

I dispositivi medici e la sperimentazione clinica

G. FATTOVICH*

I dispositivi medici (DM), termine mutuato dall'anglosassone *medical device*, sono strumenti progettati per migliorare le possibilità di diagnosi e di cura nell'uomo. In alcuni casi essi possono essere lasciati all'interno dell'organismo umano (dispositivi impiantabili). Si tratta di una categoria di congegni molto ampia per le malattie alle quali si rivolgono, per i materiali impiegati e per le soluzioni tecniche adottate, per questo la loro classificazione risulta indaginosa. Dopo un primo sforzo in questo senso fatto dalla SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera), la Legge 289 del 27/12/02 ha istituito presso il Ministero della Salute la CUD (Commissione Unica dei Dispositivi Medici), organismo consultivo tecnico con il compito di definire e aggiornare il repertorio dei DM e di classificare tutti i prodotti in classi e sottoclassi specifiche con l'indicazione del prezzo di riferimento. Il lavoro di classificazione è propedeutico ad altre iniziative annunciate nella Legge Finanziaria 2007 come l'istituzione di una banca dati nazionale dei dispositivi medici e l'osservatorio dei prezzi corrisposti dai diversi ospedali per i medesimi dispositivi medici.

Ma l'obiettivo del CUD è principalmente economico: a) realizzare delle procedure d'asta (analisi dello storico per la stima dei fabbisogni e calcolo della base d'asta); b) rendere disponibile uno strumento fondamentale per l'avvio dell'osservatorio prezzi (codice regionale dei prodotti non dipendente dal fornitore). Questa necessità trova la sua giustificazione in una spesa che risulta assai elevata: per fare un esempio la Regione Veneto nell'anno 2005 ha speso per l'assistenza farmaceutica erogata dalle farmacie 766.656.857 Euro, 272.062.822 per i farmaci e 258.074.815 (33% della spesa complessiva) per i dispositivi medici. La spesa stimata per i DM acquistati dagli ospedali in Italia è di 5.000 milioni di Euro, molto maggiore di quella per i farmaci (2.700 milioni); ma per i DM non è prevista da parte del Ministero della Salute una definizione dei prodotti rimborsabili a seguito di una valutazione costo-beneficio. Di fatto tutti i DM vengono rimborsati e sfuggono al principio del LEA (livelli essenziali di assistenza: prestazioni garantite dal Sistema Sanitario Nazionale perché presentano un'evidenza scientifica di beneficio clinico a fronte delle risorse impiegate). Il Ministero della Salute non definisce nemmeno il prezzo di cessione al Servizio Sanitario Nazionale. Questo viene invece concordato tra produttore e destinatario che acquista (ospedale o ASL). Ne deriva così una variabilità di quanto viene pagato nei vari ospedali per lo stesso modello o tipologia di DM. Sarebbero dunque auspicabili studi e valutazioni analoghi a quanto viene fatto per i farmaci, trattandosi di un territorio ampissimo, poco esplorato, e commercialmente "ghiotto" e che vede coinvolti nella loro scelta anche figure professionali non mediche come farmacisti, ingegneri clinici e provveditori.

Una classificazione nazionale dei DM è indispensabile anche per un aspetto che tocca più da vicino i medici in genere e in particolare chirurghi, radiologi e cardiologi interventisti che gestiscono i dispositivi impiantabili. Infatti il processo autorizzativo dei DM è completamente diverso da quello dei farmaci: il Ministero della Salute non ne autorizza la commercializzazione ma ne viene semplicemente informato. Il marchio CE, rilasciato dagli organismi notificati (enti privati o pubblici dislocati nei vari stati europei), decreta l'autorizzazione alla vendita del prodotto su tutto il ter-

Ospedale "S. Cuore Don Calabria", Negrar (Verona)
Dipartimento Oncologico
*Consulente Chirurgo

