

VOL 10 / ANNO 2015 / PAG 61-72

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Farmaci e dispositivi medici: è possibile un confronto?
Il caso degli emostatici e dei sigillanti in chirurgia



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.info

Direttore Responsabile

Marta Vinci

Project Assistants

Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editor-in-Chief

Giorgio L. Colombo

Editorial Board

Alberto Aronica	Maurizio Manto
Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Mauro Caruggi	Martino Recchia
Mauro De Rosa	Edgardo Somigliana
Sergio Di Matteo	Enrico Torre
Franco Maggiolo	Elena Varin
	Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2015

Volume n. 10 / 2015 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Farmaci e dispositivi medici: è possibile un confronto? Il caso degli emostatici e dei sigillanti in chirurgia

Daria Bettoni | Spedali Civili Brescia, Farmacia Ospedaliera, Brescia, Italia

INTRODUZIONE

Le differenze tra farmaci e dispositivi medici sono molte ed evidenti a partire dalla definizione, dal percorso regolatorio (autorizzazione, definizione del prezzo ed eventuale rimborso), dalla vigilanza post marketing. È oggi sempre maggiore l'esigenza di sviluppare un iter di valutazione comune, che consenta, in uno stesso ambito clinico, un confronto sull'efficacia, sulla sicurezza e sui costi, partendo dal paziente e dalle sue esigenze terapeutiche.

I dispositivi medici (DM) sono, rispetto ai farmaci, più ubiquitari, numerosi ed eterogenei, derivano da ricerche multidisciplinari, hanno una più rapida evoluzione e quindi un ciclo di vita più breve (2-3 anni), in quanto lo sviluppo di nuove tecnologie ne consente in tempi veloci la progettazione e la fabbricazione. Un farmaco richiede invece tempi lunghi di sperimentazione (7-12 anni), per questo il brevetto, che decorre dal momento in cui chiesto (in genere molto prima della commercializzazione, tra la fase 0 e la fase 1), dura venti anni, con, in alcuni casi, un'estensione di altri cinque anni dalla scadenza, per recuperare il periodo di sviluppo. Inoltre il DM comporta alti costi di logistica, distribuzione, training e formazione, indispensabili per un uso appropriato, sicuro ed efficace; presuppone un elevato grado di integrazione con le modalità di erogazione delle prestazioni sanitarie e con l'organizzazione della struttura erogatrice. Come conseguenza di questa tipologia di mercato, i produttori di medical devices sono poche e grandi multinazionali insieme a molte piccole e medie imprese.

Le definizioni di DM e farmaco sono diverse¹, ma solo apparentemente univoche: il farmaco esercita un'azione farmacologica, immunologica, o metabolica, che può essere presente anche nel dispositivo, ma solo "secondaria". Può aiutare nella distinzione la diversità del meccanismo d'azione: il DM solitamente presenta un'azione diretta con terapia specifica in situ/organo, mentre il farmaco ha un'azione indiretta e sistemica, anche attraverso metaboliti. Inoltre per il farmaco, che in genere è impiegato su popolazioni ampie di pazienti, l'efficacia è solitamente dipendente dalla compliance. Sono comunque sempre più frequenti i prodotti "borderline"², che non appartengono con chiarezza ad un determinato settore³, per cui è difficile definire la normativa di riferimento da applicare, in particolare ciò avviene per i prodotti contenenti sostanze

Corrispondence:

Daria Bettoni
Spedali Civili Brescia,
Farmacia Ospedaliera,
Brescia, Italia
dariabettoni@gmail.com

farmacologicamente attive e destinazioni d'uso simili (e spesso sostanzialmente sovrapponibili) ai farmaci.

La non univocità delle interpretazioni consente che un medesimo prodotto possa essere, in diversi paesi europei, classificato come dispositivo o registrato come farmaco. Valutazioni diverse sul meccanismo d'azione, sui rischi per la salute e sul conseguente livello di tutela possono spiegare il fatto che siano adottate, dalle autorità competenti, decisioni differenti sulla classificazione, con conseguente sviluppo di giurisprudenza in tema. Secondo la Corte di Giustizia Europea, un medicinale che risponde ai requisiti previsti dalla direttiva 2001/83 dev'essere considerato tale e non può essere qualificato come dispositivo medico ai sensi della direttiva 93/42⁴. Il fabbricante decide se il proprio prodotto è un dispositivo medico (Decreto legislativo 46/97 art. 1 comma 2). In caso di dubbio le autorità nazionali devono decidere "caso per caso", tenendo conto di tutte le sue caratteristiche, valutandone in particolare la composizione, le proprietà farmacologiche, immunologiche o metaboliche, le modalità d'uso ed i rischi. A tal fine è stato istituito presso la Commissione Europea il "Borderline and Classification medical devices expert group".

