sviluppo e l'innovazione, salvaguardando la sostenibilità del SSN e qualificando i processi diagnostici e di cura, accompagnati dalle considerazioni strategiche della Clinical Governance calate e implementate nel contesto territoriale, tenendo conto del reale valore per le persone alle quali le nuove tecnologie sono destinate e degli operatori sanitari coinvolti nel processo di cura (non solo "Medicina Basata sulle Evidenze - EBM", ma anche e soprattutto "Medicina Basata sui Valori - VBM").

La domanda di DM considerati innovativi dev'essere guidata dal criterio del valore clinico assistenziale aggiuntivo rispetto a quanto già disponibile.

D'altro canto è necessario poter applicare le logiche dell'HTA per governare non solo l'introduzione delle tecnologie, ma anche il disinvestimento selettivo di ciò che è divenuto obsoleto e la appropriata diffusione dei DM considerati a valore aggiunto.

Le tecnologie da sottoporre a valutazione dell'HTA sono i devices con meccanismi d'azione innovativi ritenuti ad elevato impatto clinico, economico, organizzativo ed assistenziale, o che presentano elevati rischi di bassa sensibilità/specificità o risultino a particolare rischio di utilizzo inappropriato.

Per individuare e gestire al meglio i casi che meritano di essere trattati con l'approccio dell'HTA è necessaria una valutazione non solo tecnico-scientifica ma anche sociale ed etica.

Il Network Europeo per l'HTA (Eunetha) propone, ad esempio, un modello condiviso di valutazione multidisciplinare sintetizzato nell'HTA Core Model (EUnetHTA, 2013) che prevede 9 domain di ricerca da affrontare in ogni report di HTA. Per ogni domain, il Core Model prevede una serie di elementi di valutazione (Assessment Elements) nella forma di singoli quesiti cui rispondere per affrontare i vari ambiti di impatto della tecnologia. Tra essi vi sono il domain Sociale e quello Etico nei quali, con specifici percorsi metodologici, si affrontano le implicazioni che la tecnologia in analisi ha sull'individuo, i familiari e la società, nonché le problematiche etiche legate al suo utilizzo.

L'approccio è quello di verificare che le "aspettative" del dispositivo innovativo, in possesso di marchio CE, siano confermate o meno, mediante un percorso di valutazione "governata" del suo uso in "real life" ("no innovation without evaluation").

Il rationale di un processo così strutturato ha finalità ben identificabili:

- creare consapevolezza e responsabilità in tutti i livelli di gestione (qualità, equità, sostenibilità, eticità, rischio);
- evitare l'uso indiscriminato di tecnologie "innovative";
- valutazione degli effetti collaterali (collateral damage) dell'innovazione tecnologica:
 - enfasi dei benefici (veri o presunti) e sottovalutazione dei rischi:
 - incidenza sulle liste di attesa;
 - valore per gli utenti (cui prodest?)
 - verifica degli "esiti" per evitare rischi di "overtreatment" (aumento non giustificato delle prestazioni):
 - indicatori di efficacia (outcome);
 - indicatori di efficienza (cambiamento organizzativo);
 - indicatori di valutazione da parte degli utenti (cittadini/pazienti e operatori);
 - diffusione delle informazioni ai cittadini;
 - verifica dei costi reali (non correlati alla singola tecnologia ma all'intero percorso assistenziale e organizzativo):
 - indicatori di costo-efficacia e costo-beneficio;
 - dismissione di tecnologie obsolete o inappropriate.

Gli elementi, quindi, da prendere in considerazione riguardano sia l'opportunità (impatto clinico-assistenziale) che le modalità con le quali la “nuova” tecnologia può essere introdotta nel sistema sanitario regionale (integrazione con l'offerta assistenziale corrente). In particolare si dovrebbe valutare la soddisfazione dei seguenti criteri:

Criteri raccomandati²

Necessità (utilizzo corrente delle tecnologie)	<ul style="list-style-type: none"> - soddisfazione del bisogno clinico assistenziale; - disponibilità, accessibilità e appropriatezza d'uso delle alternative terapeutiche; - burden of disease.
--	---

Valore clinico-assistenziale aggiuntivo (sicurezza ed efficacia comparativa)	<ul style="list-style-type: none"> - rilevanza clinica della differenza nel rapporto rischio/beneficio tra la tecnologia in valutazione e il diretto comparatore; - entità dell'impatto sugli esiti riportati dai pazienti e sulla qualità della vita; - qualità delle evidenze cliniche presentate.
--	---