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

ritorio europeo; pertanto la certificazione rilasciata da uno di questi organismi rende automatica la sua commercializzazione in tutta Europa. La certificazione CE attesta la bontà dei materiali impiegati e la buona funzionalità tecnica dei meccanismi che li compongono senza fornire necessariamente un'adeguata documentazione che dimostri scientificamente l'efficacia del prodotto. Infatti la norma sulla certificazione CE (DL 46/97) stabilisce che "la conferma del rispetto dei requisiti relativi alle caratteristiche e alle prestazioni nonché la valutazione degli effetti collaterali indesiderati dei DM devono basarsi in linea di principio su dati clinici per i dispositivi impiantabili e per quelli appartenenti alla classe III (comprende i DM ad alto rischio di danno, invasivi, di uso a breve o lungo termine, per esempio stent coronario medicato, rete chirurgica in poliestere per la riparazione di ernie incisionali ed inguinali, endoprotesi vascolare per il trattamento degli aneurismi dell'aorta toracica o addominale, sistema di assistenza temporanea ventricolare). L'adeguamento dei dati clinici avviene sulla raccolta di letteratura scientifica pertinente nonché su una relazione scritta contenente una valutazione critica di detta monografia oppure sui risultati di indagini cliniche realizzate". Tutti i dati devono rimanere riservati diversamente da quanto avviene per i nuovi farmaci di cui vengono resi disponibili, sul sito della EMEA, i dossier registrativi. I criteri di valutazione di questi Enti non sono omogenei e, soprattutto ai fini del rilascio del marchio CE, non viene considerato indispensabile disporre di risultati clinici controllati e randomizzati. Lo studio e la valutazione dei DM dovrebbero quindi proseguire anche dopo il loro ingresso nel mercato. Questa esigenza viene però lasciata alla sensibilità dei medici che spesso sono fortemente condizionati dal desiderio di disporre di strumenti innovativi anche se non preventivamente controllati (come avviene invece per i farmaci), e dell'industria che sotto questo aspetto ha dimostrato di privilegiare la spesa per una commercializzazione, a volte spregiudicata, alla sperimentazione che non sempre sarebbe in grado di dimostrare i vantaggi del dispositivo medico in questione.

Ne consegue che oltre alla criticità economico-procedurale ve n'è anche una clinica che il mondo dei DM porta con sé da sempre: la scarsità e in alcuni casi la più totale assenza di studi scientifici che dimostrino il valore clinico del dispositivo stesso. Il gruppo di Unità di Valutazione del Farmaco di Verona, che pubblica da tempo il Bollettino di Informazione del Farmaco, ha deciso di recente di dedicare un allegato di informazione anche sui DM. Nell'editoriale, a cura della dott.ssa Giovanna Scroccaro (allegato del n. 3 del novembre 2006), si citano due esempi: il Genous Bio-engineered-R prodotto dalla Orbus Medical Technologies, Inc. (stent medicato per angioplastica coronarica) e il Catch prodotto dalla Balt Extrusion (sistema meccanico per la rimozione dei trombi endocranici). Per il primo dispositivo risulterebbe pubblicato un solo studio clinico condotto su 16 pazienti, per il secondo fino al 30 ottobre 2006 non risultava invece alcuno studio.

È quindi indispensabile che chi acquista e usa dei DM acquisisca indipendentemente informazioni sulle evidenze cliniche esistenti e per questo si possono consultare alcuni siti come: www.ministerosalute.it; www.fda.gov; www.nice.org.uk. Ma sarebbe necessaria anche un'informazione indipendente e gli utilizzatori di DM dovrebbero attivarsi per mettere in essere una sperimentazione analoga a quanto avviene per i farmaci che possa validare i DM non solo sotto il profilo dell'efficacia e della sicurezza ma anche sotto quello economico. Va infine rilevato che per i DM impiantabili non è previsto alcun registro dei congegni usati e dei pazienti in cui sono stati impiegati così che un'eventuale constatazione a posteriori di un qualsiasi evento non desiderato non permette di rintracciare tutti gli individui nei quali il dispositivo è stato inserito. In definitiva sembrerebbe logico poter disporre di ulteriori valutazioni sui dispositivi impiegati dopo la loro messa in commercio come controllo delle sperimentazioni prodotte per la certificazione CE e per verificarne il loro impatto clinico ed economico quando adottati in larga scala. Queste iniziative si sono dimostrate però fino ad oggi assai tiepide sostanzialmente per due ragioni: la scarsa dimestichezza che i fruitori dei DM hanno con le procedure che portano alla loro autorizzazione e che dà a loro l'illusione di una sicurezza clinica talvolta non dimostrata e il poco interesse dei produttori perché questa ricerca prevederebbe da parte loro un esborso (analogo a quanto avviene per la sperimentazione dei farmaci che debbono essere forniti gratuitamente per la sperimentazione in corso, come prevede un Decreto del Ministero della Salute del 12 maggio 2006) e perché un possibile esito sfavorevole per la ricerca potrebbe vanificare lo sforzo economico sostenuto.

