

**AIIC** 2024  
ROMA

# Indagini cliniche su dispositivi medici basati sull'Intelligenza Artificiale

Ing. Lucia Rita Quitadamo  
Ufficio 6-ex Direzione generale dei dispositivi medici e del farmaco  
Ministero della Salute

HEALTH  
CARE

**AIIC**  
associazione  
italiana  
ingegneri clinici

# Introduzione

- L'evoluzione del settore sanitario ha portato ad una crescente domanda per la produzione e l'uso di nuove tecnologie digitali sanitarie in tutti gli ambienti di cura dei pazienti.
- Le tecnologie digitali sanitarie rappresentano un ampio spettro di prodotti che vanno dai sistemi di prescrizione elettronica per i medici, alle piattaforme di telemedicina e ai sistemi di supporto decisionale, alle app per il benessere rivolte al paziente, agli strumenti diagnostici, ai prodotti di monitoraggio, ai biomarker digitali e alle terapie digitali.
- Data la diversità dei prodotti digitali disponibili, è importante che pazienti, medici e personale coinvolto nelle decisioni sanitarie, abbiano la capacità di distinguere chiaramente tra i numerosi tipi di tecnologie presenti sul mercato, in quanto è necessario distinguere, valutare e ottimizzare il corretto uso della tecnologia nella pratica clinica in base all'uso previsto di ciascun prodotto.

# Il Regolamento UE 2017/745

## *Medical Device Regulation, MDR*

Art 2(1) «**dispositivo medico**»: qualunque strumento, apparecchio, apparecchiatura, software, impianto, reagente, materiale o altro articolo, **destinato dal fabbricante** a essere impiegato sull'uomo, da solo o in combinazione, per una o più delle seguenti specifiche **destinazioni d'uso mediche**:

- diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie,
- diagnosi, monitoraggio, trattamento, attenuazione o compensazione di una lesione o di una disabilità,
- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia oppure di un processo o stato fisiologico o patologico,
- fornire informazioni attraverso l'esame in vitro di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati,

e che non esercita nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici, ma la cui funzione può essere coadiuvata da tali mezzi.

Si considerano dispositivi medici anche i seguenti prodotti:

- dispositivi per il controllo del concepimento o il supporto al concepimento,
- i prodotti specificamente destinati alla pulizia, disinfezione o sterilizzazione dei dispositivi.

# Qualche definizione...

ISO/TR 11147:2023 Health informatics Personalized digital health-Digital therapeutics health software systems.

## Digital health technology (DHT)

**Sistema che utilizza piattaforme informatiche, connettività, software e sensori per l'healthcare e gli usi correlati**

✓ Queste tecnologie abbracciano una vasta gamma di usi, dalle applicazioni per il benessere generale alle applicazioni come dispositivi medici. Includono tecnologie destinate all'uso come prodotto medico, in un prodotto medico o in aggiunta ad altri prodotti medici (dispositivi, farmaci e prodotti biologici). Possono anche essere utilizzati per sviluppare o studiare prodotti medici.

## Software in a medical device (SiMD)

**Software usato come parte integrante di un dispositivo medico hardware o che ha come scopo quello di pilotare un dispositivo medico hardware.**

## Health software

**Software destinato ad essere utilizzato specificamente per la gestione, il mantenimento o il miglioramento della salute di singole persone o per la fornitura di cure (include il *software as a medical device*)**

## Software as a medical device (SaMD)

**Software destinato ad essere usato per uno o più scopi medici senza essere parte di un dispositivo medico hardware**

- ✓ Può funzionare su piattaforme di calcolo generiche (non mediche)
- ✓ Può essere usato in combinazione con altri prodotti e anche altri dispositivi medici