Sostenibilità (analisi economiche)	<ul style="list-style-type: none"> - budget impact; - congruenza tra la rilevanza dell'impatto e esito ottenuto e l'entità delle risorse economiche richieste.
------------------------------------	--

Accettabilità (implicazioni etiche, sociali e legali)	<ul style="list-style-type: none"> - impatto della tecnologia sulla riduzione delle disuguaglianze; - impatto sul diritto all'accesso alle cure e prestazioni sanitarie; - coerenza con i principi e le norme di riferimento in cui opera il Sistema Sanitario Nazionale.
---	--

Implementabilità (requisiti organizzativi)	<ul style="list-style-type: none"> - appropriatezza organizzativa della tecnologia sanitaria; - requisiti di monitoraggio di utilizzo appropriato.
--	--

Fattibilità (caratteristiche tecniche)	<ul style="list-style-type: none"> - livello di complessità tecnologica; - stato regolatorio della tecnologia.
--	--

²Si vedano le già citate Linee guida Eunetha.

Un approccio “*life cycle*” della valutazione dei dispositivi medici innovativi

La raccomandazione sia a livello europeo che nazionale è di tendere all'approccio 'life cycle' dei devices innovativi, ossia una stretta collaborazione a più livelli tra HTA, produttori, autorità competenti e futuri utilizzatori, a partire dallo sviluppo clinico e con l'Horizon Scanning continuando con le fasi post-commercializzazione. In questa ottica il processo nel suo complesso potrebbe beneficiare di alcune implementazioni a livello delle varie fasi della vita di un DM.

Horizon Scanning

Di vitale importanza sarebbe continuare a promuovere i processi di identificazione e valutazione precoce delle tecnologie sanitarie in fase di sviluppo che possono avere un impatto rilevante sul sistema sanitario in termini clinici organizzativi ed economici: tali tecnologie sono intercettabili dal sistema sanitario dai dati raccolti dalle indagini cliniche presenti nelle banche dati regionali, nazionali ed internazionali della sperimentazione clinica e, per quanto riguarda le tecnologie emergenti, tramite l'Horizon Scanning (HS), che letteralmente significa “scrutare l'orizzonte”. Questa, attualmente, è un'attività condivisa a livello internazionale in una rete fondata nel 1999 (EuroScan) che condivide informazioni, metodologie e risultati. Questa rete si occupa di “tecnologie nuove ed emergenti”, ossia di quelle tecnologie che si trovano nella fase di adozione da parte del sistema, ma disponibili solo da breve tempo (nuove) e quelle che non sono state ancora adottate dal sistema sanitario (emergenti).

Le fasi principali del processo di HS sono 5:

- identificazione delle tecnologie nuove ed emergenti;
- filtraggio e prioritarizzazione, ossia selezione delle tecnologie identificate sulla base della proiezione del possibile impatto che potrebbero generare sul sistema sanitario;
- valutazione con il cosiddetto early assessment, una valutazione precoce delle tecnologie selezionate;
- disseminazione, intesa come diffusione dei risultati raggiunti fra tutti i soggetti interessati;
- monitoraggio, ossia osservazione nel tempo delle tecnologie valutate.

In un sistema strutturato di governance, i report di HS servono principalmente, oltre a implementare un adeguato piano di sviluppo dell'evidenza, anche ad orientare le fasi successive alla valutazione. In questo contesto, un dispositivo promettente ma ancora ‘immaturo’ potrebbe essere accompagnato da particolari raccomandazioni sulla generazione di ulteriori evidenze con specifiche raccomandazioni riguardo l'impostazione PICO (Population, Intervention, Comparator e Outcome) degli studi da avviare (Accepted with reserch-AWR o Coverage with evidence development CED) o ancora ne limitano l'impiego solo in un contesto di ricerca (Only in Research-OIR).

In particolare, per migliorare la generazione di evidenze scientifiche già dalle prime fasi di sviluppo delle tecnologie sanitarie, sarebbe utile combinare due approcci:

1. approccio specifico al prodotto: Early Dialogues (ED) tra HTA regionale e produttore;
2. approccio specifico per le malattie: sviluppo e pubblicazione linee guida specifiche per patologia in grado di fornire raccomandazioni non vincolanti agli sviluppatori sul tipo di dati da produrre durante lo sviluppo di tecnologie (generazione di prove iniziali) per supportare l'efficacia relativa e le valutazioni costo-efficacia in una data condizione (ad esempio l'uso di un nuovo endpoint, l'uso di un approccio statistico o metodologico), raccomandate dall'HTA regionale.