A dimostrazione di quanto detto vorrei fare un esempio che riguarda il campo dell'endocrinocirurgia caro al Prof. Giorgio Di Matteo, Direttore del nostro Giornale. Negli ultimi anni sono entrati in uso nella chirurgia tiroidea e paratiroidea due dispositivi per l'emostasi: l'UltraCision (che utilizza gli ultrasuoni) e il Ligasure (che utilizza le radiofrequenze).

Dai dati della letteratura che ho potuto rintracciare si può notare che:

- alcuni di questi studi non sono né prospettici né randomizzati (1, 11);
- non sempre i gruppi di pazienti risultano essere omogenei per il tipo di patologia trattata: Marchesi (5) e Defechereux (3) considerano solo gli operati per gozzo, Sheman (11) include i malati con gozzi voluminosi anche mediastinici o iperfunzionanti e i tumori, Ortega (8) include solo gli interventi per patologia benigna, mentre Voutilainen (12), Casadei (1), Cordon (2), come Parmeggiani (9) e Miccoli (7), includono tutte le forme di patologia tiroidea;
- non sempre i gruppi di confronto sono numericamente comparabili: mentre Marchesi confronta 72 casi operati con US vs 70 di chirurgia convenzionale, Shemen ha esaminato 105 vs 20, Casadei 105 vs 76, Parmeggiani 70 vs 120 (con Ligasure), Voutilain 19 vs 17, Defechereux 17 vs 17, Cordon 30 vs 30, Ortega 100 vs 100, Petrachis 247 vs 270 (con Ligasure) (10) Marrazzo 25 vs 25 (con Ligasure) (6), Koutsoumanis (4) addirittura tre gruppi rispettivamente di 107, 77 e 88 pazienti;
- neanche il tipo di procedimento chirurgico risulta sempre omogeneo: Ortega ha incluso delle tiroidectomie totali (TT) e delle emitiroidectomie e anche Cordon nei 30 casi di chirurgia con ultrasuoni ha eseguito 7 tiroidectomie totali e 23 emitiroidectomie, mentre nei casi operati con chirurgia tradizionale vi erano 12 tiroidectomie totali e 18 emitiroidectomie; Shemen ha considerato le tiroidectomie totali e le emitiroidectomie ma anche le tiroidectomie totali con linfoadenectomie;
- un solo studio era multicentrico (9);
- in due studi è stato precisato il numero di interventi e il numero di chirurghi che hanno partecipato agli interventi: Ortega una sola équipe chirurgica, Miccoli un solo chirurgo.

Gli obiettivi di questi studi generalmente prendono in considerazione: la durata dell'intervento, l'ampiezza dell'incisione, le perdite ematiche stimabili, le complicanze (lesioni ricorrenti, ipocalcemia, ematomi) temporanee e/o permanenti, il dolore post-operatorio, la durata della degenza, il consumo degli analgesici, i costi complessivi.

Tutti gli studi concordano sulle riduzioni dei tempi operatori seppure con ampi range: 99" vs 134" nelle TT (Voutilainen), 80" vs 120" (Shemen), 60" vs 80" (Marchesi), 86" vs 101" (Ortega), 81" vs 105" (Casadei), 70" vs 90" (Defechereux), 104" vs 136" (Cordon), 40" vs 46" (Miccoli), 70" vs 90" (Parmeggiani, con l'uso delle Ligasure), Petrachis 71" vs 86", Marrazzo 70" vs 92". Per alcuni vi sarebbe anche la possibilità di ridurre l'ampiezza dell'incisione cutanea 4,5 cm vs 5,5 cm (Shemen), 6 vs 10 cm (Casadei). C'è concordanza anche sulla valutazione delle perdite ematiche sia intraoperatorie >50 g nel 29% dei pazienti operati con Ultracision vs 63% operati con chirurgia convenzionale (Marchesi), 70 cc vs 125 (Casadei), 128 vs 268 (Voutilainen), 74 vs 134 (Defechereux), 35 vs 54 (Cordon), che post-operatorie 40 cc vs 51 cc (Miccoli).