PERCORSI REGOLATORI TRA DM E FARMACI

Negli USA la Food and Drug Administration (FDA) autorizza l'immissione in commercio dei farmaci e dei dispositivi medici⁵; in Europa la European Medicines Agency (EMA), si occupa solo dei processi regolativi dei farmaci.

Per i dispositivi medici, l'autorità competente del singolo Stato ha i compiti di autorizzazione e di vigilanza, il fabbricante ne certifica i requisiti essenziali e quindi ha un ruolo di "garante", diversamente dal campo farmaceutico. Gli organismi notificati, che possono essere enti pubblici o privati, autorizzati dalle autorità competenti dei singoli Stati membri, espletano, su richiesta dei fabbricanti, le procedure di valutazione conformità e di certificazione previste e ne garantiscono i requisiti essenziali. Il "marchio CE" attesta la conformità del

dispositivo medico alle normative di riferimento⁶ ed è garanzia di qualità e sicurezza. La normativa è quindi complessa e non univoca, ne consegue una scarsa conoscenza.

In Italia il farmaco è di competenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), istituita nel 2004⁷, che si avvale della Commissione Tecnico Scientifica (CTS), per l'autorizzazione in commercio di nuovi medicinali e la classificazione ai fini della rimborsabilità e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR), che svolge l'attività negoziale correlata alla rimborsabilità (per i DM non sono invece fissati i prezzi e non è prevista la rimborsabilità). Per i dispositivi medici, l'autorità di riferimento resta direttamente il Ministero della Salute; molti passi in avanti sono stati fatti con l'istituzione della Commissione Unica dei Dispositivi (CUD)⁸ che ha elaborato una "Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici" (CND) per la loro aggregazione in categorie omogenee. Anche in quest'ambito è apparsa sempre più evidente la necessità di definire il rapporto qualità-prezzo dei dispositivi a più alto impatto finanziario⁹ per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e di sviluppare le attività nelle aree più critiche: vigilanza, gestione del rischio, sperimentazione clinica, per consentirne una effettiva valutazione costo/beneficio.

Dal 2007 l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari (Age.na.s) svolge, in collaborazione col Ministero della Salute e le Regioni, un'attività di Health Technology Assessment (HTA) sui dispositivi medici.

I reports prodotti sono disponibili sul sito del Ministero della Salute e di Age.na.s¹⁰, sono anche stati costituiti centri di valutazione regionali in Lombardia; Veneto, Emilia Romagna e Toscana. Nel 2009, su iniziativa di alcune regioni, l'Agenzia ha promosso la creazione della RIHTA (Rete Interregionale per la valutazione sistematica delle tecnologie sanitarie – HTA¹¹). Nonostante questa molteplicità di iniziative nella realtà italiana le valutazioni di HTA sui dispositivi medici, concretamente utilizzabili per orientare le scelte a livello locale, sono limitate.

A livello locale ospedaliero sono istituite, analogamente alle commissioni per l'inserimento dei farmaci in PTO,

commissioni specifiche per i dispositivi medici. Un punto di riferimento, non solo in entrambi i campi (farmaci e dispositivi), ma anche per le tecniche diagnostiche, le procedure chirurgiche e cliniche e gli interventi in sanità pubblica, sono le analisi del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), un'organizzazione indipendente che nasce in Inghilterra nel 1999. Nella legge di stabilità 2015¹² è prevista l'istituzione di una rete nazionale di collaborazione tra le regioni, coordinata dall'Age.Na.S, per la definizione e l'utilizzo di strumenti per il governo dei dispositivi medici e per l'HTA chiamato "Programma Nazionale di HTA dei dispositivi medici"¹³.

L'USO SICURO DEI FARMACI E DISPOSITIVI: LA VIGILANZA

Farmacovigilanza e Dispositivovigilanza hanno le stesse finalità: assicurare, attraverso la segnalazione all'autorità regolatoria ed al fabbricante, l'uso sicuro dei farmaci e dei dispositivi. Le modalità e l'efficacia sono però molto differenti.

Per i farmaci, tutti gli operatori sanitari ed anche i pazienti sono invitati a segnalare gli effetti collaterali, anche se derivanti da un uso diverso da quello autorizzato (off label, errore terapeutico, abuso, misuso, esposizione professionale.....)¹⁴. Le segnalazioni sono inserite dai Responsabili locali di farmacovigilanza in una rete informatizzata nazionale che trasferisce le segnalazioni a livello europeo (Eudravigilance, le gravi in 15 giorni, le non gravi in 90 giorni) ed internazionale (OMS, aggiornamento settimanale). Il Responsabile locale di farmacovigilanza può non solo visualizzare le sue segnalazioni, ma anche (in sintesi) tutte le segnalazioni italiane; la banca dati europea¹⁵ è di libero accesso e fornisce informazioni di sintesi (per farmaco, per principio attivo, suddividendole per tipo di ADR, gravità, età, genere...). In assenza di conseguenze cliniche nocive non è previsto l'inserimento in rete di una segnalazione ma, in caso di riscontro di difetto o corpo estraneo, è disponibile un modulo cartaceo da inviare per fax all'AIFA¹⁶. In entrambi i casi eventuali decisioni di ritiro del farmaco o di lotti individuati sono di competenza dell'AIFA.