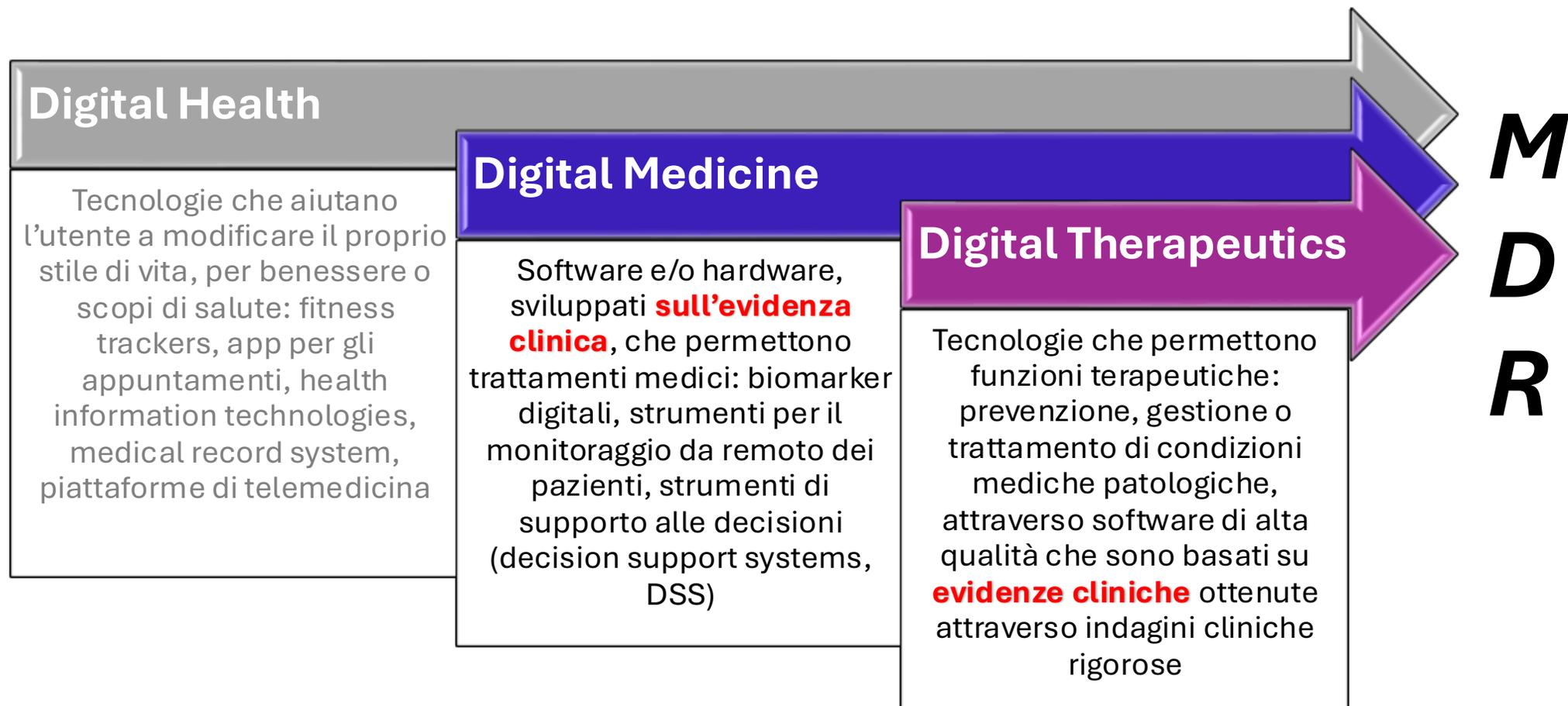
## Digital therapeutic (DTx)

**Health software destinato a trattare o alleviare una malattia, un disturbo, una condizione o una lesione generando ed erogando un intervento medico che abbia un impatto terapeutico positivo dimostrabile sulla salute di un paziente**

- ✓ DTx sono considerate un dispositivo medico.
- ✓ DTx può integrarsi con componenti ausiliari per formare un sistema DTx tramite:
  - utilizzo di hardware o piattaforme di uso generale (ad esempio smartphone, tablet, computer, orologio, cuffie), componenti di input o output (ad esempio dispositivi indossabili, sensori), prodotti farmaceutici o componenti di supporto del paziente o del medico necessari per il funzionamento di DTx; — utilizzo di dati specifici del paziente e del contesto per generare un intervento medico.
- ✓ DTx può funzionare indipendentemente o in aggiunta ad altri interventi, come ad esempio integrandosi con:
  - altri componenti DHT (ovvero monitoraggio, diagnostica, supporto alle decisioni cliniche) come parte di un prodotto DHT multifunzionale; — interventi medici in tandem (ovvero terapie erogate da medici, prodotti farmaceutici, dispositivi medici, DHT).

