

**ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA**

**CAMPUS DI CESENA**

**SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**TITOLO DELLA TESI**

**Evoluzione legislativa e normativa sui dispositivi medici – analisi e ricadute sul mercato e sulla gestione**

**Tesi in**

**Bioimmagini LM**

**Relatore**

Prof.ssa Cristiana Corsi

**Presentata da**

Paolo Martini

**Correlatore**

Ing. Roberto Camillini

Sessione II°

Anno Accademico 2014/2015



# Indice

<b>Introduzione</b>	1
<b>Capitolo 1: Dispositivi medici: il sistema italiano di regolamentazione</b>	2
1.1 Il nuovo approccio e le direttive sui dispositivi medici	4
1.2 Requisiti, classificazione e procedure per l'attestazione della conformità	7
1.3 La sperimentazione clinica con i dispositivi medici	20
1.4 La sorveglianza e la vigilanza sui dispositivi medici	18
1.5 I dispositivi medico-diagnostici in vitro	19
<b>Capitolo 2: Il nuovo Regolamento europeo – Revisioni delle direttive sui dispositivi medici</b>	23
2.1 Introduzione	23
2.2 Verso una legislazione più sicura, trasparente e sostenibile	23
2.3 Contesto della proposta relativa ai dispositivi medici	25
2.4 Campo di applicazione e definizioni	26
2.5 Obblighi e responsabilità degli operatori economici	28
2.6 Identificazione e tracciabilità dei dispositivi, registrazione dei dispositivi e degli operatori economici, Eudamed	30
2.7 Organismi notificati	31
2.8 Classificazione e valutazione della conformità	32
2.9 Valutazione clinica e indagini cliniche	33
2.10 Vigilanza e sorveglianza del mercato	35
2.11 Governance e disposizioni finali	35
2.12 La proposta di regolamento relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro: le principali novità	36
2.13 Necessità di adattarsi a un mercato globale	38
<b>Capitolo 3: Regolamentazione di un dispositivo medico negli USA</b>	40
3.1 Introduzione	40
3.2 Definizione di un dispositivo medico	41
3.3 Classificazione	42
3.4 Establishment Registration e Medical Device Listing	45
3.5 Premarket Notification 510(k)	46

3.6	Premarket Approval (PMA)	51
3.7	Investigational Device Exemption (IDE)	52
3.8	Labeling	55
3.9	Quality System Regulation (QSR)	55
3.10	Medical Device Reporting (MDR)	56
3.11	Marchi di certificazione di sicurezza	57
<b>Capitolo 4:</b>	<b>Regolamentazione di un dispositivo medico in Giappone</b>	<b>58</b>
4.1	Introduzione	58
4.2	Processo di registrazione	59
4.3	Classificazione	60
4.4	Marketing Authorization Holder (MAH)	62
4.5	Parziale Revisione del PAL	63
<b>Capitolo 5:</b>	<b>Regolamentazione nei paesi emergenti (Brasile – Russia – India - Cina)</b>	<b>64</b>
5.1	Introduzione	64
5.2	Brasile	65
5.3	Russia	69
5.4	India	71
5.5	Cina	72
<b>Capitolo 6:</b>	<b>Confronto fra i mercati e approcci per un coordinamento internazionale</b>	<b>75</b>
6.1	Introduzione	75
6.2	Confronto fra la legislazione europea e statunitense	75
6.3	Legislazione giapponese	78
6.4	Aspetto internazionale	79
6.5	Approcci per un coordinamento internazionale (le tendenze regolatorie per il futuro)	80
6.6	IMDRF – priorità strategiche fino al 2020: focus su revisione dei dispositivi e sorveglianza	81
6.7	L’evoluzione della disciplina in Europa	83
6.8	L’evoluzione della disciplina negli USA	84
6.9	L’evoluzione della disciplina in Giappone	85
<b>Conclusioni</b>		<b>86</b>
<b>Bibliografia</b>		<b>87</b>

# Introduzione

Scopo di questo lavoro di tesi è la revisione della legislazione in materia di dispositivi medici nel mercato europeo, facendone un confronto con la normativa extra-europea. In particolare si sono studiati ed analizzati anche la regolamentazione degli Stati Uniti e del Giappone, che insieme a quella dell'Unione Europea, rappresentano attualmente i tre maggiori mercati mondiali di dispositivi medici. L'obiettivo quindi è stato la ricerca, lo studio e l'analisi critica dei vari sistemi legislativi in vigore, la loro evoluzione e le prospettive future.

Considerando il punto di vista del fabbricante di dispositivi medici, si sono illustrati percorsi normativi per poter immettere sul mercato un nuovo dispositivo medico nell'Unione Europea, negli Stati Uniti e in Giappone, evidenziando le procedure da seguire, le modalità di commercializzazione nei tre mercati, le certificazioni richieste, facendone un'analisi comparativa di un mercato rispetto agli altri.

Sempre nella stessa ottica, si è inoltre effettuata una sintetica analisi del mercato dei dispositivi medici nei paesi emergenti, in quanto sono già, e lo diventeranno sempre più, una risorsa importante per una azienda con una visione internazionale del mercato.

Il settore dei dispositivi medici è in continua evoluzione con dispositivi sempre più innovativi e ad alto tasso tecnologico. Il ruolo dei dispositivi medici nell'assistenza sanitaria è cruciale. La varietà e la capacità innovativa di questo settore contribuiscono significativamente al miglioramento della qualità e dell'efficacia dell'assistenza sanitaria.

I fabbricanti devono quindi conoscere alla perfezione tutti i meccanismi che regolano questo complesso settore.

Questo lavoro di tesi si è svolto con il supporto della U.O. di Ingegneria Clinica dell'Azienda USL della Romagna presso l'Ospedale Infermi di Rimini, in cui, durante l'attività di tirocinio, ci si è confrontati con la gestione dei dispositivi medici all'interno della realtà ospedaliera partecipando alle attività di inventario, manutenzione correttiva e preventiva, di collaudo, delle verifiche di sicurezza elettrica delle apparecchiature biomediche, partecipando anche ai corsi tecnici di aggiornamento e a tutti i flussi di lavoro all'interno dell'unità operativa di Ingegneria Clinica.

# CAPITOLO 1

## Dispositivi medici: il sistema italiano di regolamentazione

La normativa italiana recepisce le specifiche direttive comunitarie che regolamentano in modo uniforme, in tutti i paesi della UE, il complesso settore dei dispositivi medici in tutti i suoi molteplici aspetti (requisiti essenziali, caratteristiche tecniche, produzione, indagini cliniche, registrazione dei fabbricanti, organismi notificati, immissione in commercio, vigilanza e sorveglianza sul mercato).

Le direttive comunitarie e le norme legislative italiane che le hanno recepite disciplinano, separatamente, tre categorie di dispositivi medici. I riferimenti normativi fondamentali sono:

- Decreto Legislativo 46/97 (di recepimento della Direttiva Generale 93/42/CEE sui **dispositivi medici**), modificato dal D. Lgs 25/01/2010 n.37
- Decreto Legislativo 507/92 (di recepimento della Direttiva Generale 90/385/CEE sui **dispositivi medici impiantabili attivi**), modificato dal D. Lgs 25/01/2010 n.37
- Decreto Legislativo 332/00 (di recepimento della Direttiva Generale 98/79/CE relativa ai **dispositivi medico-diagnostici in vitro**), modificato dal D. Lgs 25/01/2010 n. 37

I dispositivi diagnostici in vitro sono una categoria separata di dispositivi medici che comprende reagenti, calibratori, materiali di controllo, kit, strumenti, apparecchi, attrezzature o sistemi, utilizzati da soli o in combinazione, destinati ad essere impiegati *in vitro* per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti. Per tali dispositivi, ai fini della marcatura CE e della successiva commercializzazione, sono richieste prove di valutazione delle prestazioni che di fatto non si eseguono su soggetti umani.

Al contrario dei termini “farmaco” e “medicinale”, che affondano le proprie radici nel tempo, l’espressione “dispositivo medico” è di diffusione piuttosto recente nel nostro Paese. Quando già da alcuni decenni nel mondo anglosassone si parlava di “*medical devices*”, la normativa italiana non aveva infatti ancora elaborato una nozione e una disciplina corrispondenti a quelle evocate da questi termini della lingua inglese.

Fino al 1985 le Istituzioni comunitarie avevano cercato di raggiungere l’obiettivo di un mercato unico all’interno della Comunità europea attraverso direttive di armonizzazione delle legislazioni nazionali, che miravano a stabilire ogni aspetto tecnico dei prodotti di volta in volta considerati e imponevano agli Stati membri di abbandonare le proprie discipline particolari uniformandosi a quella stabilita dalla Comunità. Questo sistema (utilizzato ad esempio, nel settore dei farmaci e per regolamentare vari aspetti del settore alimentare) appariva tuttavia problematico, perché la fissazione di requisiti

tecniche di dettaglio richiedeva tempi lunghi, che apparivano incompatibili con gli ambiziosi traguardi che si era posta la Comunità. Con una risoluzione del 7 maggio 1985 (85/C 136/01) il Consiglio approvò, pertanto, una nuova strategia in materia di armonizzazione tecnica, basata sull'approvazione di disposizioni applicabili a settori e a grandi famiglie di prodotti e a tipi di rischio. I quattro principi fondamentali di questo “*nuovo approccio*” prevedono che:

- l'armonizzazione assicurata dalla legislazione comunitaria si limiti ai requisiti fondamentali in materia di sicurezza che i prodotti devono soddisfare per poter essere messi in commercio nella Comunità;
- l'elaborazione delle specifiche tecniche di fabbricazione sia affidata agli organi competenti in materia di “normalizzazione” industriale (in particolare, in ambito europeo, al Comitato europeo di normalizzazione CEN e al comitato europeo di normalizzazione elettrotecnica CENELEC);
- le specifiche tecniche elaborate da questi organi non assumono valore obbligatorio, mantenendo il carattere di norme volontarie;
- le amministrazioni degli Stati membri siano tenute a riconoscere ai prodotti fabbricati secondo le “norme armonizzate” una presunzione di conformità ai requisiti fondamentali stabiliti dalla direttiva, e il produttore sia libero di non attenersi a tali norme, assumendosi però l'onere, in tal caso, di dimostrare la conformità dei propri prodotti ai requisiti fondamentali.

Le tre direttive sui dispositivi medici rispondono integralmente alla “filosofia” del nuovo approccio.

## **1.1 Il nuovo approccio e le direttive sui dispositivi medici**

Nell'introduzione al capitolo è stato delineato l'ambito normativo nel quale si collocano i dispositivi medici. Al fine di chiarire cosa siano i dispositivi medici, è opportuno richiamare le definizioni comprese nell'Art.1 delle due principali direttive che regolano il settore: esse, se pur con qualche differenza tra i due testi, li descrivono come una categoria di prodotti (strumenti, apparecchi, impianti, sostanze, software o altro prodotto) destinati dal fabbricante ad essere impiegati sull'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo o terapia, attenuazione o compensazione di ferite o handicap, ma anche di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico, o di controllo del concepimento.

Si tratta di un vasto numero di prodotti, molto diversi tra loro, alcuni dei quali sono di comune utilizzo anche in ambiente domestico o per uso personale (come ad esempio i termometri e i cerotti), altri destinati solo all'uso in ambienti sanitari (come la gran parte delle strumentazioni utilizzate negli ambulatori e nelle strutture ospedaliere), altri possono essere utilizzati esclusivamente da personale specializzato (come ad esempio gli apparecchi radiografici).