Per i DM, gli operatori sanitari¹⁷ devono segnalare gli incidenti ed i mancati incidenti di cui vengono a conoscenza. Come per la Farmacovigilanza il Responsabile della Dispositivovigilanza effettua la corretta gestione della procedura: riceve la segnalazione, la invia agli organi competenti (Ministero della Salute, fabbricante, Direzione Sanitaria) e, previa verifica della completezza e congruità dei dati, effettua la conservazione/ritiro del DM. Si parla di "incidente" nel caso in cui una disfunzione od il deterioramento del DM od una carenza dell'etichettatura o nelle istruzioni abbiano causato una reazione avversa (peggioramento dello stato di salute o morte del paziente o di un utilizzatore). Il "mancato incidente" è la condizione in cui si è evidenziato il rischio di reazione avversa. La condizione di "reclamo", ossia la non conformità riguardante l'uso o le procedure per l'uso correlate ai DM, perché non compresi nella scheda tecnica, va segnalata al fabbricante o al distributore mediante comunicazione via telefono o posta e non richiede la compilazione di un modulo. Non sono da segnalare casi di inefficacia o alterazione di un DM normalmente rilevabili, senza rischi per il paziente, incidenti causati da particolari condizioni del paziente, utilizzi oltre la scadenza, effetti collaterali previsti ed accettabili e sottoposti ad analisi dei rischi da parte del fabbricante.

Anche per i DM, da gennaio 2014, è prevista per gli operatori sanitari la compilazione on-line del modulo per la segnalazione di incidenti, ma manca la possibilità di visualizzare la casistica, anche se gli Stati Membri dell'UE hanno l'obbligo di registrare e valutare in maniera centralizzata tutte le informazioni che riguardano le segnalazioni di incidenti che coinvolgono i dispositivi medici, nel rispetto della Linea Guida Europea¹⁸.

Per quanto riguarda i farmaci, l'inefficacia, se non correlata alla evoluzione della patologia (es. ambito oncologico), è da segnalare, così come gli effetti collaterali, anche se noti e previsti.

GLI USI OFF LABEL

Per i farmaci, la Legge n. 94 del 08/04/98 (Legge Di Bella) regola la loro prescrizione al di fuori delle indi-

cazioni, vie e dosaggi previsti nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), per il trattamento limitato a singoli pazienti e prevede che: "il medico in singoli casi può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente ed acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diverse da quelle autorizzate, in assenza documentabile di alternative, purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale".

Il trattamento non può essere a carico del SSN nel caso di paziente non ricoverato, mentre è a carico del SSN in caso di ricovero in struttura pubblica, dato che la tariffa di ricovero è comprensiva del costo del trattamento farmacologico praticato (G.U. n. 155 del 04/07/02).

Ne deriva che prescrizioni off label per pazienti a domicilio non possono essere erogate mediante il File F, a meno che non siano comprese in 648/96 o negli elenchi dell'off label consolidato (tipologia 3) od in Piani Terapeutici per malattie rare (tipologia 10).

Come previsto dalla Legge Finanziaria 2007 art. 796 comma z, le disposizioni della Legge Di Bella non sono applicabili ai trattamenti off label con carattere diffuso sistematico, da ricondurre nell'ambito di sperimentazioni cliniche dei medicinali.

La legge finanziaria 2008 (legge n. 244 del 24 dicembre 2007) conferma quanto previsto dalla legge del 8 aprile 1998, n. 94 e ribadisce che l'impiego del medicinale per una indicazione non prevista non è autorizzato qualora non siano disponibili dati favorevoli di sperimentazione clinica almeno di fase seconda.

Per i DM, la marcatura CE riguarda solo la destinazione d'uso stabilita dal fabbricante riportata sugli stampati che accompagnano il prodotto; il documento a cui far riferimento per un uso corretto del dispositivo medico sono le istruzioni per l'uso certificate (IFU¹⁹), contenute nella confezione, che descrivono le indicazioni, gli effetti e le procedure di utilizzo (metodi, frequenza e modalità

d'impiego), i rischi, le controindicazioni, gli eventi avversi e le precauzioni d'uso.