Ingresso nel mercato dei dispositivi medici e la loro implementazione nella pratica clinica (Governance)

Avendo individuato precocemente le tecnologie di interesse, contestualmente all'ingresso sul mercato del DM innovativo, è buona pratica per un'introduzione "responsabile" promuovere e sostenere i percorsi utili.

Quali:

- individuare la popolazione target in base alle indicazioni terapeutiche per cui il DM ha ottenuto la marcatura CE. In base a dati epidemiologici (incidenza, prevalenza) nazionali ma soprattutto regionali, effettuare una prima valutazione dell'impatto che la nuova tecnologia avrà sul sistema sanitario sia a livello economico che del singolo individuo in termini di percorso assistenziale.
Soprattutto a livello regionale, con la contestualizzazione nelle diverse Aree Vaste, possono essere svolte le azioni di verifica del fabbisogno sul territorio, del costo-beneficio, dell'impatto sui percorsi assistenziali storici, dell'uso multidisciplinare e interaziendale, delle modalità organizzative e formative, del controllo di qualità e della verifica dell'outcome;
- pianificare la ricerca e l'utilizzo di fonti alternative qualora non ci siano ancora pubblicazioni scientifiche sufficienti, poiché spesso per i DM appena immessi in commercio, la letteratura scientifica a supporto potrebbe risultare carente, al fine di supportare processi HTA efficaci e tempestivi e facilitare meccanismi efficienti di accesso dei pazienti ai nuovi DM. Ad esempio, è buona pratica consultare alcuni registri online dei Trial Clinici in atto o conclusi (clinicaltrials.gov e International Clinical Trials Registries Platform) e atti congressuali (Database Web of Science). Altra via potrebbe essere contattare direttamente lo Sponsor (Clinical Study Reports). Per i DM approvati dalla FDA, è possibile consultare i dati presentati a supporto della domanda (<http://www.accessdata.fda.gov>).
I dati ancora non pubblicati dovrebbero naturalmente essere inclusi nella valutazione solo dopo autorizzazione da parte degli autori.

Post marketing: efficacia e sicurezza nel real world

Durante la fase post-marketing (cioè dopo aver acquisito il Marchio CE, che, di fatto ne autorizza l'immissione in commercio) va sostenuta la pianificazione per la raccolta dei *Real World Data* (RWD), necessari per la migliore conoscenza della reale efficacia nella pratica clinica, tanto più necessari quanto più la tecnologia è "innovativa" e quindi, per definizione, ancora scarsa di robusti dati di letteratura a sostegno, comprensivi di rapporti periodici di valutazione del rapporto rischio-beneficio e rivalutazioni del valore terapeutico aggiuntivo. Fermo restando che l'onere della prova del valore clinico assistenziale aggiunto dovrebbe essere a carico del fabbricante per i dispositivi medici emergenti ad elevato impatto clinico ma accompagnati da dati di efficacia e sicurezza incompleti e scarsamente supportati dal solo Marchio CE, andrebbero intraprese iniziative in regime di "partnership pubblico-privata" con criteri "win-win" riguardo lo sviluppo di strumenti metodologici comuni e l'identificazione di processi per coinvolgere in modo appropriato gli organismi HTA nella definizione dei dati minimi da raccogliere, promuovendo studi di efficacia e sicurezza post-autorizzazione a livello regionale in un contesto routinario e su casistiche di pazienti reali.

Ciò per completare in tempi brevi il profilo di efficacia e sicurezza e definire l'utilizzo clinico ottimale secondo gli indirizzi strategici della Clinical Governance.

Sempre nell'ottica di ottimizzare il processo di rivalutazione post-commercializzazione e di promuovere un'introduzione controllata dei DM innovativi ad alto rischio occorre sviluppare strumenti comuni e condivisi, promuovendo relazioni virtuose e trasparenti tra professionisti utilizzatori, fabbricanti e ricercatori, evitando la frammentazione dei dati (studi monocentrici

con impatto limitato in termini di potenza statistica) e unificando gli sforzi in un processo di produzione di evidenze strutturato e prospettico.