Alcuni dispositivi utilizzano fonti di energia (i dispositivi *attivi*, quali tutti quelli che funzionano attraverso l'alimentazione elettrica), altri sono impiantati a breve/medio termine (ad esempio, un filo di sutura riassorbibile) o in modo permanente nell'uomo (come accade per le valvole cardiache o per le protesi articolari). Un prodotto può essere considerato dispositivo medico se svolge una delle funzioni previste nella definizione attraverso una modalità d'azione che non sia farmacologica, immunologica o mediante un processo metabolico, ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi.

## La libera circolazione dei prodotti

L'immissione in commercio dei dispositivi medici è regolamentata su base comunitaria; pertanto essa, in tutto il mercato interno dei 28 Paesi dell'Unione Europea nonché, in base ad accordi commerciali, nei Paesi dello spazio economico europeo (EFTA), avviene secondo il medesimo sistema, definito “*nuovo approccio*”. Esso è stato adottato dall'Unione Europea con la risoluzione del Consiglio EU 7 maggio 1985, allo scopo di rimuovere ostacoli tecnici agli scambi nel mercato interno. Il sistema (fig. 1) è alla base di numerose direttive che regolano diversi settori, come appunto quello dei dispositivi medici e dei dispositivi medici-diagnostici in vitro.

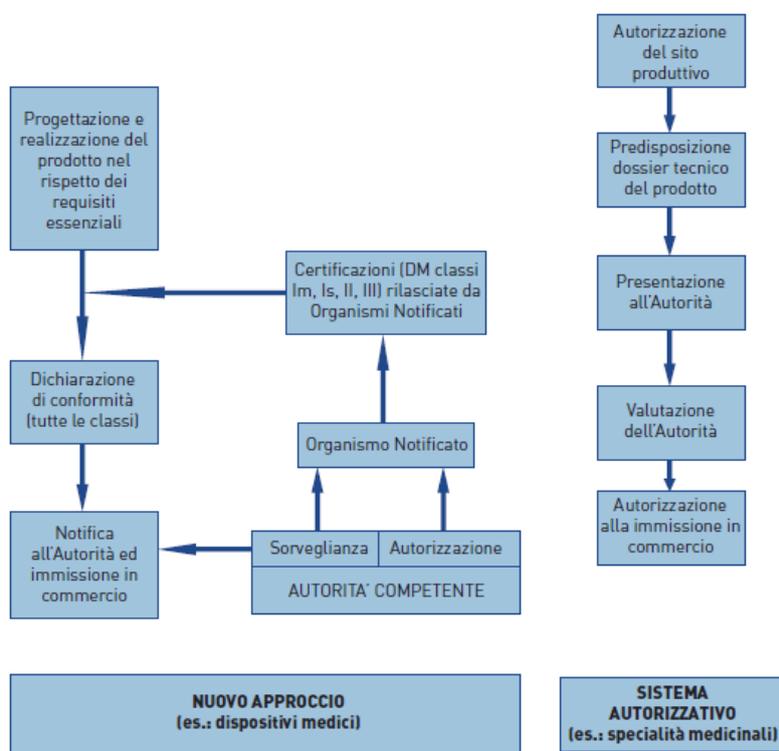


Fig. 1 - Comparazione tra sistema tradizionale e “nuovo approccio” ai fini dell'immissione in commercio

Esso garantisce che gli stessi requisiti essenziali vengano richiesti ai prodotti nei diversi Paesi dell'Unione e, conseguentemente, che le autorità competenti di ciascun Stato membro permettano la

circolazione di dispositivi fabbricati in altri Stati membri, sulla base della certezza giuridica dell'equivalenza di tali prodotti con quelli che rispondono alla normativa applicabile nel loro Paese. D'altro canto ciò obbliga ciascun Paese a non introdurre, attraverso norme nazionali, restrizioni alla libera circolazione di prodotti che abbiano rispettato le direttive.

La "conformità" ai requisiti previsti nelle direttive viene dimostrata dalla presenza sul prodotto del marchio CE (fig. 2) e dall'emanazione, da parte del fabbricante, della dichiarazione di conformità alla/e direttiva/e applicabile/i.

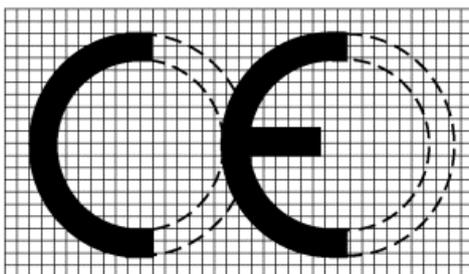


Fig. 2 – Il marchio CE

Il sistema prevede una particolare definizione di *fabbricante*, il quale è il soggetto che assume la responsabilità della conformità del prodotto, ma che può non esserne il produttore materiale, potendo egli affidare a terzi la realizzazione dello stesso, o anche solo di una parte del processo produttivo (quale la progettazione, la fabbricazione, l'eventuale sterilizzazione, l'etichettatura o l'imballaggio). Il fabbricante può aver sede in uno qualsiasi dei Paesi dell'Unione e non deve nominare un proprio rappresentante nei restanti Stati membri dove il prodotto viene commercializzato. Di rilievo è anche la figura del *mandatario del fabbricante*; tale figura è designata dal fabbricante non comunitario per rappresentarlo e agire in sua vece; al mandatario, che deve aver sede in uno dei Paesi dell'UE, si possono rivolgere le autorità competenti invece che al fabbricante.

Una caratteristica essenziale del "nuovo approccio" è che esso, a differenza di quanto accade, ad esempio, per la normativa vigente in materia di specialità medicinali, non richiede - da parte di un'autorità competente - un'autorizzazione preventiva all'immissione in commercio di prodotti che rientrano tra quelli ai quali si applica la normativa di settore. Questo approccio potrebbe non risultare intuitivo e apparire meno rassicurante, sul piano della sicurezza dei prodotti ai quali si applica, rispetto ad un sistema che preveda un'autorizzazione preliminare alla commercializzazione. Tale sensazione è plausibile solo se non si conosce nei suoi elementi fondanti il sistema del "nuovo approccio", ed in particolare i meccanismi che sono stati previsti per garantire che i prodotti, dispositivi medici compresi, siano *sicuri* ed *efficaci*. Le direttive infatti, a prescindere dalla tipologia di dispositivo medico, prevedono modalità sistematiche di vigilanza e controllo sui dispositivi medici, che possono essere effettuate dall'autorità competente, dagli organismi notificati, ma anche dagli utilizzatori e dai

fabbricanti stessi. Inoltre le modalità di immissione sul mercato previste con questo sistema permettono di avere a disposizione, in tempi brevi, dispositivi medici sempre più innovativi, sicuri ed efficaci.

Le direttive dello specifico settore dei dispositivi medici, in particolare, indicano una serie di *requisiti essenziali* di sicurezza e relativi ad altre esigenze di interesse collettivo, quali quelli di efficacia, che i prodotti debbono rispettare, senza però prescrivere dettagli tecnici per raggiungere l'ottemperanza a tali requisiti. Sarà il fabbricante, con le modalità specificate nella direttiva stessa, a dover accertare che il suo prodotto soddisfi i requisiti essenziali di sicurezza ed efficacia ad esso applicabili, documentando tale processo attraverso la predisposizione di un dossier tecnico che includa documentazione (elencata nell'allegato VII del D. Lgs. 46/97) relativa alla progettazione, alla gestione dei rischi, alla fabbricazione dei prodotti, alle eventuali relazioni di prova, alle etichette ed istruzioni per l'uso, a dati clinici che confermino l'efficacia del dispositivo e ad indicazioni sulle procedure relative alla sorveglianza nella fase successiva all'immissione in commercio (*post-marketing*), comprendenti la rintracciabilità, le segnalazioni di incidenti e il ritiro dal commercio.

### **Le norme tecniche armonizzate**

Come già accennato, il fabbricante, onde dimostrare di aver soddisfatto i requisiti essenziali di sicurezza applicabili ai suoi prodotti, può far riferimento alle norme tecniche armonizzate.

Queste ultime sono specificazioni tecniche, elaborate da organismi riconosciuti a svolgere attività normativa (in Europa: CEN e CENELEC), il rispetto delle quali non è obbligatorio.

Più in particolare, ai sensi della direttiva 98/34/CE, la “norma” è una “specificazione tecnica approvata da un organismo riconosciuto a svolgere attività normativa per applicazione ripetuta o continua, la cui osservazione non è obbligatoria, ed appartiene ad una delle seguenti categorie”:

- Norma Internazionale (elaborata dall'ISO o, per il settore elettrico, dall'IEC)
- Norma Europea (elaborata rispettivamente da CEN o CENELEC)
- Norma Nazionale (elaborata, in Italia, da UNI o CEI)

Tali norme sono consensuali (in quanto devono essere approvate con il consenso di coloro che hanno partecipato ai lavori), volontarie (le parti interessate si impongono spontaneamente di rispettarle), democratiche (tutte le parti economico-sociali interessate possono partecipare ai lavori di compilazione). Esse riflettono lo stato dell'arte relativamente alle conoscenze in un determinato settore.

Le norme tecniche divengono “armonizzate” quando vengono adottate a livello europeo, su mandato della Commissione, dai Comitati Europei di Normalizzazione CEN o CENELEC, quest'ultimo per il

settore elettrico; solitamente costituiscono l'adozione in campo europeo di norme internazionali. Tali norme armonizzate assumono particolare importanza nel campo dei dispositivi medici, in quanto le direttive europee prevedono che dall'applicazione di tali norme deriva una presunzione di conformità ai requisiti essenziali previsti per i singoli dispositivi sottoposti a marcatura CE.

Sia la direttiva 90/385/CEE (recepita in Italia con D. Lgs. 507/92) inerente i dispositivi medici impiantabili attivi, che la direttiva 93/42/CEE (recepita con D. Lgs. 46/97) relativa ai dispositivi medici, prevedono specifici e dettagliati requisiti essenziali di efficacia e sicurezza a cui devono rispondere i dispositivi medici. Al fine di comprovare la conformità dei propri dispositivi medici ai requisiti essenziali previsti, un fabbricante può applicare "norme" tecniche esistenti.

E' importante ribadire che l'applicazione delle norme tecniche da parte dei fabbricanti è *volontario*, anche se auspicabile, dal momento che esse, frequentemente aggiornate o - se del caso - riscritte rappresentano lo "stato dell'arte" del settore; il loro rispetto quindi assicura - come espressamente stabilito in tutte le direttive di *nuovo approccio* - una presunzione di conformità, che invece il fabbricante dovrà compiutamente dimostrare in caso di non utilizzo delle norme stesse.

Le norme tecniche vengono usualmente suddivise in "orizzontali", quando sono applicabili ad ampi settori di dispositivi medici, e "verticali" quando dettano specificazioni tecniche dirette a singoli tipologie di dispositivi.

## **Valutazione clinica**

Tra i requisiti essenziali a carattere generale (quelli che sono applicabili a qualsiasi dispositivo medico) vi è la previsione che il dispositivo medico fornisca la prestazione assegnatagli dal fabbricante, e quindi sia *efficace*.

La dimostrazione di tale requisito essenziale è ora previsto che sia ottenuta, per tutti i dispositivi medici, da parte del fabbricante, con una *valutazione clinica*. Essa può basarsi su dati clinici pre-esistenti o sui risultati di indagini cliniche effettuate *ad hoc*. Su questo tema si ritornerà nei paragrafi successivi, in particolare per quando riguarda le indagini cliniche.

## **1.2 Requisiti, classificazione e procedure per l'attestazione della conformità**

Come già accennato in precedenza, con le direttive di *nuovo approccio*, si abbandona l'imposizione ai fabbricanti di prescrizioni tecniche precise e dettagliate, ma si definiscono regole e principi generali di sicurezza e di prestazione, *i requisiti essenziali*, che i prodotti regolamentati dovranno soddisfare per poter circolare liberamente nei paesi dell'Unione Europea.