# Qualche definizione...

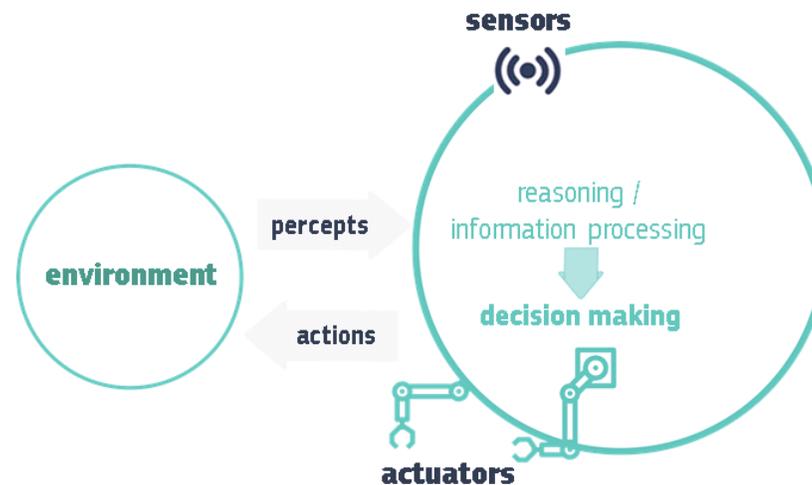
ISO/TR 11147:2023 Health informatics Personalized digital health-Digital therapeutics health software systems.



# I sistemi di Intelligenza Artificiale

I progressi nel campo delle tecnologie digitali e dell'intelligenza artificiale (*Artificial Intelligence, AI*) si ripercuotono in diversi settori, tra cui l'HEALTHCARE

Definizione (*Regolamento sull'AI*): un sistema automatizzato progettato per funzionare con livelli di autonomia variabili e che può presentare adattabilità dopo la diffusione e che, per obiettivi espliciti o impliciti, deduce dall'input che riceve come generare output quali previsioni, contenuti, raccomandazioni o decisioni che possono influenzare ambienti fisici o virtuali.



REPORT / STUDY | Publication 18 December 2018

**A definition of Artificial Intelligence: main capabilities and scientific disciplines**

# I sistemi di Intelligenza Artificiale

- Intelligenza artificiale **basata su modelli** (*model-based AI*): si definisce e realizza un modello formale (e.g. matematico) di un certo fenomeno e si utilizzano strumenti dedicati ad analizzare il modello  
*Svantaggio: non è semplice costruire modelli di fenomeni complessi*
- Intelligenza artificiale **basata su apprendimento automatico** (*machine-learning (ML)-based AI*): il modello viene costruito a partire dai dati, dando al sistema una serie di esempi dai quali il sistema impara
  - *supervised learning: si utilizzano dataset noti per l'addestramento dell'algoritmo e per estrapolare l'output*
  - *unsupervised learning: c'è un autoapprendimento dei pattern dei dati di ingresso*
  - *reinforcement learning: un computer (agente) impara a svolgere un'attività tramite ripetute interazioni di tipo "trial-and-error" (eseguite per tentativi ed errori) con un ambiente dinamico.**Svantaggio: ho bisogno di tanti dati per addestrare bene il modello*

# I sistemi di Intelligenza Artificiale



**Dati di addestramento:** i dati utilizzati per addestrare un sistema di AI adattandone i parametri che può apprendere;

**Dati di convalida:** i dati utilizzati per fornire una valutazione del sistema di AI addestrato e per metterne a punto, tra l'altro, i parametri che non può apprendere e il processo di apprendimento, al fine tra l'altro di evitare lo scarso (underfitting) o l'eccessivo (overfitting) adattamento ai dati di addestramento;

**Dati di prova:** i dati utilizzati per fornire una valutazione indipendente del sistema di AI al fine di confermarne le prestazioni attese prima della sua immissione sul mercato o messa in servizio

*I set di dati di addestramento, convalida e prova sono **pertinenti**, sufficientemente **rappresentativi** e, nella misura del possibile, **esenti da errori** e completi nell'ottica della finalità prevista. Essi possiedono le **proprietà statistiche appropriate**, anche, ove applicabile, per quanto riguarda le persone o i gruppi di persone relativamente ai quali il sistema di IA ad alto rischio è destinato a essere usato. Queste caratteristiche dei set di dati possono essere soddisfatte a livello di singoli set di dati o a livello di una combinazione degli stessi.*

# Il Regolamento UE 2017/745 e l'Intelligenza Artificiale



Il Fabbricante del dispositivo assegna la DESTINAZIONE D'USO del dispositivo e definisce il livello di **EVIDENZA CLINICA** necessaria per dimostrare il beneficio clinico del dispositivo (art. 61).