Senza dubbio utile è l'utilizzo di fonti aggiuntive per la raccolta di dati del real world, come i dati derivati da cartelle cliniche elettroniche.

Alcune questioni emergenti

Nel regolamento (EU) 2017/746, per le istituzioni sanitarie è prevista la possibilità di fabbricare, sviluppare ex novo tecniche diagnostiche, sistemi software di analisi, modificare e utilizzare internamente dispositivi medico-diagnostici commerciali, per rispondere, su scala non industriale, alle esigenze specifiche dei gruppi di pazienti destinatari che non possono essere soddisfatte con risultati di livello adeguato da i dispositivi equivalenti disponibili sul mercato.

È pertanto contemplata l'opportunità per ospedali e istituzioni, quali laboratori e istituti di salute pubblica che sostengono il SSN e/o rispondono alle esigenze dei pazienti, di sviluppare e produrre devices a scopo diagnostico, purché rispondano e requisiti ben precisi, come ad esempio:

- i dispositivi non siano trasferiti a un'altra persona giuridica;
- la fabbricazione e l'utilizzo dei dispositivi avvengano secondo sistemi adeguati di gestione della qualità;
- il laboratorio dell'istituzione sanitaria sia conforme alla norma EN ISO 15189 o, se del caso, le disposizioni nazionali, comprese le disposizioni nazionali in materia di accreditamento;
- l'istituzione sanitaria giustifichi nella sua documentazione il fatto che le esigenze specifiche del gruppo di pazienti destinatario non possono essere soddisfatte o non possono essere soddisfatte con risultati del livello adeguato da un dispositivo equivalente disponibile sul mercato;
- l'istituzione sanitaria fornisca su richiesta alla propria autorità competente informazioni in merito all'uso di tali dispositivi che comprendano una giustificazione della loro fabbricazione, modifica e utilizzo;
- l'istituzione sanitaria rediga una dichiarazione, che mette a disposizione del pubblico, comprendente:
 - il nome e l'indirizzo dell'istituzione sanitaria in cui i dispositivi sono fabbricati;
 - le informazioni necessarie per identificare i dispositivi;
 - una dichiarazione che i dispositivi soddisfano i requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del regolamento europeo e, se del caso, informazioni sui requisiti che non sono pienamente soddisfatti, con una giustificazione motivata.

Parimenti, per quanto riguarda i dispositivi medici, la normativa europea consente la fabbricazione e l'uso di dispositivi stampati 3D in una struttura sanitaria solo ed esclusivamente in assenza di dispositivi equivalenti disponibili sul mercato e con l'attuazione di procedure che portino alla standardizzazione dei processi di fabbricazione. Infine, sia quest'ultima che l'utilizzo dei dispositivi devono avvenire secondo sistemi adeguati di gestione della qualità.

Le tecnologie suddette, di fabbricazione in house, risultano di particolare criticità non solo relativamente all'impiego nella pratica clinica, ma anche riguardo al rispetto dei requisiti di qualità, e sicurezza dei pazienti.

Più in generale, il quadro normativo di prossima adozione, con i Regolamenti 2017/745 e 2017/746, si dovrà confrontare con tecnologie avanzate fra le quali l'applicazione in sanità della Intelligenza Artificiale, della Internet of Things, IoT (comprendente le App medicali, i

dispositivi indossabili, wearable), oltre alla stampa e biostampa 3D, con le relative implicazioni etiche.

Al momento attuale, la stessa emergenza coronavirus rende questo ambito ancora più bisognoso di essere implementato e sviluppato: la spinta al processo di digitalizzazione originata dalla pandemia, fra le altre iniziative, prevede la creazione di una piattaforma europea UE per accedere e analizzare i dati sanitari basata su algoritmi di intelligenza artificiale.

La tecnologia in questione potrebbe permettere, ad esempio, di individuare in anticipo i soggetti che hanno una maggiore probabilità di sviluppare le forme gravi della malattia, con auspicabili benefici per la collettività, ma anche aspetti critici nella gestione e archiviazione dei dati dei pazienti.