L'aver imposto per legge dei requisiti essenziali vincolanti per tutti i dispositivi medici, è stato un notevole passo in avanti per quanto riguarda la tutela della salute pubblica. Inoltre, a garanzia della loro sicurezza ed efficacia, tenuto conto che non è prevista alcuna autorizzazione preventiva da parte delle autorità competenti, sono state previste specifiche procedure di valutazione della conformità ai requisiti essenziali, prima della marcatura CE e della successiva immissione in commercio dei prodotti. I dispositivi medici sono stati classificati in classi di rischio crescente e per ciascuna classe sono state individuate procedure di valutazione della conformità diversificate e sono stati identificati i soggetti deputati a tale valutazione.

In questo paragrafo si farà riferimento ai **dispositivi medici** regolati dalla direttiva 93/42/CEE (attuata in Italia con il D. Lgs. 46/97, con le modifiche introdotte dal D. Lgs. 25 gennaio 2010 n. 37 che ha recepito la direttiva 2007/47/CE) e agli aspetti normativi peculiari previsti per i **dispositivi medici impiantabili attivi**, categoria omogenea di dispositivi regolata per prima nell'ambito del settore del nuovo approccio con la direttiva 90/385/CEE (attuata in Italia con il D. Lgs. 507/92, anch'esso modificato dal citato D. Lgs. 25 gennaio 2010).

## **DISPOSITIVI MEDICI (D. Lgs. 46/97)**

### **I requisiti essenziali**

Qualunque dispositivo medico, per poter recare la marcatura CE, deve corrispondere ai cosiddetti "requisiti essenziali" esposti nell'allegato I del D. Lgs. 46/97. Si tratta di requisiti di sicurezza e di efficacia che sia i dispositivi sia il loro sistema produttivo devono possedere.

Come recita tale allegato, infatti, "i dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo che la loro utilizzazione non comprometta lo stato clinico e la sicurezza dei pazienti, né la sicurezza e la salute degli utilizzatori ed eventualmente di terzi, quando siano utilizzati alle condizioni e per i fini previsti, fermo restando che gli eventuali rischi debbono essere di livello accettabile, tenuto conto del beneficio apportato al paziente, e compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza". Questo significa che - per produrre un dispositivo medico conforme al Decreto - il fabbricante dovrà dimostrare che non solo il suo prodotto, ma anche il processo produttivo nei suoi diversi aspetti (progettazione, fabbricazione, controlli ecc.), rispettino i requisiti essenziali. L'elenco dei requisiti essenziali è suddiviso in due parti. La prima è dedicata ai *requisiti generali*, completamente rivolti alla sicurezza intrinseca dei dispositivi (come sicurezza e salute dei pazienti e utilizzatori, analisi dei rischi, minimizzazione dei rischi associati all'uso, garanzia delle prestazioni del dispositivo assegnate dal fabbricante). La seconda, suddivisa ulteriormente in 7 gruppi, copre tutti gli *aspetti progettuali e costruttivi del dispositivo*. Tanto più alta è la rischiosità del dispositivo, tanto

maggiori saranno le garanzie di sicurezza che il fabbricante dovrà fornire per la produzione del dispositivo.

## **Classificazione**

Una volta stabilito che un prodotto è definibile come dispositivo medico, il fabbricante dovrà classificarlo in una delle classi di rischio stabilite dal decreto, in base alla destinazione d'uso, al fine di attuare le procedure di valutazione della conformità previste per ciascuna classe.

I dispositivi medici sono classificati in quattro classi di rischio crescente (art. 8 del D. Lgs 46/97):

- **Classe I:** dispositivi meno critici, quali la gran parte di quelli non attivi e non invasivi.

All'interno di questa classe sono individuabili anche due sottoclassi:

*Classe Is:* dispositivi di classe I forniti allo stato sterile

*Classe Im:* dispositivi di classe I che svolgono una funzione di misura.

- **Classe IIa:** dispositivi a rischio medio, quali alcuni dispositivi non attivi (invasivi e non) e dispositivi attivi che interagiscono con il corpo in maniera non pericolosa.
- **Classe IIb:** dispositivi a rischio medio/alto, quali alcuni dispositivi non attivi (specie invasivi) e i dispositivi attivi che interagiscono con il corpo in maniera pericolosa.
- **Classe III:** dispositivi ad alto rischio, quali gran parte dei dispositivi impiantabili, quelli contenenti farmaci o derivati animali ed alcuni dispositivi che interagiscono sulle funzioni di organi vitali.

L'allegato IX del D. Lgs. 46/97 fornisce i criteri e le regole per classificare i dispositivi medici.

La classificazione si attua fondamentalmente tenendo conto dell'invasività del dispositivo, della sua dipendenza da una fonte di energia (dispositivo attivo) e della durata del tempo di contatto con il corpo.

I dispositivi **non invasivi** sono quelli che non penetrano in alcuna parte del corpo, né attraverso un orifizio né attraverso la cute. I dispositivi **invasivi** sono invece quelli destinati a penetrare anche solo parzialmente nel corpo, tramite un orifizio o una superficie corporea.

I dispositivi invasivi si dividono in:

- *dispositivi invasivi*, che penetrano attraverso gli orifizi del corpo;
- *dispositivi invasivi di tipo chirurgico*, che penetrano attraverso la superficie corporea sia nel contesto di un intervento chirurgico che al di fuori di esso;

- *dispositivi impiantabili*, destinati a essere impiantati totalmente nel corpo umano mediante un intervento chirurgico e a rimanere in tale sede dopo l'intervento. È considerato dispositivo impiantabile anche quello introdotto parzialmente nel corpo umano mediante intervento chirurgico e destinato a rimanere in sede dopo l'intervento per un periodo di almeno trenta giorni.

In base alla **durata dell'utilizzo** prevista, si distinguono dispositivi destinati a:

- *utilizzo temporaneo*: se la durata continua prevista è inferiore a 60 minuti;
- *utilizzo a breve termine*: se la durata continua prevista non è superiore a 30 giorni;
- *utilizzo a lungo termine*: se la durata continua è superiore a 30 giorni.

I dispositivi **attivi** sono quei dispositivi che per funzionare necessitano di una qualche forma di energia, diversa da quella generata direttamente dal corpo umano o dalla gravità, e che agiscono convertendo tale energia.

Esistono poi alcune categorie di dispositivi che sono oggetto di regole speciali di classificazione. Se un dispositivo medico ha più possibilità d'impiego, sarà quello più critico che determinerà la classe. Ugualmente se ad un dispositivo vengono applicate più regole per la classificazione, si utilizzeranno le regole che portano alla classificazione più elevata.

Una particolare tipologia di dispositivi medici è rappresentata dai sistemi e kit per campo operatorio. Essi sono costituiti da una serie di dispositivi, anche di diverse ditte e anche di classi differenti, assemblati fra loro; in tali sistemi e kit possono essere contenuti anche prodotti non classificabili come dispositivi medici.

Un accessorio è considerato un dispositivo medico a tutti gli effetti e deve essere classificato separatamente dal dispositivo con cui è impiegato. Il software che serve a far funzionare un dispositivo o ad influenzarne l'uso rientra automaticamente nella stessa classe del dispositivo. Per ogni classe sono individuate nel decreto delle specifiche procedure di marcatura.

## **Procedure di valutazione ed attestazione della conformità dei dispositivi medici**

La conformità viene valutata, per tutti i dispositivi di qualsiasi classe, dal fabbricante, che la attesta con una *dichiarazione* detta, appunto, *di conformità*.

Per i dispositivi di classe superiore alla I e per alcuni aspetti relativi ai dispositivi di classe Is e Im la conformità viene valutata, con diverse modalità, anche da un soggetto di terza parte, denominato *Organismo Notificato*, che la attesta mediante una certificazione rilasciata al fabbricante.

Prima di descrivere l'iter procedurale per la valutazione di conformità, si forniscono le definizioni dei termini sopra utilizzati.

La **dichiarazione di conformità** è un documento con il quale un fabbricante garantisce e dichiara che i propri prodotti soddisfano le disposizioni applicabili della direttiva di riferimento. In un sistema che responsabilizza fortemente il fabbricante, la dichiarazione di conformità non è un documento formale ma una assunzione di responsabilità indispensabile per la marcatura CE del prodotto e per la sua immissione in commercio.

Il **certificato CE** è un documento con il quale un soggetto di terza parte (Organismo Notificato) certifica di aver svolto un processo di valutazione della rispondenza di un dispositivo medico alle disposizioni applicabili della direttiva di riferimento.

Gli **Organismi Notificati** sono enti pubblici o privati autorizzati a svolgere attività di certificazione, nell'ambito di una specifica direttiva, dalle autorità competenti dei paesi in cui hanno sede. Gli Organismi vengono notificati da ogni Stato membro alla Commissione europea, la quale assegna loro un numero identificativo, inserendolo in un apposito elenco e in un database on-line.

Un fabbricante può richiedere la prevista certificazione ad un Organismo Notificato autorizzato da una qualsiasi autorità competente. La certificazione consente la marcatura CE del prodotto e la sua libera circolazione nei paesi comunitari.

I requisiti che un Ente deve possedere per essere autorizzato come Organismo Notificato per la certificazione dei dispositivi medici, sono elencati nell'allegato XI del D. Lgs. 46/97.

Le autorità competenti individuate dal D. Lgs. 46/97 per la autorizzazione ed il controllo degli Organismi Notificati sono il Ministero della Salute ed il Ministero dello Sviluppo Economico.

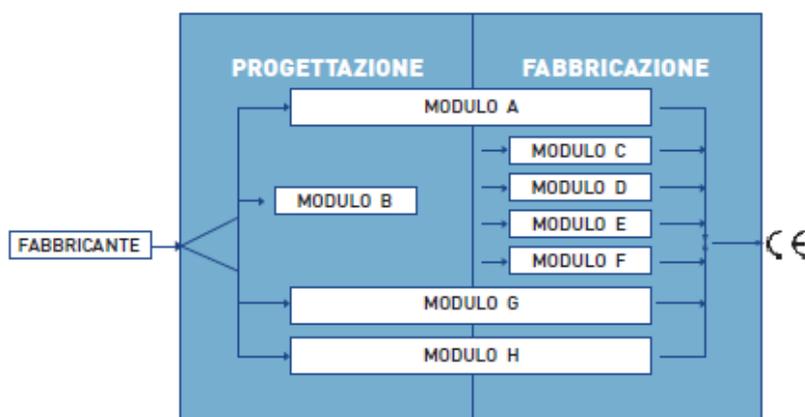
### **Iter procedurale per la valutazione della conformità**

La valutazione di conformità di un prodotto ai requisiti essenziali previsti da ciascuna direttiva di nuovo approccio viene eseguita secondo moduli ad hoc, stabiliti da una decisione del Consiglio dei Ministri CEE (90/683/CEE) approvata il 13 dicembre 1990, sostituita successivamente dalla decisione 93/465/CEE. La decisione illustra i criteri generali e i vari moduli da adottare secondo il rischio presentato dalle singole tipologie di prodotti e quindi secondo le diverse classificazioni previste dalle specifiche direttive. La valutazione di conformità deve riguardare tutti gli aspetti connessi con il prodotto e relativi sia alla progettazione che alla fabbricazione.

I moduli base sono otto, alcuni riguardano la valutazione solo della fase di progettazione, altri solo della fase di produzione, altri di entrambe le fasi.

I moduli di certificazione rappresentano una precisa procedura nella quale vengono identificati obblighi per il fabbricante ed, eventualmente, per l'Organismo Notificato.

Nella tabella successiva si riporta un diagramma di flusso semplificato delle procedure di valutazione di conformità secondo gli otto moduli:



I moduli possono essere combinati tra loro al fine di definire procedure complete di valutazione di conformità che dovranno quindi essere relative sia alla progettazione che alla produzione.