*Nota 1.: Evidenza clinica: i dati clinici e i risultati della valutazione clinica relativi a un dispositivo, in qualità e quantità sufficienti da permettere una valutazione qualificata sulla capacità del dispositivo di ottenere i benefici clinici e la sicurezza previsti quando è utilizzato come previsto dal fabbricante*

*Nota 2: Nel caso di SiMD l'evidenza clinica del software basato su AI deve essere fornita all'interno della dimostrazione della conformità del dispositivo che lo contiene*

# Il Regolamento UE 2017/745-Valutazione clinica ed indagini cliniche

«**valutazione clinica**»: un processo sistematico e programmato atto a produrre, raccogliere, analizzare e valutare in maniera continuativa i **dati clinici** relativi a un dispositivo per verificarne la sicurezza e le prestazioni, benefici clinici compresi, quando è utilizzato come previsto dal fabbricante;

«**dati clinici**»: informazioni sulla sicurezza o sulle prestazioni ricavate dall'impiego di un dispositivo e che provengono:

- ✓ dalle indagini cliniche relative al dispositivo in questione,
- ✓ dalle indagini cliniche o da altri studi pubblicati nella letteratura scientifica relativi a un dispositivo di cui è dimostrabile l'equivalenza al dispositivo in questione,
- ✓ da relazioni pubblicate nella letteratura scientifica sottoposta a valutazione inter-pares su altre esperienze cliniche relative al dispositivo in questione o a un dispositivo di cui è dimostrabile l'equivalenza al dispositivo in questione,
- ✓ da informazioni clinicamente rilevanti risultanti dalla sorveglianza post-commercializzazione, in particolare il follow-up clinico post-commercializzazione;

«**indagine clinica**»: qualsiasi indagine sistematica cui partecipano uno o più soggetti umani, volta a valutare la sicurezza o le prestazioni di un dispositivo.

# Generazione di evidenze per dispositivi medici basati su AI

Non tutti gli studi in cui si utilizzano dati di soggetti umani si identificano come **INDAGINI CLINICHE**

## Studio prospettico

- Se il dispositivo ha come scopo quello di determinare uno stato futuro del paziente (e.g. predisposizione, prognosi, predizione) o se l'output del dispositivo ha un impatto sugli esiti clinici (e.g. efficacia del trattamento) o sulle decisioni sulla gestione del paziente.

## Studio retrospettivo

- Se lo scopo è generare dati necessari a supporto della conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione ma non c'è alcun impatto sulla gestione del paziente e la ricerca non introduce alcun rischio per i pazienti.
- Possibile solo se c'è un accesso a dataset di dimensioni e qualità adeguate ottenuti dalla popolazione target.

# Generazione di evidenze per dispositivi medici basati su AI

- Spesso per dispositivi basati su AI si generano evidenze tramite studi **retrospettivi** (e.g. *in silico*, su computer) in cui si utilizzano dataset per sviluppare gli algoritmi e testarne le performance tecniche (accuracy, sensitivity, specificity, area under the ROC curve, etc.), ovvero la capacità di generare in maniera accurata e affidabile un'uscita dai dati di ingresso.
- Questo tipo di studi costituiscono una sorta di *studi di fattibilità* volti a dimostrare la **validità tecnica interna** del dispositivo nelle sue primissime fasi di vita, senza che esso possa esplicitare la funzionalità medica finale.
- In questa fase le performance dell'algoritmo sono sovrastimate (overfitting e poca generalizzabilità) e l'algoritmo non è pronto per l'applicazione clinica.
- Questi studi, in generale, non sono qualificabili come **INDAGINI CLINICHE**.