Un uso off label si configura come utilizzazione di un dispositivo non marcato CE. L'uso di un dispositivo medico per cui le procedure di marcatura non sono state espletate o completate deve essere autorizzato dal Ministero della Salute, secondo le modalità stabilite nei commi 14 e 14bis dell'art. 11 del Decreto Legislativo 46/97. In particolare, per il trattamento di singoli pazienti a scopo compassionevole, si deve fare riferimento al comma 14bis.

L'ufficio competente è l'Ufficio VI della Direzione Generale e dei dispositivi medici e del servizio Farmaceutico (DGDMF); informazioni dettagliate sono disponibili sul sito del Ministero della Salute²⁰. La richiesta, su carta intestata della Struttura Sanitaria (come da facsimile ministeriale), va corredata con relazione del medico firmata, datata e timbrata, allegando fotocopia del documento di riconoscimento del richiedente; deve riportare le iniziali del paziente, sesso ed età, la descrizione del caso clinico con i vantaggi derivanti dall'utilizzo del dispositivo nel caso specifico e la dichiarazione che allo stato attuale non esiste un dispositivo medico marcato CE utilizzabile, né eventuali altre alternative. Va allegato il parere del Comitato Etico competente (se il tempo necessario per acquisire il parere non è compatibile con l'urgenza della richiesta, il medico deve precisare che è stata presentata richiesta di parere al Comitato Etico).

UN ESEMPIO: DISPOSITIVI MEDICI E FARMACI EMOSTATICI E SIGILLANTI

Si tratta di un ambito particolarmente complesso, perché i prodotti utilizzati presentano differenti caratteristiche chimico-fisiche, temperature di conservazione, modalità di impiego, indicazioni registrate, inquadramento normativo.

Si definisce emostasi l'arresto di un'emorragia, che si può ottenere come normale risposta fisiologica ad una lesione vascolare o con l'intervento chirurgico o medico (con farmaci o dispositivi), per il ripristino della bi-

lancia emostatica (equilibrio tra emorragia e trombosi). Quando il sangue esce dal letto vascolare si attiva la cascata della coagulazione, che porta alla formazione di trombina, con la trasformazione del fibrinogeno solubile in fibrina (polimero insolubile) ed alla formazione del coagulo poi lisato dal sistema fibrinolitico.

In presenza di traumi o nel corso di interventi chirurgici, la prevenzione o l'arresto dell'emorragia vanno attuati con tecniche chirurgiche. I metodi emostatici sono meccanici, come la pressione manuale o digitale, le suturatici, le clips, i lacci emostatici, le medicazioni compressive, il packing, le legature, le suture, l'endostapler (saturatrice meccanica laparoscopica); termici e chimici. L'emostasi chimica va utilizzata quando gli altri metodi sono insufficienti od inefficaci, ad esempio nelle emorragie del parenchima friabile, emorragie a nappo (sanguinamenti diffusi, microvascolari, non rispondenti alla compressione, all'elettrocoagulazione, al bendaggio compressivo), che coinvolgono capillari, venule o piccole arterie. Si ha così un'emostasi atraumatica che permette un veloce processo di guarigione senza residui nell'area della ferita. Si tratta infatti di prodotti riassorbibili, anche se con tempi molto diversi (da 1-2 settimane, per la cellulosa ossidata rigenerata, idrolizzata per via enzimatica, a 24 mesi coi cianoacrilati).

Oggi nuove tecniche chirurgiche rendono possibili interventi anche su pazienti con alto rischio emorragico, per patologia (ad esempio difetti della coagulazione), per terapie (l'uso di anticoagulanti ed antiaggreganti è sempre più diffuso e non sempre è possibile ripristinare farmacologicamente le normali capacità coagulative prima dell'intervento), condizioni fisiche predisponenti, età avanzata ecc. Per motivi molteplici: clinici (rischio infettivo ed effetti collaterali), gestionale (disponibilità) e costo, sono preferiti agli emoderivati ed alle trasfusioni.

Per ridurre i rischi emorragici si ricorre anche all'autodonazione (attuabile solo in interventi programmati, per la necessità del predeposito), alla chirurgia mini-invasiva, al recupero intraoperatorio, all'uso di plasma expanders.

I PRINCIPALI PRODOTTI IN COMMERCIO

I farmaci impiegati per l'emostasi sono vasocostrittori (adrenalina), antifibrinolitici (acido tranexamico) e le colle di fibrina (Artiss®, BeriplastP®, Evicel®, Tachosil®, Tisseel®), che contengono tutte fibrinogeno e trombina; sono emoderivati e perciò hanno una normativa specifica e più restrittiva rispetto agli altri medicinali. I DM sono invece molto numerosi e diversi, sia per classificazione CND, che per composizione, sono di origine vegetale (polisaccaridi, derivati dalla cellulosa), animale (collagene e gelatine), minerali o sintetici; i componenti di derivazione biologica possono essere prevalenti od anche secondari. Per questo motivo è molto difficile schematizzarne le caratteristiche principali²¹. Una classificazione per indicazione generale d'utilizzo può essere fatta considerando che l'emostatico arresta l'emorragia, si impiega nel sito di insorgenza dell'emorragia ed agisce in punti precisi del processo di coagulazione.