La direttiva 93/42/CEE, negli allegati II-VII, ha ripreso ed adattato sei di questi moduli (due, C e G, non vengono applicati). Gli allegati corrispondono ai seguenti moduli:

- Allegato II = modulo H
- Allegato III = modulo B
- Allegato IV = modulo F
- Allegato V = modulo D
- Allegato VI = modulo E
- Allegato VII = modulo A.

Ciascun allegato riporta la documentazione che il fabbricante deve approntare, gli adempimenti che dovrà attuare, le eventuali dichiarazioni di conformità che dovrà redigere e le certificazioni che dovrà richiedere all'Organismo Notificato. Gli allegati andranno eventualmente combinati tra loro al fine di definire procedure complete di valutazione (progettazione + produzione). Il tipo di intervento dell'Organismo Notificato sarà graduale e "dosato" in relazione alla classe del dispositivo, come di seguito specificato:

**Classe III e IIb:** la valutazione dell'Organismo riguarda tutti gli aspetti connessi al dispositivo medico che vanno dalla progettazione alla produzione.

**Classe IIa:** la valutazione dell'Organismo riguarda solo gli aspetti della produzione.

**Classe Is e Im:** la valutazione dell'Organismo riguarda solo alcuni aspetti della produzione (quelli legati alla sterilizzazione per i dispositivi di classe Is, quelli legati agli aspetti metrologici per i dispositivi di classe Im).

**Classe I:** non è previsto l'intervento dell'Organismo; progettazione e produzione vengono valutate ed accertate solo dal fabbricante.

L'articolo 11 del D. Lgs. 46/97 riporta per ciascuna classe di dispositivo gli allegati applicabili e le loro eventuali possibili combinazioni, nonché le opzioni di scelta tra le varie procedure come di seguito verrà specificato.

Per la **classe I** il fabbricante potrà marcare CE il prodotto e immetterlo in commercio dopo aver redatto una dichiarazione di conformità CE ai requisiti essenziali, in base all'*allegato VII*. Con tale documento il fabbricante garantisce e dichiara che i propri prodotti soddisfano le disposizioni della direttiva. La ditta deve comunque disporre di tutta la documentazione tecnica atta a dimostrare la sicurezza del dispositivo prodotto. La dichiarazione di conformità CE è la procedura più semplice di marcatura CE. Si tratta di una semplice dichiarazione di assunzione di responsabilità, senza l'intervento di un Organismo Notificato.

Tenuto conto che la sterilizzazione e la funzione di misura costituiscono processi di particolare rilevanza ai fini della sicurezza, per i dispositivi sterili e/o con funzione di misura, anche se di classe I, non sarà sufficiente la sola dichiarazione di conformità, ma il fabbricante dovrà fornire assicurazioni sull'affidabilità dei processi adottati. In tal caso il fabbricante deve pertanto attenersi, oltre alle disposizioni dell'*allegato VII*, anche ad una delle procedure previste agli *allegati IV o V o VI*, a sua scelta.

Per la **classe IIa** il fabbricante chiederà all'Organismo Notificato l'approvazione delle proprie strutture produttive e/o del proprio prodotto. Il fabbricante potrà scegliere tra due diverse procedure applicabili:

- Allegato II (sistema completo di garanzia di qualità) con esclusione del punto 4.
- Allegato VII (dichiarazione di conformità CE) + Allegato IV (verifica CE) o V (garanzia di qualità della produzione) o VI (garanzia di qualità del prodotto).

Per la **classe IIb** il fabbricante chiederà all'Organismo Notificato l'approvazione delle proprie strutture produttive e/o del proprio prodotto, ma con ulteriori garanzie e controlli. Il fabbricante potrà scegliere tra due diverse procedure applicabili:

- Allegato II (sistema completo di garanzia di qualità) con esclusione del punto 4.
- Allegato III (certificazione CE) + Allegato IV (verifica CE) o V (garanzia di qualità della produzione) o VI (garanzia di qualità del prodotto).

Per la **classe III** il fabbricante chiederà all'Organismo Notificato l'approvazione delle proprie strutture produttive e/o del proprio prodotto ma con garanzie e controlli ancora più severi che coinvolgono, in

particolare, l'aspetto della progettazione. Il fabbricante potrà scegliere tra due diverse procedure applicabili:

- Allegato II (sistema completo di garanzia di qualità) compreso il punto 4 (esame della progettazione del prodotto).
- Allegato III (certificazione CE) + Allegato IV (verifica CE) o V (garanzia di qualità della produzione).

Tutta la documentazione dovrà essere tenuta a disposizione dell'autorità sanitaria per un periodo di almeno cinque anni dall'ultima data di fabbricazione.

La scelta delle procedure ai fini della certificazione di un dispositivo nell'ambito di una medesima classe dipende esclusivamente dal fabbricante, che opererà tale scelta sulla base della propria organizzazione (presenza o meno di un sistema di qualità) o in base al tipo di produzione dei propri dispositivi (numerosità e/o frequenza).

## **DISPOSITIVI MEDICI IMPIANTABILI ATTIVI (D. Lgs. 507/92)**

I dispositivi medici impiantabili attivi sono dispositivi medici attivi, destinati a essere impiantati interamente o parzialmente nel corpo umano, mediante intervento chirurgico o medico o mediante intervento medico in un orifizio naturale, e destinati a restarvi dopo l'intervento.

Essi, come già detto, sono disciplinati dal D. Lgs. 507/92 separatamente dagli altri dispositivi medici. La direttiva 47/2007/CE ha, tra l'altro, inteso rendere coerente il quadro normativo che regola i dispositivi medici impiantabili attivi, con quello che regola gli altri dispositivi medici. La direttiva sui dispositivi impiantabili attivi, emanata per prima, non riportava importanti aspetti regolatori che sarebbero stati introdotti successivamente con la direttiva relativa agli altri dispositivi medici.

Attualmente, con le modifiche introdotte con il D. Lgs. 25 gennaio 2010 n. 37 di attuazione della direttiva 2007/47/CE, l'assetto normativo del D. Lgs. 507/92 (impiantabili attivi) e del D. Lgs. 46/97 (dispositivi medici) appare sovrapponibile per quanto riguarda gli aspetti regolatori generali, mantenendo solo delle differenze, dovute alle peculiarità tecniche e di funzionamento dei dispositivi impiantabili attivi, che verranno brevemente illustrate di seguito.

### **I requisiti essenziali**

Quanto riportato, in termini generali, per i dispositivi medici è concettualmente valido anche per i dispositivi impiantabili attivi. I requisiti essenziali di questi ultimi, elencati e descritti nell'allegato 1 del D. Lgs.507/92, vengono anche essi suddivisi in:

*requisiti generali* - rivolti alla sicurezza ed alla prestazione intrinseche dei dispositivi impiantabili attivi - sostanzialmente sovrapponibili a quelli riportati per gli altri dispositivi medici;

*requisiti relativi alla progettazione e costruzione* - rivolti ai vari aspetti tecnologici dei dispositivi impiantabili attivi. Ovviamente vengono elencati solo quelli effettivamente applicabili a tali dispositivi che fanno parte di una tipologia di prodotti che, almeno per quanto riguarda il funzionamento, appare del tutto omogenea. Tra i requisiti peculiari si possono in particolare citare quelli relativi alla riduzione dei rischi connessi:

- all'utilizzazione dell'elettricità (isolamento, correnti di dispersione, riscaldamento dei prodotti);
- alle condizioni ambientali (campi magnetici, influenze elettriche esterne, scariche elettrostatiche);
- ad interventi medici (impiego di defibrillatori o apparecchiature ad alta frequenza);
- alle radiazioni ionizzanti provenienti da sostanze radioattive che fanno parte del dispositivo.

## **Classificazione**

I dispositivi medici impiantabili attivi rappresentano una tipologia di prodotti omogenea; la direttiva che li regola non prevede una distinzione in classi di rischio. A tutti i dispositivi (compresi i loro accessori, anche se non impiantabili o non attivi) si applicano tutte le disposizioni previste dalla direttiva stessa.

## **Procedure di valutazione ed attestazione della conformità dei dispositivi medici**

Non essendo distinte in classi, le procedure di valutazione sono le stesse per tutte le tipologie di prodotti e sono equiparabili a quelle previste dal D. Lgs. 46/97 per i dispositivi medici di classe III. Gli allegati riportati nella normativa dei dispositivi impiantabili attivi corrispondono a quelli indicati nel D. Lgs. 46/97 ed applicabili alla classe III, ovvero quelli di maggiore criticità, ma sono indicati con numeri arabi anziché romani. Il fabbricante per apporre la marcatura CE di conformità ai propri prodotti sceglie una delle seguenti procedure:

1. procedura relativa alla dichiarazione di conformità CE (allegato 2: sistema completo di garanzia della qualità)
2. procedura relativa alla certificazione CE (allegato 3) insieme con:
  - o procedura relativa alla verifica CE (allegato 4) oppure
  - o procedura relativa alla dichiarazione CE di conformità al tipo (allegato 5: garanzia della qualità della produzione)

Al momento in Italia un solo Organismo Notificato è autorizzato a certificare i dispositivi impiantabili attivi, l'Istituto Superiore di Sanità.

### **1.3 La sperimentazione clinica con i dispositivi medici**

La complessa normativa nazionale, emessa in recepimento delle specifiche direttive europee, mira a garantire la sicurezza e le prestazioni dei dispositivi medici e a proibire la commercializzazione di dispositivi che possono compromettere la salute e la sicurezza dei pazienti e degli utilizzatori. Per ottenere la marcatura CE di un dispositivo medico, il fabbricante deve dimostrare che il dispositivo fornisce nelle normali condizioni di impiego le prestazioni per cui è stato progettato e che i rischi prevedibili e la frequenza degli eventuali eventi avversi siano ridotti al minimo accettabile tenuto conto dei benefici apportati. Nella massima parte dei casi tale dimostrazione è conseguita tramite lo svolgimento di *indagini cliniche* specificamente progettate e programmate. Tuttavia indagini cliniche di dispositivi medici vengono condotte anche per soli motivi di studio e ricerca da Università, Ospedali, Enti di ricerca ed altri soggetti competenti. Le indagini cliniche dei dispositivi medici possono essere svolte in tutte le strutture sanitarie, pubbliche e private accreditate con il SSN, che, con specifico riferimento alla tipologia e classe di rischio del dispositivo da sperimentare, soddisfino i requisiti di:

- documentata competenza in materia di studi clinici controllati
- utilizzo consolidato e documentato nella normale pratica clinica di dispositivi medici della stessa tipologia del dispositivo da sperimentare.

L'indagine clinica è definita come “*qualsiasi studio sistematico progettato e pianificato nei soggetti umani, intrapreso per verificare la sicurezza e/o le prestazioni di un dispositivo specifico*” (Norma EN ISO 14155:2012). Essa deve essere condotta assicurando la protezione dei soggetti umani coinvolti e deve essere progettata in modo tale da garantire che i dati ottenuti siano rilevanti dal punto di vista clinico, abbiano validità scientifica e supportino gli obiettivi dell'indagine.

L'indagine clinica è finanziata e promossa dallo *sponsor* (individuo, società, istituzione o organizzazione), che si assume la responsabilità dell'avvio e della gestione della stessa.

I compiti dello sponsor sono numerosi e vanno dalla redazione della documentazione relativa allo studio clinico (piano di indagine clinica, dossier per lo sperimentatore ecc.), all'individuazione del/gli sperimentatore/i e del/i centro/i, dalla fornitura dei dispositivi oggetto di indagine, alla nomina del monitor. Importante responsabilità dello sponsor è anche quella della registrazione e della comunicazione alle autorità competenti degli eventi avversi seri, eventualmente occorsi durante la sperimentazione.