# Generazione di evidenze per dispositivi medici basati su AI

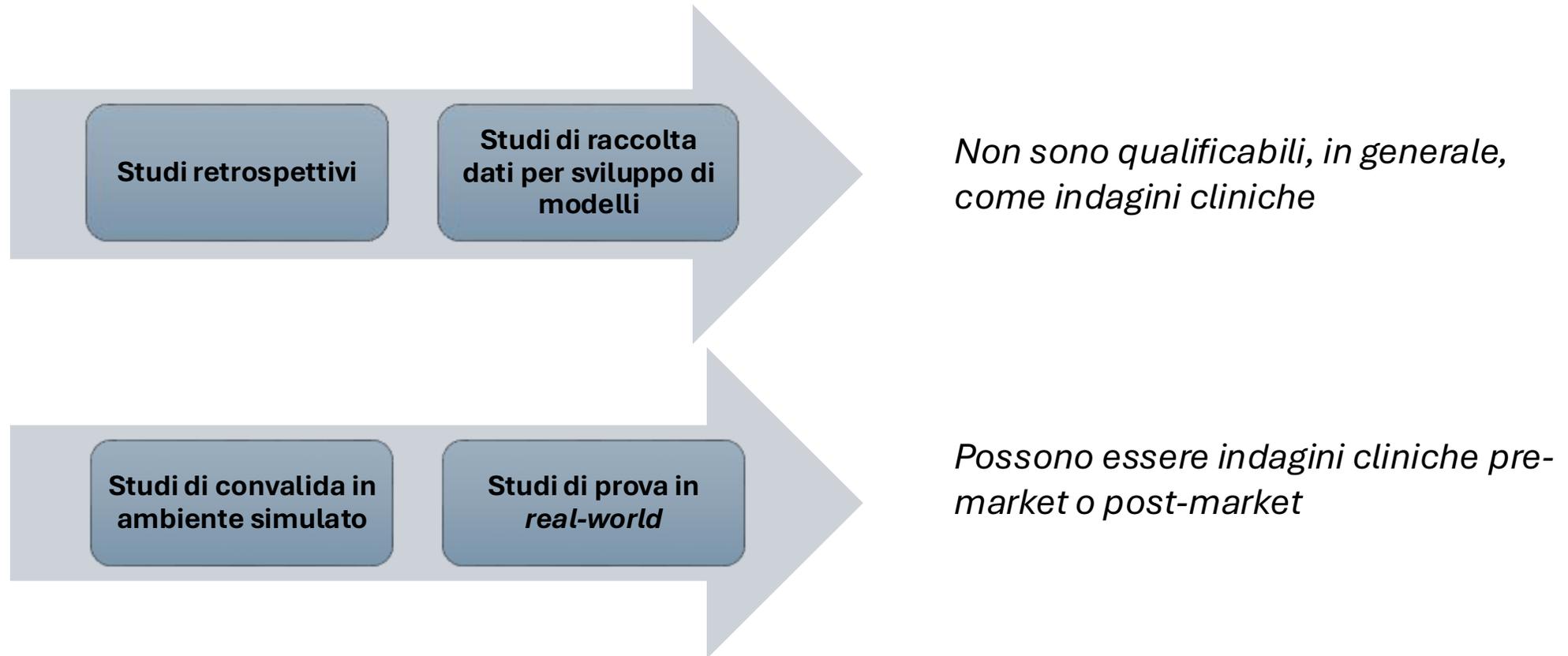
- L'accuratezza del modello viene testata in un ambiente controllato che simula le condizioni reali (fase di CONVALIDA o VALIDAZIONE ESTERNA).
- Il dataset utilizzato per la convalida deve essere indipendente dal dataset utilizzato per l'addestramento e sviluppo precoce.
- Studi per la valutazione delle prestazioni e della sicurezza del dispositivo
- Questi studi, in generale, si identificano come **INDAGINI CLINICHE** (*pre-market*)

# Generazione di evidenze per dispositivi medici basati su AI

- Studi per confermare se la **PERFORMANCE CLINICA** nel suo ambiente di utilizzo è comparabile alla performance nell'ambiente di testing simulato (fase di PROVA)
  - 1. «prestazione clinica»: la capacità di un dispositivo, dovuta a effetti medici, diretti o indiretti, derivanti dalle sue caratteristiche tecniche o funzionali, ivi comprese diagnostiche, di ottenere la destinazione d'uso dichiarata dal fabbricante, procurando in tal modo un beneficio clinico per i pazienti, quando è utilizzato come previsto dal fabbricante.
  - 2. e.g. *positive predictive value, negative predictive value, likelihood ratios, usability*
- Si possono valutare anche le performance dell'algoritmo nel tempo
- Questi studi si possono configurare come **INDAGINI CLINICHE** *pre-market* o, se il dispositivo è già sul mercato, *post-market*

# Generazione di evidenze per dispositivi medici basati su AI

In base allo stadio di sviluppo del dispositivo medico basato su AI il Fabbricante pianifica uno studio definendo in maniera chiara ed inequivocabile gli **endpoint** dello stesso.