Conclusioni: la rilevanza etica della governance dei dispositivi medici innovativi

I problemi etici derivanti dall'introduzione (o mancata introduzione) di tecnologie sanitarie sono diventati più evidenti nel corso degli ultimi decenni. Ciò è dovuto alla combinazione di alcuni fattori tra cui:

- sistemi sempre più complessi per percorsi di cura sempre più articolati;
- una riconsiderazione del presupposto che tutta la tecnologia sia valida;
- la consapevolezza che l'assegnazione di risorse per la sanità comporta scelte difficili, che devono essere operate mediante un processo di assunzione di responsabilità (accountability) specialmente nei confronti dei principali stakeholders che sono i cittadini/pazienti e gli operatori sanitari, anche per poter rispondere in maniera oggettiva ed equa alla domanda etica del "cui prodest?".

In ambito di governance di DM innovativi, le principali questioni etiche interessano principalmente le seguenti aree:

- l'impiego della tecnologia e le corrispettive indicazioni (come una tecnologia verrà impiegata e il contesto nel quale si inserisce determinano spesso la natura e la portata delle questioni etiche associate);
- la necessità di condurre studi clinici raccogliendo evidenze, non solo per l'ambito prettamente scientifico (esiti di efficacia e sicurezza), ma anche sulla percezione o, più in generale, sui valori e le preferenze dei pazienti che dovranno beneficiare di un dispositivo;
- l'allocazione delle risorse economiche e il conseguente impatto organizzativo e nelle politiche assistenziali.

In fase di assegnazione delle risorse occorre distinguere tra accesso uguale e accesso equo. Infatti, nei dibattiti sull'assegnazione delle risorse l'equità è divenuta sinonimo di assegnazione imparziale.

Nel primo caso si prende in considerazione un accesso uguale per tutti, nel secondo caso l'assegnazione rispecchia l'esigenza del singolo paziente (equità).

Il principio di assegnazione uguale può portar a una distribuzione non equa delle risorse sanitarie, soprattutto se queste risorse sono limitate.

La maggior parte delle decisioni di politica sanitaria ha un effetto rilevante sia sulla vita delle persone che sulla sostenibilità complessiva del sistema e sulla sua equità. Per tale motivo, al fine di promuovere la partecipazione a scelte di cure sicure ed efficaci e garantire una esaustiva presa in esame delle informazioni e prospettive utili alla valutazione del valore aggiunto dei dispositivi medici e delle prestazioni ad essi associate, sarebbe opportuno prevedere iniziative che favoriscano la consapevolezza tra i pazienti e i professionisti e

pianificare il coinvolgimento diretto dei rappresentanti dei cittadini e dei pazienti.

Il coinvolgimento attivo dei pazienti e dei cittadini può facilitare alcuni passaggi relativi alla valutazione di una nuova tecnologia (come ben espresso nei concetti di Choosing Wisely e di Slow Medicine), ad esempio:

- la percezione dei pazienti sulle opzioni diagnostiche e terapeutiche attualmente disponibili e/o su quelle relative al diretto comparatore;
- l'identificazione delle implicazioni etico-sociali da tenere in considerazione;
- l'individuazione degli aspetti prioritari dal punto di vista del paziente o del caregiver;
- la revisione di bozze di relazioni e raccomandazioni;
- il contributo degli stessi pazienti esperti a progettare e preparare riassunti dei report HTA adatti a tutti pazienti al fine di facilitarne il coinvolgimento;
- la diffusione di tali report a gruppi di pazienti e ad altri gruppi target.

È evidente che l'approccio dell'HTA debba dunque includere anche valutazioni di tipo etico, sociale, organizzativo e legale e sviluppare metodi di valutazione economica sufficientemente articolati. Ovviamente tali valutazioni sono altamente dipendenti dal contesto e hanno pertanto una limitata trasferibilità ad altre realtà: anche per tali motivi contestualizzare a livello regionale quanto già pubblicato da altre nazioni o regioni resta di fondamentale importanza.

Sebbene la gestione delle questioni etiche sia generalmente accettato come una componente appropriata e necessaria del processo di governance dei dispositivi innovativi, la sua applicazione concreta è spesso limitata e l'integrazione tra i criteri tecnici con quelli etici, ancora poco diffusa. Ne è prova una recente analisi di oltre 200 report prodotti da 9 diverse agenzie internazionali (Canada, Regno Unito, Danimarca e Stati Uniti) che ha sottolineato come solo nel 5% dei casi tali report affrontavano questioni di carattere etico, sociale e organizzativo.