Nell'ambito delle indagini cliniche con dispositivi medici che necessitano di autorizzazione da parte del Ministero della Salute, lo sponsor si identifica con il fabbricante del dispositivo medico.

Lo *sperimentatore* è responsabile della conduzione giornaliera della indagine clinica e del benessere dei pazienti coinvolti. Egli firma, dopo una attenta valutazione, il piano di indagine clinica, si accerta che i pazienti selezionati per lo studio siano stati adeguatamente informati e abbiano firmato il modulo di consenso informato, informa il Comitato Etico e lo sponsor degli eventuali eventi avversi seri occorsi nel centro, informa il Comitato Etico degli eventuali emendamenti all'indagine, si accerta che la conduzione dell'indagine clinica non produca eventuali conflitti di interessi e firma il Rapporto Finale dello studio redatto dallo sponsor. Il *monitor* è responsabile, tra le altre cose, di valutare durante lo svolgimento della sperimentazione, l'aderenza al piano di indagine clinica predefinito, presso il centro di sperimentazione.

L'indagine clinica non può essere avviata se non dopo l'approvazione del Comitato Etico del centro dove deve essere condotta la sperimentazione clinica stessa.

Lo svolgimento delle indagini cliniche è normato dai D. Lgs. 507/92 e D. Lgs. 46/97 (e successive modifiche e aggiornamenti), rispettivamente all'articolo 7 e agli allegati 6 e 7 per gli impiantabili attivi, e all'articolo 14 e agli allegati VIII e X per i dispositivi medici.

La *notifica* di indagine clinica con dispositivi medici è richiesta qualora lo studio clinico sia svolto con dispositivi medici non recanti la marcatura CE, con dispositivi medici già in commercio ma modificati sostanzialmente nella struttura o con dispositivi medici già marcati CE ma impiegati per una destinazione d'uso diversa da quella oggetto della marcatura. La notifica di un'indagine clinica è l'insieme di tutti gli elementi informativi comunicati dal fabbricante al Ministero della Salute.

Il decreto ministeriale 2 agosto 2005 precisa le modalità di presentazione della documentazione per la notifica di indagini cliniche.

L'autorità competente in materia di sperimentazione clinica dei dispositivi medici è rappresentata in Italia dal Ministero della Salute.

L'allegato X del D. Lgs. 46/97 e l'allegato 7 del D. Lgs. 507/92 riguardano la *valutazione clinica* e precisano gli obiettivi, i metodi e le considerazioni etiche relative alle indagini cliniche. Il decreto di recepimento della direttiva 2007/47/CE introduce rilevanti novità nell'ambito della valutazione clinica, in particolare precisa che la stessa deve basarsi su dati clinici, non solo per i dispositivi impiantabili e per i dispositivi appartenenti alla classe III come previsto precedentemente, ma per tutti i dispositivi medici. Qualora non si ritenga opportuna la dimostrazione della conformità ai requisiti essenziali in base ai dati clinici, occorre fornire un'idonea giustificazione di tale esclusione.

Per i dispositivi medici impiantabili e per i dispositivi medici di classe III devono essere condotte indagini cliniche. Le indagini cliniche devono svolgersi secondo un opportuno piano di prova, protocollo clinico (CIP), e devono essere analizzate tutte le caratteristiche pertinenti comprese quelle riguardanti la sicurezza, le prestazioni del dispositivo e gli effetti sul paziente.

La valutazione clinica deve essere aggiornata con dati derivanti dalla sorveglianza post-vendita e viene prevista la segnalazione degli eventi avversi seri a tutte le autorità competenti degli Stati membri in cui si svolge l'indagine.

## **1.4 La sorveglianza e la vigilanza sui dispositivi medici**

### **La sorveglianza del mercato dei dispositivi medici**

Il Ministero della Salute ed il Ministero dello Sviluppo Economico sono le autorità competenti per i dispositivi medici e vigilano sull'applicazione della normativa nazionale (D. Lgs. 46/97 e D. Lgs. 507/92) attuando un programma di controlli sulle diverse componenti della catena di commercializzazione dei dispositivi medici (fabbricanti, distributori ed utilizzatori). Tale attività (*Market Surveillance*) costituisce un pilastro fondamentale del sistema di marcatura CE dei dispositivi medici e si concretizza, per quanto riguarda il Ministero della Salute, con varie modalità finalizzate a verificare l'operato dei fabbricanti, dei distributori, dei commercianti, degli importatori a garanzia della salute pubblica e degli utilizzatori finali. Nei documenti comunitari è descritta come *market surveillance* l'attività descritta nello specifico all'art. 17 del D. Lgs. 25 gennaio 2010, n. 37. Nello stesso contesto comunitario, invece, si intende per *vigilance* l'attività relativa alle comunicazioni riguardanti le alterazioni dei dispositivi e gli incidenti, cioè gli eventi avversi legati a caratteristiche o prestazioni dei dispositivi medici (come si vedrà nel paragrafo seguente). Il sopra citato art. 17 prevede che, al fine di procedere alle verifiche sui dispositivi medici, il Ministero della Salute può disporre accertamenti direttamente sui luoghi di produzione e/o di immagazzinamento dei prodotti (attraverso ispezioni), o acquisendo tutte le informazioni necessarie all'accertamento in corso, o ricorrendo, se ritenuto utile ed opportuno nel caso specifico, al prelievo temporaneo di un campione del dispositivo oggetto di verifica, per l'esecuzione di esami e prove.

### **Il sistema di vigilanza**

L'obiettivo del sistema di vigilanza è quello di incrementare la protezione della salute e la sicurezza dei pazienti, degli utilizzatori e di altri riducendo la possibilità che lo stesso tipo di incidente dannoso si ripeta in luoghi diversi in tempi successivi. Tale obiettivo è raggiungibile attraverso la valutazione degli incidenti segnalati e, se del caso, la divulgazione delle informazioni al fine di prevenire altri

incidenti dello stesso tipo. Per quanto attiene al monitoraggio degli incidenti, la normativa stabilisce, infatti, che i legali rappresentanti delle strutture sanitarie pubbliche e private e gli operatori sanitari pubblici e privati, sulla base di quanto rilevato nell'esercizio della propria attività, sono tenuti a comunicare immediatamente al Ministero della Salute qualsiasi alterazione delle caratteristiche e delle prestazioni di un dispositivo o qualsiasi inadeguatezza nelle istruzioni per l'uso che possano causare o che abbiano causato il decesso o il grave peggioramento delle condizioni di salute di un paziente o di un operatore. Anche il fabbricante o il suo mandatario sono tenuti ad analoghe comunicazioni qualora vengano a conoscenza di alterazioni delle caratteristiche e delle prestazioni di un dispositivo medico o della inadeguatezza nelle istruzioni per l'uso, nonché delle cause di ordine tecnico e sanitario che hanno causato il ritiro sistematico dal mercato del dispositivo medico da parte del fabbricante medesimo.

L'esito finale di questa attività di monitoraggio può consistere in uno spontaneo ritiro dal commercio del dispositivo medico da parte del fabbricante o del suo mandatario o nell'adozione di provvedimenti da parte del Ministero della Salute.

Al Ministero della Salute, individuato come autorità competente per la vigilanza sull'applicazione della specifica normativa, compete pertanto la classificazione e la valutazione dei dati riguardanti gli incidenti che possono causare o hanno causato la morte o un grave peggioramento dello stato di salute del paziente o di un utilizzatore. I risultati di tale valutazione sono comunicati al fabbricante o al suo mandatario. Gli Stati membri dell'Unione Europea hanno l'obbligo di registrare e valutare in maniera centralizzata tutte le informazioni che riguardano le segnalazioni di incidenti che coinvolgono i dispositivi medici.

## **1.5 I dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD)**

La direttiva europea sui dispositivi medico-diagnostici in vitro (98/79/CE), divenuta operativa negli Stati membri dal dicembre 1998 e recepita in Italia nel settembre 2000, ha introdotto a livello europeo requisiti di norma comuni, per uniformare grado di sicurezza, qualità e prestazioni degli IVD. Pertanto, dal 1998, è iniziata la circolazione in ambito comunitario, e quindi anche in Italia, di dispositivi conformi alla direttiva, recanti la marcatura CE.

Il Decreto legislativo 8 settembre 2000, n. 332 recante "Attuazione della Direttiva 98/79/CE relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro" recepisce i concetti fondamentali alla base della direttiva stessa:

- la necessità di adottare provvedimenti che consentano la libera circolazione in ambito comunitario di merci, persone, servizi e capitali;

- la necessità di prevedere procedure di certificazione e di controllo dei dispositivi medico-diagnostici in vitro a livello comunitario, al fine di garantire caratteristiche di sicurezza, di protezione della salute e di funzionamento dei dispositivi, tali da non ostacolare scambi all'interno della Comunità europea;
- la necessità di armonizzare le disposizioni nazionali in materia di sicurezza e protezione della salute dei pazienti, degli utilizzatori ed eventualmente dei terzi nell'uso dei dispositivi medico-diagnostici in vitro, in modo da garantire la libera circolazione dei dispositivi in ambito comunitario;
- la necessità che i dispositivi medico-diagnostici in vitro garantiscano a pazienti, utilizzatori e terzi, un elevato livello di protezione.

Tutto ciò ha comportato una profonda innovazione rispetto alla normativa che in precedenza vigeva in Italia: si è passati, infatti, da un sistema autorizzativo-registrativo, che prevedeva una regolamentazione solo per i KIT per la diagnosi dell'epatite e dell'HIV, ad un sistema di certificazione e garanzia di qualità basato su specifiche procedure. Tali procedure, legate alla diversa complessità e delicatezza dei prodotti, vedono coinvolti appositi organismi designati dall'autorità competente, che intervengono nella verifica della rispondenza dei diagnostici in vitro ai requisiti tecnici specificati nella direttiva.

Nell'articolo 1 della direttiva 98/79/CE e del D. Lgs. 332/2000, attuativo della stessa, vengono riportate le definizioni concernenti il settore dei diagnostici in vitro. Per *dispositivo medico-diagnostico in vitro* si intende: *“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 un sistema, utilizzato da solo o in combinazione, destinato dal fabbricante ad 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”*. Si tratta di prodotti destinati ad essere impiegati in vitro per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, allo scopo di fornire indicazioni analitiche di interesse chimico-clinico. Vengono generalmente utilizzati in strutture sanitarie (laboratori) da operatori professionali con adeguata formazione e con esperienza riguardo alle prestazioni di test diagnostici e all'utilizzo degli strumenti. I prodotti diagnostici destinati ad uso professionale devono essere utilizzati da personale specializzato di laboratorio, spesso con il supporto di sofisticate apparecchiature, e destinati alla valutazione di parametri clinici la cui interpretazione richiede una specifica preparazione professionale.

Alcuni prodotti definiti **test autodiagnostici** vengono utilizzati da persone “profane”, cioè sprovviste di educazione professionale o di training per l’utilizzo in ambiente domestico (ad esempio il test di gravidanza).

La *destinazione d’uso* è l’utilizzo a cui il dispositivo è destinato dal fabbricante e che viene riportato dal fabbricante nell’etichetta, nelle istruzioni per l’uso e nel materiale pubblicitario. Tali informazioni devono essere redatte in lingua italiana.

Appartengono alla categoria dei dispositivi medico-diagnostici in vitro i **contenitori di campioni** qualora specificamente destinati dal fabbricante a contenere un campione proveniente dal corpo umano al fine di un esame diagnostico in vitro. Rientrano nell’ambito della direttiva 98/79/CE anche gli **accessori**, se destinati dal fabbricante ad essere usati in combinazione con il dispositivo per consentirne l’utilizzazione e i **dispositivi destinati alla valutazione delle prestazioni**, dispositivi progettati e fabbricati per uso diagnostico. Questi ultimi tuttavia, per essere immessi sul mercato, necessitano di una fase ulteriore di controllo presso laboratori terzi diversi da quelli del produttore.