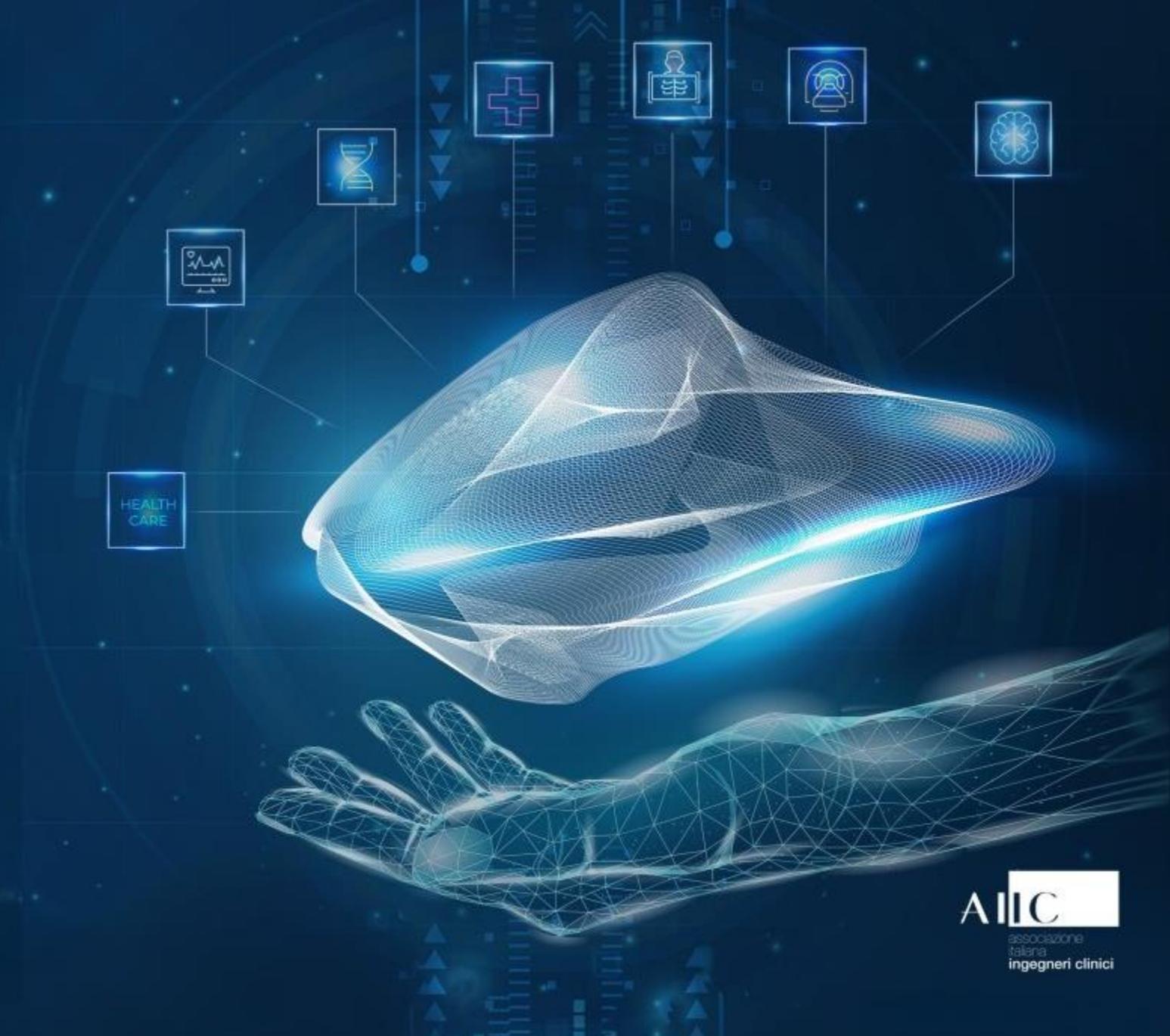


# Conclusioni

- È necessario essere consapevoli che molti strumenti usati in medicina e basati su AI si qualificano come dispositivi medici e, dunque, devono essere conformi alle previsioni del Regolamento UE 2017/745.
- La volontà del Fabbricante di destinare il proprio dispositivo all'utilizzo medico è fondamentale.
- Tra i tanti obblighi del Fabbricante c'è l'effettuazione della VALUTAZIONE CLINICA e, ove necessario, di INDAGINI CLINICHE volte a stabilire la sicurezza e le performance di un dispositivo.
- La necessità di svolgere o meno indagini cliniche su dispositivi medici basati su AI dipende strettamente dalla fase di sviluppo e implementazione dell'algoritmo e dagli endpoint dello studio che si vuole effettuare.

**AIIIC** 2024  
ROMA

**Grazie per  
l'attenzione!**



**AIIIC**  
associazione  
italiana  
ingegneri clinici