Una minore uniformità c'è per quanto concerne le complicanze. Shemen non denuncia lesioni ricorrenti né ipocalcemie permanenti né emorragie post-operatorie. Marchesi riferisce il 2% di reinterventi per emorragia nelle tiroidectomie totali con ultrasuoni contro l'1,4% nella chirurgia convenzionale; 9,7% di lesioni ricorrenti temporanee vs 1,4; 1,3% di lesioni ricorrenti permanenti vs 0; 1,4% di lesioni ricorrenti bilaterali temporanee vs 2,8%; 19% di ipocalcemie transitorie vs 21%; 0,7 di ipocalcemie permanenti vs 0,8. Ortega non ha avuto complicanze permanenti ma solo 3% vs 2% di lesioni ricorrenti temporanee e 5% vs 6% di ipocalcemia transitorie e nessuna emorragia. Casadei denuncia 20% vs 10,7% di ipoparatiroidismi e 0,9% vs 1,3% di lesioni transitorie del nervo ricorrente e infine 0 vs 1,3% di ematomi post-operatori. Per Parmeggiani, che ha confrontato le tiroidectomie totali con Ligasure con quelle eseguite con tecnica tradizionale, le ipocalcemie transitorie sono state del 7,5% vs 5,7%; quelle permanenti 2,5% vs 2,85%; le lesioni del nervo laringeo superiore 1,6% vs 1,4%; la lesione temporanea del nervo laringeo inferiore 3,3% vs 2,85% e quelle permanenti dell'1,6% vs 1,4%; le emorragie 1,6% vs 1,4%.

Quanto alla durata della degenza post-operatoria, Marchesi rileva che gli operati con ultrasuoni vengono dimessi entro la terza giornata nell'84,7% dei casi vs l'81,4%. Per Ortega la durata delle degenze è stata di 1,7 vs 1,15 giorni, per Casadei non vi erano differenze.

Il dolore post-operatorio si è dimostrato secondo Casadei sensibilmente minore nella chirurgia con ultrasuoni rispetto a quella tradizionale: 700 mg di paracetamolo vs 1.300 mg. Miccoli in particolare ritiene che il principale vantaggio degli ultrasuoni sia rappresentato dalla diminuzione del dolore sia a 24 che a 36 ore dopo dell'intervento.

Certamente più complesso è capire se il rapporto costo-beneficio giustifichi l'uso di tali dispositivi. Per Marchesi, pur essendo la spesa per il DM Ultracision dieci volte superiore a quella della chirurgia tradizionale (alla spesa del dispositivo medico va aggiunta quella della sorgente), il risparmio di 20-30 minuti per intervento e la contrazione della durata della degenza consentirebbero di compensare la maggiore spesa. Ortega valuta il costo globale per ciascun paziente di $985.77 \pm 170,8$ \$ nella chirurgia convenzionale contro $1.148,40 \pm 153,25$ \$ in quella con ultrasuoni ma non si pronuncia sui vantaggi derivanti dalla riduzione dei tempi intra e post-operatori. Per Casadei il costo di 25' di occupazione della sala operatoria (un'ora = 1011,32 Euro) compenserebbe il costo del dispositivo medico Ultracision (292,50 Euro). Poiché la spesa della degenza per giorno è calcolata in 289,76 Euro, il costo per paziente di una tiroidectomia totale con ultrasuoni risulterebbe di 2.381 Euro contro i 2.631 della chirurgia convenzionale. Voutilainen valuta che il prezzo del dispositivo medico equivalga al costo di occupazione della sala operatoria per 30' e che l'uso del DM diventi vantaggioso se permette una riduzione dei tempi operatori superiore alla mezz'ora. Per Parmeggiani il costo del materiale utilizzato per l'emostasi in chirurgia tradizionale si aggirerebbe tra i 50 e i 75 Euro mentre il costo del Ligasure è di 200-250 Euro al quale si deve aggiungere quello per la sorgente. Calcolando che il rimborso del DRG si aggira sui 2000-3500 Euro (variabile da regione a regione), gli Autori considerano vantaggioso l'uso del dispositivo medico. Marrazzo stima che il Ligasure abbia un costo iniziale di 21.000 Euro al quale si aggiunge quello di 223 Euro per dispositivo. Tale costo sarebbe ammortizzato dalla contrazione delle degenze e dalla riduzione dei tempi operatori.