Le gelatine sono attive sulla vasocostrizione ed adesione piastrinica; la cellulosa ossidata ed i collagene sull'aggregazione piastrinica e sulla formazione del tappo piastrinico (perciò hanno entrambi un'efficacia ridotta nei piastrinopenici).

Le colle di fibrina invece agiscono nell'emostasi secondaria (fase coagulativa), indipendentemente dalla concentrazione di piastrine, portando alla formazione del tappo e del coagulo di fibrina.

Gli adesivi riducono la necessità di suture a livello di organi o tessuti, i sigillanti evitano la fuoriuscita di liquidi, gas o solidi, si utilizzano su superfici tissutali asciutte creando una barriera al flusso ematico.

Questa distinzione non è tuttavia assoluta, diversi prodotti possono avere indicazioni in parte sovrapponibili: accanto all'azione emostatica si può avere un'azione sigillante e di supporto alla sutura (colle di fibrina).

Si riporta una tabella esplicativa relativa alla natura, origine e classificazione; data la numerosità dei DM, si precisa che i prodotti riportati sono solo alcuni di quelli in commercio.

TABELLA 1

DM e colle di fibrina

GRUPPO	ESEMPI	NATURA	ORIGINE
EMOSTATICI TOPICO RIASSORBIBILI (DM, CND varie)	TABOTAMP, CELLISTYPT, EMOXICEL, HEMOSTAT	Vegetale (cellulosa) M040501 (MEDICAZIONI EMOSTATICHE IN CELLULOSA)	Vegetale
	ARISTA AH, HAEMOCER, RESPONDER, SEALFOAM da amido vegetale purificato	Vegetale (polisaccaridi) M040599 (DISPOSITIVI EMOSTATICI ALTRI)	
	SPONGOSTAN, CUTANPLAST, TAMPONE GELITA, GELITASPON	Animale (gelatina = depolimerizzazione del collagene) M040503 (EMOSTATICI IN SPUGNA DI GELATINA)	Suina
	SURGICOLL collagene da derma suino		Suina
	AVITENE collagene di corion bovino purificato, HEMOTESE collagene nativo di tipo I, non denaturato, liofilizzato, riassorbibile, estratto di derma di vitello, HEMOPATCH (patch di collagene derivante da derma bovino, rivestito con NHS-PEG, CND M040599)	Animale (collagene = struttura fibrillare a tripla elica) M040502 (EMOSTATICI IN COLLAGENE DI ORIGINE ANIMALE) HEMOPATCH CND M040599 (DISPOSITIVI EMOSTATICI ALTRI)	Bovina
	TISSUFLEECEE falda di collagene nativo di origine equina TISSUDURA matrice biologica di collagene nativo di origine equina per la rigenerazione della dura.		Equina
barriera meccanica sulla lesione (DM M040599)	HEMOSPRAY PTFE miscela granulare minerale di nano-polveri per sanguinamenti non varicosi del tratto gastrointestinale superiore, eliminato dall'intestino	Minerale M040599 (DISPOSITIVI EMOSTATICI – ALTRI)	Minerale
EMOSTATICI EMODERIVATI (FARMACI B02BC22, + M040599 FLOSEAL, SURGIFLO (DM M040599)	EVICEL, TISSEEL, ARTISS (colla di fibrina = fibrinogeno e trombina)	Umana	Umana
	TACHOSIL (falda e falda prerolled) (colla di fibrina = fibrinogeno e trombina)		Umana/Equina
	BERIPLAST P (colla di fibrina = fibrinogeno e trombina)	Umana/Animale	Umana/Bovina
	FLOSEAL (gelatina bovina+ trombina umana) M040599 (DISPOSITIVI EMOSTATICI ALTRI)		Umana/Suina
SURGIFLO (gelatina suina+ trombina umana) M040599 (DISPOSITIVI EMOSTATICI ALTRI)			
COLLE CHIRURGICHE (SIGILLANTI) (DM, CND varie)	H90010101 (COLLE BIOLOGICHE) BIOGLUE	Sintetica/Animale (albumina e glutaraldeide, rapporto 1:4)	Bovina
	H90010101 (COLLE BIOLOGICHE) CARDIAL (GRFG, "French glue")	Gelatina/resorcina/ formaldeide/ glutaraldeide	Suina
	ETHIBLOC	Zeina di mais	Vegetale
	H90010102 (COLLE SINTETICHE) GLUBRAN 2, HYSTOACRYL, DERMABOND, LIQUIBAND	Cianoacrilato	
	M040599 (EMOSTATICI ALTRI) COSEAL Idrogel sintetico di due PEG sintetici, una soluzione di HCl e una soluzione di sodio fosfato e sodio carbonato, H90010102 DHERUS DURAL SEALANT estere di polietilenglicole (PEG) Polietilenimina (PEI)	Sintetici PEG	Sintetica
	H90010102 (COLLE SINTETICHE) PROGEL PLATINUM	Albumina umana e PEG	Umana