La sfida è, pertanto, rendere tale integrazione più esplicita, inserirla come passaggio obbligato e implementarla in maniera sistematica.

Concludendo, le componenti etiche non possono essere considerate puramente opzionali, ma rappresentano un elemento centrale e sostanziale della valutazione strutturata (HTA) e, conseguentemente, della governance delle tecnologie sanitarie. Più in generale, tutte le fasi di valutazione, acquisizione e utilizzo dei DM innovativi, possiedono un forte connotato etico, particolarmente impegnativo da caratterizzare e da tenere nella dovuta considerazione, tanto più considerando che le tecnologie più recenti non sono ancora compiutamente normate, né dalle Direttive attualmente vigenti, né dai Regolamenti di prossima implementazione.

Le raccomandazioni della CRB

Di seguito alcuni aspetti etici che dovrebbero essere considerati nell'introduzione di nuove tecnologie, al fine di sostenere i percorsi già attivi in Regione Toscana nell'ambito dell'innovazione tecnologica:

- le ragioni moralmente rilevanti per sottoporre o meno alla valutazione metodologica con i principi dell'HTA dovrebbero essere identificate ed esplicitate. La tecnologia è in grado di favorire la salute? La tecnologia è già stata implementata senza una valutazione corretta e obiettiva? La tecnologia viene utilizzata oltre il suo effettivo gruppo target? I costi hanno superato le risorse?
- la scelta degli endpoints nella valutazione dovrebbe essere attentamente considerata all'interno dei criteri strategici della Clinical Governance ed in particolare nelle modalità dello studio del percorso valutativo strutturato (con indicatori di esito, di processo/percorso, di costo/beneficio, di valutazione di impatto sui cittadini). Qual è lo scopo della tecnologia? Migliorare la diagnostica in termini di falsi positivi e di falsi negativi, ridurre la mortalità, aumentare lo stato funzionale, migliorare la qualità della vita, allungare il tempo libero dalla malattia, risparmiare denaro? Ci sono altri stakeholders con possibili guadagni o perdite che dovrebbero essere considerati?
- dovrebbero essere identificate le questioni moralmente rilevanti relative alla selezione di meta-analisi e studi da includere nel report HTA. Cosa fare quando per i criteri di sicurezza ed efficacia non esistono sufficienti evidenze scientifiche pubblicate? Quando è necessario continuare con l'HTA anche se non sono disponibili Trial clinici randomizzati?
- la ricerca bibliografica dovrebbe coprire altre tecnologie correlate con sfide etiche simili. La presentazione dettagliata delle domande e delle esperienze relative a una tecnologia simile (sugli aspetti eticamente rilevanti) è importante, in quanto può aiutare i decisori a identificare le questioni sostanziali e ad adottare politiche coerenti.

Bibliografia

- Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio;
- Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione;
- Legge Regione Toscana n.40/2005;
- Documento in materia di governance dei dispositivi medici, Ministero della Salute, 22 Marzo 2019;
- Governo delle innovazioni tecnologiche nell'ambito dei dispositivi medici: aggiornamento 2019, Gruppo di lavoro regionale permanente sui Dispositivi Medici (GR-DM), 15 Aprile 2019;
- HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness, The EUnetHTA JA 2 (2012-2015), Novembre 2015;
- HTA Core Model User Guide, The EUnetHTA JA 2 (2012-2015), Versione 1.1 del 26 Gennaio 2016;
- HTA Core Model, The EUnetHTA JA 2 (2012-2015), Versione 3.0 del 26 Gennaio 2016;
- Health Technology Assessment e organizzazioni civiche. Linee guida per l'intervento. Cittadinanzattiva, Alessio Terzi, Febbraio 2014;
- Manuale delle procedure HTA, Agenzia Nazionale per il Servizi Sanitari Regionali, Dicembre 2014;
- Cabina di Regia. Gruppo di lavoro 2. 'Metodi, Formazione e Comunicazione. Ministero della Salute, Febbraio 2019.
- Lavis, J, Wilson, M, Grimshaw, J, et al. Towards optimally packaged and relevance assessed health technology assessments. Hamilton, Ontario: The Canadian Agency for Drugs and Therapeutics in Healthcare; 2007.
- Carta di Trento sulla valutazione delle tecnologie sanitarie in Italia – Network italiano di Health Technology Assessment (NI-HTA), 28 marzo 2006.