Per concludere, l'utilizzo dei DM per l'emostasi in chirurgia tiroidea può essere un buon esempio di come la collettività dei chirurghi abbia avvertito l'esigenza di stimare la loro efficacia. Tuttavia resta da dimostrare se il loro prezzo ne giustifichi l'uso routinario considerando che:

- il costo dell'occupazione della sala operatoria così come quello della degenza è una variabile in rapporto alla struttura ospedaliera in cui tale chirurgia viene praticata;
- la riduzione dei tempi operatori può concorrere ad una minore spesa e può essere vantaggiosa perché permette di aumentare il numero degli interventi eseguibili in un determinato periodo di tempo, ma per contro si deve considerare che esiste un tetto delle prestazioni oltre il quale la retribuzione del DRG va progressivamente calando;
- il costo del DM e delle sorgenti è anch'esso una variabile perché è il risultato di una trattativa tra il produttore e l'acquirente e la spesa per la sorgente va divisa per il numero totale degli interventi eseguiti all'anno (prevedendo la sua durata nel tempo);
- non sempre la riduzione dei tempi operatori è tale da ottenere una sensibile riduzione dell'occupazione della sala operatoria;
- in alcuni situazioni come la chirurgia video-assistita l'uso di questi DM è mandatorio al di là del loro costo.

Per stabilire l'effettiva portata di un eventuale beneficio economico ciascuna struttura dovrebbe quindi attivarsi per mettere in essere un proprio bilancio tra enumerazione dei DRG ed effettivo costo dei DM sulla base del volume di attività, del costo orario della sala operatoria e giornaliero del reparto di degenza.

Bibliografia

1. Casadei R, et al. Usefulness of the ultrasonically activated shears in total thyroidectomy. *Chirurgia Italiana* 2004, Vol. 56 N. 6 pp 843-848.
2. Cordon C et al. A randomized, prospective, parallel group study comparing the harmonic scalpel to electrocautery in thyroidectomy. *Surgery* 2005, 137: 33-41.
3. Defechereux Th et al Evaluation of the ultrasonic dissector in thyroid surgery. A prospective randomized study. *Acta Chir Belg* 2003, 103: 274-277.
4. Koutsoumanis K et al. The use of a harmonic scalpel in thyroid surgery : report of a 3-year experience. *The American Journal of Surgery* 2007, 193: 693-696.
5. Marchesi M et al. Il dissectore ad ultrasuoni in chirurgia tiroidea. *Chirurgia Italiana* 2003; 55: 299-30
6. Marrazzo A et al. Tiroidectomia con LigaSure™ vs tiroidectomia tradizionale. *Chirurgia Italiana* 2007; 59: 361-365.
7. Miccoli P et al. Ultrasonically activated shears in thyroid surgery. A prospective study on possible advantages. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006; 132: 1069-73.

8. Ortega J et al. Efficacy and cost-effectiveness of the UltraCision Harmonic Scalpel in thyroid surgery: an analysis of 200 cases in a randomized trial. *J Laparoendoscopic Adv Surg Techni* 2004; 14: 9-12.
 9. Parmeggiani U et al. Major complications in thyroid surgery: Utility of bipolar vessel sealing (Ligasure Precise). *G Chir* 2005; 26: 387-394.
 10. Petrakis IE et al. LigaSure versus calmp-and-tie thyroidectomy for benign nodular disease. *Head Neck* 2004; 26: 903-9.
 11. Shemen L et al. Thyroidectomy using the harmonic scalpel : analysis of 105 consecutive cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127: 284-288.
 12. Voutilainen PE et al. Ultrasonically activated shears in thyroidectomies. A randomised trial. *Ann Surg* 2000; 231: 322-328.
-