Dispositivi con analoga composizione possono avere CND differenti (es. le colle chirurgiche a base di PEG); particolarmente difficile è poi la classificazione di prodotti che comprendono componenti attivi di gruppi differenti (per es. Hemopatch, costituito da collagene derivante da derma bovino, rivestito con NHS-PEG).

Inoltre prodotti simili per composizione, e quindi per meccanismo d'azione (contenti trombina umana), sono classificati sia come farmaci, che come DM (Floseal, Coseal).

Nella CND degli emostatici la classificazione si riferisce all'origine e alla composizione.

TABELLA 2

CND emostatici

M0405	Dispositivi emostatici
M040501	Dispositivi emostatici in cellulosa
M040502	Dispositivi emostatici in collagene di origine animale
M040503	Dispositivi emostatici in spugna di gelatina
M040504	Dispositivi emostatici al percloruro ferrico
M040599	Dispositivi emostatici altri

La classificazione delle colle in CND è basata sull'origine (biologica o sintetica).

TABELLA 3

CND colle

H90	Dispositivi da sutura - vari
H9001	Adesivi tissutali
H900101	Colle
H90010101	Colle biologiche
H90010102	Colle sintetiche

Si riporta, per tutte le colle di fibrina, una tabella comparativa che ne confronta la composizione, le indicazioni registrate, la fascia di rimborsabilità, la classificazione ATC, evidenziando la presenza o meno dell'antifibrinolitico, le modalità di conservazione e di preparazione.

Come indicato in tabella, la classificazione ATC per tutti questi farmaci è B02BC (emostatici per uso locale):

- » B indica il sangue e gli emoderivati;
- » 02 gli antiemorragici;
- » B la Vitamina K ed altri emostatici;
- » C gli Emostatici locali;
- » 30 le associazioni (Evicel® e Tachosil®).

Per Artiss® e Tisseel® anche V03AK (adesivi tissutali):

- » V - Vari;
- » V03 - Tutti gli altri prodotti terapeutici;
- » V03A - Tutti gli altri prodotti terapeutici;
- » V03AK (adesivi tissutali).

FARMACOVIGILANZA

Come già evidenziato, nella rete nazionale di Farmacovigilanza per tutti i farmaci sono riportate le segnalazioni di reazioni avverse registrate in Italia dal momento di attivazione della rete informatizzata (2001); il dato è accessibile agli utenti autorizzati (Responsabili locali di FV, Centri regionali di FV, AIFA). Eudravigilance (www.adrreports.eu), invece, consente liberamente la visualizzazione delle ADR a livello europeo in forma aggregata, non tutti i farmaci sono però riportati²³.

Per i dispositivi medici non è al momento disponibile, a livello italiano ed europeo, un'analoga reportistica sulle segnalazioni effettuate. Per quanto riguarda le Dear Doctor Letter, farmaci e dispositivi medici sono stati oggetto di avvisi specifici.

USI OFF LABEL

Come si è evidenziato, la normativa che disciplina gli usi off label dei farmaci e dei dispositivi medici è diversa ed eventuali impieghi non compresi fra le indicazioni registrate per i farmaci e fra le indicazioni d'uso per i DM sono consentiti, ma richiedono sempre la verifica di una mancanza di alternativa terapeutica. Inoltre per i dispositivi medici l'iter è più complesso, perché è prevista l'autorizzazione del Ministero della Salute, previo