## **Classificazione e procedure di valutazione per i dispositivi diagnostici in vitro**

La classificazione di un dispositivo medico-diagnostico in vitro dipende dalla destinazione d’uso attribuita ad esso dal fabbricante e dal rischio associato in rapporto ai danni per la salute pubblica e al trattamento del paziente. I dispositivi medico-diagnostici in vitro possono essere divisi in quattro categorie:

- 1) **dispositivi medico-diagnostici in vitro appartenenti all’allegato II - elenco A**: sono compresi i reagenti e i prodotti reattivi per la determinazione di alcuni gruppi sanguigni (sistema ABO, Rhesus-C, c, D, E, e, anti-Kell) e per la rilevazione di infezioni da HIV 1 e 2, HTLV I e II e da epatite B, C e D.
- 2) **dispositivi medico-diagnostici in vitro appartenenti all’allegato II - elenco B**: sono compresi una varietà di reagenti e prodotti reattivi compresi i materiali per la determinazione di certi gruppi sanguigni (anti-Duffy, anti-Kidd), degli anticorpi irregolari antieritrocitari, del marcatore tumorale PSA, dei gruppi tissutali DR, A, B, per la diagnosi della fenilchetonuria, per la diagnosi di infezioni da rosolia, toxoplasma, citomegalovirus, clamidia, e per la valutazione del rischio della trisomia 21. Sono inclusi in questo gruppo anche i test di autodiagnosi per la misurazione del glucosio nel sangue.
- 3) **dispositivi medico-diagnostici in vitro per test autodiagnostici**: qualsiasi dispositivo predisposto dal fabbricante per essere usato da persone non esperte.
- 4) **tutti i dispositivi medico-diagnostici in vitro non compresi nell’allegato II e non destinati a test autodiagnostici**: sono compresi un grande numero di prodotti che non presentano un danno diretto al

paziente, sia perché utilizzati da operatori professionali sia perché il risultato della analisi deve essere confermata da altri mezzi.

Nel territorio italiano è consentita l'immissione in commercio e la messa in servizio dei dispositivi medico-diagnostici in vitro recanti la marcatura CE che ne dimostra la conformità al D. Lgs 332/2000 e ne consente la libera circolazione in ambito comunitario. Per poter accedere al procedimento di marcatura CE qualsiasi dispositivo medico-diagnostico in vitro deve soddisfare i *requisiti essenziali* riportati nell'allegato I del D. Lgs 332/2000. La rispondenza ai requisiti essenziali significa che i dispositivi sono idonei allo scopo diagnostico stabilito e che sono stati progettati e fabbricati, tenuto conto dello stato dell'arte generalmente riconosciuto, in modo tale che il loro uso non comprometta la salute e la sicurezza di pazienti ed utilizzatori. Gli eventuali rischi relativi all'uso del diagnostico devono essere identificati e portati ad un livello accettabile che deve essere dimostrato con l'analisi dei rischi. Questi dispositivi devono fornire le prestazioni previste dal fabbricante soprattutto, laddove necessario, in termini di sensibilità analitica, sensibilità diagnostica, specificità analitica, specificità diagnostica, esattezza, ripetibilità, riproducibilità, compreso il controllo delle relative interferenze note, e limiti di rilevazione.

A seconda del livello di pericolosità del dispositivo il fabbricante può seguire vari iter procedurali per la valutazione di conformità ai fini dell'apposizione della marcatura CE. Come per gli altri dispositivi medici, la scelta delle procedure per certificare un dispositivo dipende esclusivamente dal fabbricante. La descrizione delle procedure di valutazione è riportata nell'articolo 9 e negli allegati da III a VII del D. Lgs 332/2000.

## **CAPITOLO 2**

### **Il nuovo Regolamento europeo – Revisioni delle direttive sui dispositivi medici**

#### **2.1 Introduzione**

Il 26 settembre 2012, la Commissione ha presentato due proposte di regolamento sui dispositivi medici e sui dispositivi medico-diagnostici in vitro che mirano a rivedere il quadro normativo europeo, al fine di garantire un più elevato livello di sicurezza per i pazienti, gli utenti e gli operatori sanitari e per garantire l'immissione in commercio di dispositivi sicuri, efficaci e innovativi in modo efficiente e tempestivo, salvaguardando competitività e innovazione. Le due proposte di regolamento sono in discussione al Consiglio europeo. La presidenza italiana dell'UE nello scorso semestre ha sottolineato il forte impegno delle autorità italiane a lavorare a stretto contatto con gli Stati membri e a promuovere discussioni costruttive che conducano a progressi significativi. L'auspicio del Ministero della Salute italiano era quello di raggiungere una posizione finale del Consiglio sulla legislazione entro il termine della presidenza.

Il 19 giugno 2015 il lavoro condotto dalla presidenza italiana nello scorso semestre è stato premiato dal voto nel corso del Consiglio dei ministri della Salute (Epsco) dell'Unione Europea a Lussemburgo. E' passato infatti il testo delle due proposte italiane, presentato dalla presidenza lettone, che rivoluzionano il regolamento sui dispositivi medici e i dispositivi medico-diagnostici in vitro. Erano 20 anni che il quadro normativo dei dispositivi medici non veniva cambiato, sommando moltissime critiche come è successo, ad esempio, per lo scandalo delle protesi mammarie PIP.

Le nuove regole garantiscono una maggior sicurezza a livello europeo, aumentando anche la disponibilità dei dispositivi medici, la tempestività nella loro erogazione e la garanzia di una maggiore competitività.

#### **2.2 Verso una legislazione più sicura, trasparente e sostenibile**

Il rafforzamento della legislazione è essenziale affinché l'Unione Europea sia in grado di continuare a garantire un livello elevato di protezione della salute, ripristinare la fiducia dei pazienti, dei consumatori e degli operatori sanitari e promuovere l'innovazione e la concorrenzialità.

In particolare, le proposte di regolamento prevedono:

- di modificare e precisare il campo di applicazione della legislazione per tener conto dei progressi scientifici e tecnologici e rispondere alle esigenze future. Il campo di applicazione

è ampliato per includere, ad esempio, le protesi a scopo estetico ed è chiarito in relazione ai test genetici;

- di rafforzare il controllo degli organismi notificati da parte degli Stati membri per assicurarsi che tutti gli organismi notificati dispongano delle competenze necessarie per valutare i dispositivi prima della loro commercializzazione;
- di garantire l'indipendenza e la qualità della valutazione pre-commercializzazione dei dispositivi, precisando e rafforzando la posizione e le facoltà degli organismi notificati nei confronti dei fabbricanti (ad es. realizzazione di controlli periodici sui fabbricanti, comprese ispezioni senza preavviso negli stabilimenti) come pure definendo un livello adeguato di intervento da parte delle autorità pubbliche;
- di precisare gli obblighi e le responsabilità dei fabbricanti, degli importatori e dei distributori. In questo rientrano i servizi diagnostici, le vendite via internet e il commercio parallelo;
- di garantire la trasparenza, in particolare grazie ad una banca dati europea ampliata sui dispositivi medici e sui dispositivi medico-diagnostici in vitro, che dovrà essere parzialmente accessibile al pubblico. In questo modo i pazienti, gli operatori sanitari e il pubblico in generale disporranno di informazioni complete sui prodotti disponibili sul mercato dell'UE e potranno così prendere decisioni con maggiore cognizione di causa;
- di rafforzare la tracciabilità dei dispositivi lungo tutta la catena di approvvigionamento introducendo l'obbligo per i fabbricanti di dotare i loro dispositivi di un'identificazione unica del dispositivo (UDI), secondo un approccio fondato sui rischi. In questo modo sarà possibile adottare misure rapide ed efficaci in caso di problemi di sicurezza;
- di rafforzare le norme in materia di valutazione clinica durante tutto il periodo di vita utile dei dispositivi medici e dei dispositivi medico-diagnostici in vitro, per garantire la sicurezza dei pazienti e dei consumatori;
- di rafforzare le disposizioni in materia di sorveglianza del mercato e di vigilanza per permettere un migliore coordinamento fra le autorità e reagire così rapidamente e con coerenza in caso di problemi di sicurezza;
- di consolidare la gestione del sistema grazie a meccanismi di coordinamento efficace fra le autorità, con il supporto scientifico della Commissione, per garantire un'attuazione uniforme e sostenibile dei futuri regolamenti.

## 2.3 Contesto della proposta relativa ai dispositivi medici

L'attuale quadro normativo dell'UE sui dispositivi medici diversi dai dispositivi medico-diagnostici in vitro, è costituito dalla direttiva 90/385/CEE del Consiglio relativa ai dispositivi medici impiantabili attivi e dalla direttiva 93/42/CEE del Consiglio relativa ai dispositivi medici, che coprono un'ampia gamma di prodotti. Esso ha dimostrato i propri meriti, ma è anche stato oggetto di dure critiche, in particolare quando le autorità sanitarie francesi hanno accertato che un fabbricante francese (*Poly Implant Prothèse*, PIP) per diversi anni ha apparentemente utilizzato silicone industriale anziché silicone di grado medico per la produzione di protesi mammarie, in violazione dell'autorizzazione rilasciata dall'organismo notificato, danneggiando la salute di migliaia di donne nel mondo.

In un mercato interno cui partecipano 33 paesi (ovvero i 28 Stati membri dell'UE, i paesi dell'EFTA e la Turchia) e che registra progressi scientifici e tecnologici costanti, sono emerse notevoli differenze nell'interpretazione e nell'applicazione delle norme e questo compromette gli obiettivi principali delle direttive, che sono la sicurezza dei dispositivi medici e la loro libera circolazione nel mercato interno. Esistono inoltre lacune o incertezze normative in rapporto ad alcuni prodotti (ad es. prodotti fabbricati utilizzando cellule o tessuti umani non vitali, dispositivi impiantabili o altri prodotti invasivi utilizzati per scopi cosmetici).

La revisione mira a superare questi difetti e lacune e a rafforzare ulteriormente la sicurezza dei pazienti. Occorre predisporre un quadro normativo solido, trasparente e sostenibile, che sia adeguato agli obiettivi perseguiti. Tale quadro deve essere favorevole all'innovazione e alla concorrenzialità dell'industria dei dispositivi medici e far sì che i dispositivi medici innovativi possano accedere al mercato in modo rapido ed efficiente in termini di costi, a vantaggio dei pazienti e degli operatori sanitari.

La proposta sui dispositivi medici è adottata parallelamente a una proposta di regolamento sui dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD), come i test ematici, che sono disciplinati dalla direttiva 98/79/CE. Gli aspetti orizzontali comuni a entrambi i settori sono armonizzati, mentre le caratteristiche specifiche di ciascun settore richiedono atti giuridici distinti.

La proposta di modifica è stata presentata nella forma di **regolamento**. Si tratta dello strumento giuridico adeguato in quanto prevede norme chiare e dettagliate che diventeranno applicabili in modo uniforme e contemporaneamente in tutta l'Unione Europea, senza necessità di recepimento attraverso un decreto legislativo da parte di ogni singolo Stato membro e divergenze nell'attuazione.

La sostituzione delle misure nazionali di attuazione comporta infatti anche una notevole semplificazione, in quanto consente agli operatori economici di svolgere le loro attività sulla base di un unico quadro normativo, anziché di un mosaico costituito da singole legislazioni nazionali.

La scelta di un regolamento non significa tuttavia che il processo decisionale sia centralizzato. Gli Stati membri restano competenti per l'attuazione delle disposizioni armonizzate, ad esempio per quanto riguarda l'approvazione delle indagini cliniche, la designazione degli organismi notificati, la valutazione dei casi di vigilanza, la sorveglianza del mercato e le azioni destinate a far rispettare la normativa (ad es. sanzioni).

## **Le principali novità**

La proposta di regolamento sui dispositivi medici è costituita da 10 capi, 97 articoli e 16 allegati, modificando radicalmente la struttura delle precedenti direttive ed include entrambe le tipologie di dispositivi medici (impiantabili attivi e non).

Le principali novità della proposta di regolamento sono:

- cambio degli allegati (numerosità e contenuto);
- estensione del campo di applicazione;
- introduzione della figura dell'operatore economico;
- tracciabilità e nuova banca dati Europea;
- maggior dettaglio in merito ai diritti e doveri degli organismi notificati;
- adeguamento delle regole di classificazione e valutazione della conformità;
- maggior dettaglio nella procedura per lo svolgimento delle indagini cliniche e follow-up clinico post-commercializzazione;
- rafforzamento del sistema di vigilanza e sorveglianza del mercato.

## **2.4 Campo di applicazione e definizioni**

Il campo di applicazione del regolamento proposto viene esteso a tutti i dispositivi medici diversi dai diagnostici in vitro (IVD), ovvero vengono uniti i campi di applicazione delle direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE. Da un lato, tuttavia, il campo di applicazione viene esteso ad alcuni prodotti che attualmente non sono oggetto delle suddette direttive, mentre, dall'altro, vengono esclusi determinati prodotti che, in alcuni Stati membri, sono commercializzati come dispositivi medici. L'estensione del campo di applicazione riguarda, in particolare:

- i prodotti fabbricati utilizzando tessuti o cellule umani non vitali, o loro derivati, che sono stati sottoposti a manipolazioni rilevanti (ad es. siringhe preriempite di collagene), ad

eccezione di quelli inclusi nel Regolamento CE n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate o che non siano stati oggetto di manipolazioni rilevanti e siano disciplinati dalla direttiva 2004/23/CE sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza di tessuti e cellule umani;

- determinati dispositivi impiantabili o altri prodotti invasivi, indipendentemente dal fatto che siano destinati dal fabbricante a scopo medico o non medico (ad es. estetico come le protesi estetiche), che sono simili ai dispositivi medici per caratteristiche e rischi, come ad esempio lenti a contatto non correttive, apparecchiature per liposuzione, luce pulsata ad alta intensità, filler e dispositivi laser (come indicato nell'Allegato XV);
- il ricondizionamento, cioè il processo eseguito su un dispositivo usato per consentirne un riutilizzo sicuro.

Disposizioni supplementari riguardanti prodotti che non sono disciplinati dal regolamento sono state inserite più allo scopo di precisare il campo d'applicazione, al fine di garantire un'attuazione armonizzata, che di modificare in modo sostanziale il campo d'applicazione della legislazione UE.

Tali disposizioni riguardano:

- i prodotti che contengono o sono costituiti da sostanze biologiche vitali (ad es. microrganismi vivi);
- gli alimenti di cui al regolamento (CE) n. 178/2002 che stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare (il che potrebbe riguardare, ad esempio, alcuni prodotti dimagranti). In cambio, i dispositivi medici sono esclusi dal campo di applicazione del regolamento (CE) n. 178/2002 (le sonde o telecamere diagnostiche, anche se introdotte per via orale, sono pertanto chiaramente escluse dalla legislazione alimentare).

Inoltre viene chiarito che i prodotti costituiti da sostanze o associazioni di sostanze destinate ad essere ingerite, inalate o somministrate per via rettale o vaginale e che vengono assorbite dal corpo umano o in esso disperse, se rientrano nella classificazione di dispositivi, sono classificati nella classe di rischio più elevata e devono essere conformi alle pertinenti prescrizioni di cui all'Allegato I della direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

Per aiutare gli Stati membri e la Commissione a determinare lo status normativo dei prodotti, la Commissione può istituire, conformemente alle proprie norme interne, un gruppo di esperti provenienti da vari settori (ad es. dispositivi medici, IVD, medicinali, tessuti e cellule umani, prodotti cosmetici e biocidi).

La sezione relativa alle definizioni è stata notevolmente ampliata, allineando le definizioni nel settore dei dispositivi medici alla prassi consolidata a livello europeo e internazionale, come il nuovo quadro legislativo per la commercializzazione dei prodotti e i documenti di orientamento elaborati dalla task force “armonizzazione globale” (GHTF) per i dispositivi medici. Sono state introdotte nuove definizioni, tra cui quella di “nano-materiale”, di “dispositivo monouso per uso critico”, di “distributore” e di “importatore”. La definizione stessa di “dispositivo medico” viene modificata includendo anche la disinfezione e la sterilizzazione di qualsiasi prodotto citato nella definizione.

## **2.5 Obblighi e responsabilità degli operatori economici**

Il nuovo regolamento introduce il concetto più generale di operatore economico facendo riferimento anche agli importatori e ai distributori, mentre prima si menzionavano unicamente fabbricanti e mandatari. Il Capo II contiene le disposizioni tipiche della legislazione sui prodotti nel mercato interno e stabilisce gli obblighi degli operatori economici interessati (fabbricanti, mandatari dei fabbricanti extra-UE, importatori e distributori). Lo strumento normativo rappresentato dalle "specifiche tecniche comuni" (STC), dimostratosi utile nell'ambito della direttiva sugli IVD, è stato introdotto nel settore più ampio dei dispositivi medici per consentire alla Commissione di precisare ulteriormente i requisiti generali di sicurezza e prestazione (stabiliti nell'allegato I) e le prescrizioni in materia di valutazione clinica e follow-up clinico post-commercializzazione (stabilite nell'allegato XIII). Tali requisiti e prescrizioni lasciano tuttavia ai fabbricanti la possibilità di adottare altre soluzioni atte a garantire un livello perlomeno equivalente di sicurezza e prestazioni.

Gli obblighi giuridici dei fabbricanti sono proporzionati alla classe di rischio dei dispositivi da essi prodotti. Ad esempio, benché tutti i fabbricanti debbano disporre di un sistema di gestione della qualità destinato a garantire che i loro prodotti siano sistematicamente conformi alle prescrizioni normative, le responsabilità al riguardo sono più rigide per i fabbricanti di dispositivi ad alto rischio che per quelli di dispositivi a basso rischio. I fabbricanti di dispositivi medici destinati ad un singolo paziente, denominati "dispositivi su misura", devono garantire che i loro dispositivi siano sicuri e offrano le prestazioni previste, ma i loro oneri dal punto di vista normativo restano modesti.

I principali documenti con cui il fabbricante dimostra la conformità alle prescrizioni giuridiche sono la **documentazione tecnica** e la **dichiarazione di conformità UE**, che vanno redatti in relazione ai dispositivi immessi sul mercato. Il loro contenuto minimo è definito negli allegati II e III.

L'importatore e il distributore, pur non avendo la responsabilità dell'immissione in commercio del dispositivo, che rimane del fabbricante, assumono col nuovo regolamento maggiori responsabilità e rispondono a determinati obblighi, primo fra tutti il controllo della conformità del prodotto. Entrambi hanno l'obbligo di rispettare le condizioni di trasporto e stoccaggio indicate dal fabbricante, di

trasmettere al fabbricante e al suo mandatario reclami o segnalazioni in merito a presunti incidenti relativi al prodotto da loro commercializzato, inoltre devono conservare la documentazione di prodotto e, se del caso, collaborare con le autorità regolatorie. L'importatore ha l'obbligo anche di verificare che il fabbricante e il dispositivo siano registrati nella banca dati nazionale, se lo Stato membro dell'importatore lo prevede, deve apporre il proprio nome sul labelling e ha infine la possibilità di effettuare prove a campionamento e test sui dispositivi che importa.

Sono stati inoltre introdotti i seguenti nuovi concetti per il settore dei dispositivi medici:

- è stato introdotto l'obbligo per il fabbricante di disporre, all'interno della propria organizzazione, di almeno una "persona qualificata" esperta nel campo dei dispositivi medici, che sia responsabile della appropriatezza della conformità dei dispositivi, dell'aggiornamento della documentazione tecnica e della dichiarazione di conformità. Il regolamento specifica anche le competenze e i titoli che devono essere posseduti dalla persona qualificata. Questo stesso obbligo è inoltre esteso al mandatario;
- sono state fissate condizioni chiare per le imprese che procedono alla rietichettatura e/o al riconfezionamento dei dispositivi medici;
- i pazienti cui viene impiantato un dispositivo devono ricevere le informazioni di base sul dispositivo impiantato per consentirne l'identificazione e contenenti le necessarie avvertenze o le precauzioni da adottare, ad esempio se il dispositivo è compatibile o no con determinati dispositivi diagnostici o con gli scanner utilizzati per i controlli di sicurezza;
- la proposta contiene norme rigorose sul ricondizionamento dei dispositivi monouso, al fine di garantire un livello elevato di protezione della salute e della sicurezza e consentire nel contempo un ulteriore sviluppo di tale pratica a precise condizioni. Il ricondizionamento dei dispositivi monouso è considerato come una fabbricazione di nuovi dispositivi e gli autori del ricondizionamento devono pertanto soddisfare gli obblighi cui sono soggetti i fabbricanti. Il ricondizionamento di dispositivi monouso per usi critici (ad es. dispositivi utilizzati per procedure chirurgicamente invasive) dovrebbe, in linea di massima, essere vietato, ma gli Stati membri conservano il diritto di mantenere o imporre un divieto generale di questa pratica.

## 2.6 Identificazione e tracciabilità dei dispositivi, registrazione dei dispositivi e degli operatori economici, Eudamed

Una delle principali carenze dell'attuale sistema è la mancanza di trasparenza e viene affrontata nel Capo III del regolamento. Esso prevede le seguenti novità:

- la necessità di garantire l'*identificazione* degli operatori economici ad ogni livello della catena di fornitura. Gli operatori economici devono essere in grado di identificare i loro fornitori e a chi forniscono dispositivi medici;
- i fabbricanti devono dotare i loro dispositivi di un'**identificazione unica del dispositivo UDI** (Unique Device Identification) che ne consenta la *tracciabilità*. Il sistema UDI sarà attuato progressivamente e in funzione della classe di rischio dei dispositivi;
- i fabbricanti/mandatari e gli importatori devono registrarsi e registrare i dispositivi che immettono sul mercato dell'UE in una banca dati centrale europea;
- i fabbricanti di dispositivi ad alto rischio devono mettere a disposizione del pubblico una sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica, contenente gli elementi fondamentali dei dati clinici giustificativi;
- la banca dati europea dei dispositivi medici (**Eudamed**), istituita dalla decisione 2010/227/UE della Commissione, sarà ulteriormente sviluppata. Conterrà i sistemi elettronici integrati relativi all'identificazione unica europea del dispositivo (UDI), alla registrazione dei dispositivi, degli operatori economici e dei certificati rilasciati dagli organismi notificati, alle indagini cliniche, alla vigilanza e alla sorveglianza del mercato. Gran parte delle informazioni presenti in Eudamed saranno disponibili pubblicamente, in base alle disposizioni relative a ciascun sistema elettronico.