TABELLA 4

Confronto fra colle di fibrina

NOME	COMPOSIZIONE	INDICAZIONI REGISTRATE	CLASS	CRITICITÀ: ANTIFIBRINOLITICI E CONSERVAZIONE E SCONGELAMENTO
Tisseel® 10, 4 e 2 ml	fibrinogeno umano + aprotinina sintetica trombina umana + calcio cloruro (umana)	Capacità emostatica, di tamponamento delle ferite, adesiva e biostimolante la rigenerazione tissutale, in tutte le applicazioni della chirurgia generale e specialistica, anche in pazienti in trattamento con eparina (es. circolazione extracorporea).	H OSP 1 ATC B02BC V03AK	Antifibrinolitico= Aprotinina sintetica 3.000 UIK/ml Conservazione: 2 anni a -20°C, usare entro 72 h dallo scongelamento a 25° C, se negli involucri integri; con scongelamento rapido (33-37°C) senza involucri va usato subito. Scongelamento: a T ab 60' 2 ml, 110' 4 ml, 160' 10 ml + 15',25',35' in incubatrice a 37°C; in incubatrice a 33-37°C (negli involucri) 40' 2 ml, 85' 4 ml, 105' 10 ml; scongelamento rapido (bagnomaria sterile) a 33-37°C (5'per 2 e 4 ml-12'per 10 ml).
Evicel® 5, 2 e 1 ml	fibrinogeno umano + fibronectina umana trombina umana (umana)	Supporto per migliorare l'emostasi quando le tecniche chirurgiche standard siano insufficienti, supporto alle suture per l'emostasi negli interventi vascolari e per la sigillatura della linea di sutura nella chiusura della dura madre (non con interruzioni >2 mm dopo la sutura, non come collante per la fissazione dei patch per la dura madre, né come sigillante nei casi in cui non è possibile suturare la dura madre).	C OSP 1 ATC B02B C30	Antifibrinolitico = nessuno. Conservazione: 16 mesi a -18°C, dopo scongelamento con flaconi integri a 2-8 °C, al riparo dalla luce, 30 giorni. Scongelamento: 2-8 °C (frigorifero): 1 giorno; T ab 1 h, 37 °C (es. bagnomaria, con tecniche asettiche o riscaldando i flaconi con le mani): usare i flaconi scongelati entro 10', non lasciare a 37°C >10' od oltre il completo scongelamento. Non superare i 37 °C.
Tachosil® spugne 3x2,5 cm 4,8x4,8 cm 9,5x4,8 cm matrice pre-arrotolata 4,8x4,8 cm (chirurgia mini-invasiva)	fibrinogeno umano + trombina umana + collagene equino (umana/equina)	Supporto negli interventi chirurgici per migliorare l'emostasi, promuovere il sigillo dei tessuti, supporto delle suture in chirurgia vascolare se le tecniche standard sono insufficienti. Studi in chirurgia epatica, renale, cardiovascolare. La capacità sigillante tissutale in chirurgia polmonare è studiata in 2 studi controllati: in uno non è documentata la superiorità vs trattamento standard con misurazione della perdita d'aria (per inclusione di molti pazienti (53%) senza perdita d'aria), nel secondo (299 pazienti con dimostrata perdita d'aria intraoperatoria , 149 con TachoSil, 150 con trattamento chirurgico standard) ha mostrato superiorità vs trattamento standard. Non disponibili dati specifici in neurochirurgia o nella chirurgia delle anastomosi gastrointestinali.	C OSP 1 ATC B02B C30	Antifibrinolitico = nessuno. Peculiarità: è su supporto solido (collagene di origine equina). Conservazione: 3 anni a max+25°C,
Beriplast P® 0,5, 1, 3 ml	fibrinogeno umano + fattore XIII umano + aprotinina bovina + trombina umana + calcio cloruro (umana/bovina)	Supporto ove le tecniche chirurgiche standard siano insufficienti per: adesione tessutale/sigillante, supporto alla sutura, emostasi. Inoltre, per emostasi nel trattamento endoscopico dell'ulcera gastroduodenale emorragica.	C OSP 1 ATC B02BC	Antifibrinolitico = Aprotinina bovina 1.000 UIK/ml Conservazione: 2 anni a +2+8°C, dopo ricostituzione 24 h a T ab (max 25°C), in confezionamento sterile in blister non aperto, contrariamente max 8 h a T ab.
Artiss® 1, 2, 5 ml	fibrinogeno umano + aprotinina sintetica + trombina umana + calcio cloruro (umana)	Colla tissutale per favorire l'adesione/sigillatura di tessuti subcutanei in chirurgia plastica, chirurgia ricostruttiva e chirurgia delle ustioni, in sostituzione o in aggiunta a suture o punti metallici, coadiuvante dell'emostasi su superfici tissutali sottodermali.	C OSP 1 ATC B02BC V03A K	Antifibrinolitico= Aprotinina sintetica 1.500 UIK/ml Conservazione: 2 anni -20°C, 14 giorni a T non>25° Scongelamento: a T ab 60' 2 ml, 110' 4 ml, 160' 10 ml + 15',25',35' in incubatrice a 37°C, usare entro 4 ore; scongelamento rapido (bagnomaria sterile) a 33-37°C (5'per 2 e 4 ml-12'per 10 ml). Bagnomaria non sterile (33- 37°C) 30' 1 ml, 40' 2 mle 80' 10 ml. Incubatrice (33- 37°C) 40' 1 ml, 85' 2 ml e 105' 10 ml.

parere favorevole del CE. La conoscenza da parte degli utilizzatori delle disposizioni di legge spesso non è sufficientemente diffusa, con conseguenti rischi di tipo medico-legale.

CONCLUSIONI

Farmaci e DM con impieghi sovrapponibili dovrebbero essere sempre confrontati, perchè la scelta sia appropriata in termini di efficacia, rischi e costi. Ciò è particolarmente evidente per i dispositivi medici borderline per cui le reali differenze di composizione e di meccanismo d'azione spesso non risultano chiare. Il campo dell'emostasi, che è in continua espansione, è un esempio della necessità di una valutazione non settoriale delle opzioni disponibili.

I farmaci, rispetto ai dispositivi medici, hanno una normativa più stringente, sono sempre oggetto di studi preregistrativi approfonditi che consentono una maggiore conoscenza delle evidenze e dei potenziali effetti collaterali; sperimentazioni cliniche obbligatorie dovrebbero essere previste anche per i DM, stabilendo delle regole chiare e definite.

La sorveglianza postmarketing dei farmaci è più strutturata, diffusa e consente un maggior controllo sia da parte degli utilizzatori, che dalle autorità regolatorie. Ciò non significa che i dispositivi medici siano poco sicuri ed efficaci, ma significa che non ne è richiesta la dimostrazione. L'unificazione dei percorsi regolatori (autorizzazione e non solo notificazione per i DM) è complessa, ma appare la via più concretamente efficace, per dare anche ai DM regole definite ed uniformi.

NOTE

1. Medicinali sono « sostanze (o associazioni di sostanze) utilizzate, o somministrate sull'uomo a scopo terapeutico, preventivo, diagnostico ed allo scopo di ripristinare, correggere, o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica, o metabolica» (Decreto legislativo 219/2006, "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE", art. 1 comma 1 lettera a). Il dispositivo medico 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 ad 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 né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi (dal Glossario area tematica DM Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=2&area=dispositivi-medici&menu=caratteristichegeneral)
2. Un indirizzo sulla classificazione di prodotti borderline è dato dal Manual on Borderline and Classification in the Community Regulatory Framework for Medical Devices, Version 1.17 (07-2014).
3. Il tema è molto ampio: sono borderline i prodotti per cui non è chiara la classificazione fra i diversi tipi di dispositivi (dispositivo medico, diagnostico in vitro, dispositivo impiantabile attivo) o se è dubbio che ricadano nella normativa dei medicinali, biocidi, cosmetici, dispositivi per la protezione individuale (DPI) o degli integratori alimentari.
4. Corte giustizia UE sez. IV, 03 ottobre 2013, n. 109, relativamente ad una controversia su una capsula vaginale contenete lactobacilli vivi per il ripristino dell'equilibrio alterato della flora batterica nella vagina.
5. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/default.htm>
6. D.Lgs. 46/97 (attuazione della direttiva 93/42/CEE) per i dispositivi medici, al D.Lgs.507/1992 (attuazione della direttiva 90/385/CEE) per i dispositivi impiantabili attivi, D.Lgs 332/2000 (attuazione della direttiva 98/79/CE) per i dispositivi medico-diagnostici in vitro
7. D.M. 20 settembre 2004, n. 245, G.U. 28 settembre 2004, n. 228
8. legge 27 dicembre 2002 n. 289 art.57
9. Legge finanziaria per il 2007 (articolo 1, comma 796, lettera v)
10. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1202&area=dispositivi-medici&menu=tecnologie#revisioni
11. <http://www.agenas.it/aree-tematiche/hta-health-technology-assessment/dispositivi-medici>
12. art 1, co. 587
13. Per l' attuazione dell'art. 26 del Patto per la salute 2014-2016.
14. Dal 2/7/2012 Regolamento (UE) N. 1235/2010 e Legge Comunitaria per l'anno 2011, dal 21/7/2012 in vigore la direttiva 2010/84/UE, che modifica la direttiva 2001/83/CE
15. <http://www.adrreports.eu/it/index.html>
16. MINISTERO DELLA SANITA' DECRETO 27 febbraio 2001 Disposizioni da applicare in caso di rinvenimento di medicinali con difetti o contenenti corpi estranei. (GU n.55 del 7-3-2001)

17. art. 9 D.Lgs. n. 46 del 1997; art. 11, D.Lgs. n. 507 del 1992
18. MEDDEV 2.12-1 rev.8, emanata a gennaio 2013 ed in vigore da luglio 2013
19. Instructions for use
20. http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=D-M&idAmb=UC&idSrv=A1&flag=P
21. esempi di schematizzazioni sono disponibili nei seguenti articoli/documenti: Peverini et al., Bollettino SIFO, Vol. 54 N. 4 luglio-agosto del 2008, Commissione Regionale dei DM della regione Emilia Romagna, Emostatici e sigillanti chirurgici, Settembre 2014 (aggiornamento del documento del Novembre 2012),
22. http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/documenti-tecnici/Emostatici_2014.pdf



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.info | www.savestudi.it | www.savedigital.it