La creazione di una banca dati centrale di registrazione garantirà non solo un livello elevato di trasparenza, ma eliminerà anche i requisiti nazionali di registrazione divergenti emersi negli ultimi anni, che hanno comportato un notevole aumento dei costi di adeguamento alla normativa a carico degli operatori economici. Contribuirà quindi anche a ridurre l'onere amministrativo a carico dei fabbricanti. La base di dati sui dispositivi medici quindi è ulteriormente sviluppata e contiene informazioni esaustive ed accessibili al pubblico sui prodotti disponibili nel mercato dell'Unione. I pazienti, i professionisti della salute e il pubblico in generale potranno consultare i principali dati riguardanti i dispositivi medici disponibili in Europa e prendere decisioni con piena conoscenza di causa. Inoltre viene migliorata la tracciabilità dei dispositivi lungo tutta la catena di approvvigionamento e ciò consentirà di reagire rapidamente ed efficacemente a qualunque problema

di sicurezza. L'introduzione di un sistema unico d'identificazione dei dispositivi permetterà di migliorarne la sicurezza dopo la commercializzazione, contribuendo a ridurre il numero di errori medici e a lottare contro le contraffazioni.

## **2.7 Organismi notificati**

Una parte molto importante del nuovo regolamento riguarda gli organismi notificati, in cui vengono stabiliti con maggior dettaglio i loro diritti e doveri, rafforzandone i requisiti minimi (indipendenza, imparzialità, competenza, risorse e processi decisionali) con una nuova procedura di designazione e monitoraggio.

Il corretto funzionamento degli organismi notificati è fondamentale per garantire un livello elevato di protezione della salute e della sicurezza, anche per quanto riguarda la fiducia dei cittadini nel sistema. Negli ultimi anni esso infatti ha subito dure critiche a causa delle notevoli differenze per quanto riguarda, da un lato, la designazione e il controllo degli organismi notificati e, dall'altro, la qualità e la profondità della valutazione della conformità da essi effettuata, in particolare relativamente all'esame della valutazione clinica del fabbricante.

In linea con il nuovo quadro legislativo per la commercializzazione dei prodotti, la proposta stabilisce prescrizioni per le autorità nazionali responsabili degli organismi notificati. Essa lascia ai singoli Stati membri la responsabilità finale per la designazione e il controllo degli organismi notificati, in base ai criteri dettagliati e più severi indicati nell'allegato VI. La proposta si fonda pertanto sulle strutture già esistenti nella maggior parte degli Stati membri, anziché porre la responsabilità a livello dell'Unione. Ogni nuova designazione e, a intervalli regolari, il controllo degli organismi notificati sono tuttavia oggetto di *valutazioni congiunte* con esperti della Commissione e di altri Stati membri, in modo da garantire un effettivo controllo a livello dell'Unione. Le relazioni di valutazione sono messe a disposizione di tutti gli altri Stati membri.

Allo stesso tempo, la posizione degli organismi notificati nei confronti dei fabbricanti sarà notevolmente rafforzata, anche per quanto riguarda il loro diritto e dovere di effettuare ispezioni senza preavviso negli stabilimenti e di condurre prove fisiche o di laboratorio sui dispositivi, per garantire che i fabbricanti mantengano la conformità dopo aver ricevuto la certificazione originale. Il mancato svolgimento di controlli casuali comporta la sospensione o la revoca della designazione dell'organismo notificato. Qualora si tratti di rischi che possano risultare dalla sostituzione o dall'adulterazione delle materie prime, come nel caso della PIP, un organismo notificato deve anche verificare che la quantità di prodotti finiti corrisponda al quantitativo di materia prima essenziale acquistato.

La proposta prevede anche la *rotazione*, a intervalli appropriati, del personale dell'organismo notificato che partecipa alla valutazione dei dispositivi medici, allo scopo di raggiungere un ragionevole equilibrio tra le conoscenze e l'esperienza necessarie per effettuare valutazioni approfondite e la necessità di garantire costantemente obiettività e neutralità rispetto al fabbricante oggetto di tali valutazioni.

## 2.8 Classificazione e valutazione della conformità

Il regolamento mantiene l'approccio già consolidato (in Europa e a livello internazionale) che consiste nel suddividere i dispositivi medici in quattro classi, tenendo conto dei rischi potenziali associati alla progettazione tecnica e alla fabbricazione. Le regole di **classificazione** (stabilite nell'allegato VII, sostituendo di fatto l'allegato IX della direttiva 93/42/CEE) sono state adeguate al progresso tecnico e all'esperienza ricavata nell'ambito della vigilanza e della sorveglianza del mercato. Ad esempio, in seguito al verificarsi di incidenti ai danni di donatori di plasma sanguigno e della presentazione di una domanda da parte della Francia, le macchine per aferesi sono state spostate dalla classe IIb alla classe III (Regola 20 dell'allegato VII). I dispositivi medici impiantabili attivi e i loro accessori sono stati classificati nella classe di rischio più elevata (classe III) per mantenere lo stesso livello di sicurezza stabilito dalla direttiva 90/385/CEE del Consiglio.

La classificazione di un dispositivo medico determina la **procedura di valutazione della conformità** applicabile, infatti la proposta segue l'impostazione generale della direttiva sui dispositivi medici impiantabili attivi e di quella sui dispositivi medici. La procedura di valutazione della conformità per i dispositivi della *classe I* può essere svolta, in linea di massima, sotto la responsabilità esclusiva dei fabbricanti, dato lo scarso indice di vulnerabilità che possiedono questi prodotti. Tuttavia, quando i dispositivi appartenenti alla classe I hanno funzioni di misura o sono venduti sterili, un organismo notificato deve verificare gli aspetti relativi alla funzione di misura o al processo di sterilizzazione. Per i dispositivi delle classi IIa, IIb e III diventa obbligatorio, in funzione della classe di rischio, un certo livello di partecipazione da parte di un organismo notificato; i dispositivi della *classe III*, prima di poter essere immessi sul mercato, devono ricevere preventivamente un'approvazione esplicita della progettazione o del tipo di dispositivo come pure del sistema di gestione della qualità. Nel caso di dispositivi delle *classi IIa e IIb*, l'organismo notificato verifica il sistema di gestione della qualità e, per campioni rappresentativi, anche la documentazione tecnica. Dopo la certificazione iniziale, gli organismi notificati devono regolarmente effettuare valutazioni di sorveglianza nella fase successiva alla commercializzazione.

Le diverse procedure di valutazione della conformità figurano negli allegati da VIII a X, durante le quali l'organismo notificato procede ad un audit del sistema di gestione della qualità del fabbricante, verifica la documentazione tecnica, esamina il fascicolo di progettazione o approva il tipo di un dispositivo. Tali procedure sono state razionalizzate e rese più rigorose. La proposta rafforza i poteri e le competenze degli organismi notificati e precisa le regole in base alle quali essi effettuano le proprie valutazioni, sia nella fase precedente che in quella successiva alla commercializzazione (ad es. documentazione da presentare, portata dell'audit, ispezioni senza preavviso negli stabilimenti, controlli a campione), per garantire condizioni di parità ed evitare un'eccessiva tolleranza da parte degli organismi notificati. I fabbricanti di dispositivi su misura continuano ad essere soggetti ad una procedura specifica (definita all'allegato XI), che non comporta la partecipazione di un organismo notificato.

La proposta introduce inoltre l'obbligo per gli organismi notificati di informare un *comitato di esperti* nel settore dei dispositivi medici (*gruppo MDCG*, di cui si parlerà in seguito nel capitolo) delle nuove domande di valutazione della conformità per i dispositivi ad alto rischio. Per motivi sanitari scientificamente validi, il comitato di esperti potrà chiedere all'organismo notificato di presentare una valutazione preliminare, sulla quale il comitato potrà formulare osservazioni entro un termine di 60 giorni, prima che l'organismo notificato possa rilasciare un certificato. Questo meccanismo di esame consente alle autorità di realizzare un secondo controllo delle singole valutazioni e di far conoscere la propria opinione prima che un dispositivo sia immesso sul mercato. Una procedura analoga è attualmente già applicata per i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale (direttiva 2003/32/CE della Commissione). Il ricorso a tale procedura dovrebbe costituire l'eccezione anziché la regola e avvenire secondo criteri chiari e trasparenti.

## **2.9 Valutazione clinica e indagini cliniche**

La direttiva 2007/47/CE, che ha emendato le direttive 93/42/CEE e 90/385/CEE, aveva già introdotto l'obbligo per i fabbricanti di dispositivi medici di effettuare la valutazione clinica o di condurre, in caso di dispositivi innovativi, un'indagine clinica prima dell'immissione in commercio dei dispositivi stessi. Attualmente, è l'allegato X della direttiva sui dispositivi medici a stabilire i principali obblighi dei fabbricanti per quanto riguarda l'esecuzione della valutazione clinica necessaria per dimostrare la sicurezza e le prestazioni dei loro dispositivi. Il nuovo regolamento vuole enfatizzare l'importanza della valutazione clinica dei dispositivi, introducendo l'obbligo di un follow-up clinico post-market, secondo le prescrizioni più dettagliate presenti nell'allegato XIII. La valutazione clinica pre-market e il follow-up clinico post-market rappresentano un processo continuo durante il ciclo di vita di un dispositivo medico.

La procedura per lo svolgimento delle indagini cliniche (equivalenti alle sperimentazioni cliniche nel settore dei medicinali), che è attualmente descritta a grandi linee nell'articolo 15 della direttiva sui dispositivi medici, è qui ulteriormente sviluppata. È innanzitutto introdotto nel regolamento il concetto di *sponsor*, non presente nelle precedenti direttive. Lo sponsor può essere il fabbricante, il suo mandatario o un'altra organizzazione che, nella pratica, è spesso un'organizzazione di ricerca su contratto che svolge indagini cliniche per i fabbricanti. Il campo di applicazione della proposta è tuttavia limitato alle indagini cliniche effettuate a fini normativi, vale a dire per ottenere o confermare l'autorizzazione di accesso al mercato. Le indagini cliniche a carattere non commerciale, che non perseguono fini normativi, sono escluse dal campo di applicazione del presente regolamento. Ogni indagine clinica deve essere registrata in un sistema elettronico accessibile al pubblico che verrà predisposto dalla Commissione, anch'esso poi integrato nella banca dati europea (Eudamed). Affinché siano garantite sinergie con il settore della sperimentazione clinica dei medicinali, il sistema elettronico per le indagini cliniche sui dispositivi medici deve essere interoperabile con la futura banca dati UE.

Prima di avviare un'indagine clinica lo sponsor deve presentare una domanda per confermare l'assenza di aspetti etici, sanitari o di sicurezza che possano impedirgliela. Verrà offerta una nuova possibilità per gli sponsor di indagini cliniche che vengono condotte in più di uno Stato membro: in futuro essi potranno presentare una domanda unica attraverso il sistema elettronico che sarà predisposto dalla Commissione. Gli aspetti sanitari e di sicurezza relativi al dispositivo oggetto di indagine clinica saranno quindi valutati dagli Stati membri interessati sotto la direzione di uno Stato membro coordinatore. La valutazione degli aspetti di natura intrinsecamente nazionale, locale ed etica (ad es. responsabilità, idoneità degli sperimentatori e dei siti di indagine, consenso informato) dovrà tuttavia avvenire a livello di ogni singolo Stato membro interessato, che conserverà la responsabilità finale per quanto riguarda la decisione di effettuare l'indagine clinica sul suo territorio. In linea con la sopraccitata proposta di regolamento della Commissione concernente la sperimentazione clinica dei medicinali, anche la presente proposta lascia agli Stati membri la facoltà di definire la struttura organizzativa da applicare a livello nazionale per l'approvazione delle indagini cliniche. In altri termini, essa prende le distanze dalla prescrizione giuridica che richiede due entità distinte, un'autorità nazionale competente e un comitato etico.

## 2.10 Vigilanza e sorveglianza del mercato

Un sistema di vigilanza efficace è la struttura portante di un solido quadro normativo per questo settore, poiché le complicazioni relative a dispositivi medici progettati per essere impiantati o funzionare per molti anni, se non addirittura decenni, possono apparire solo dopo un certo periodo di tempo. Il principale vantaggio che la proposta offrirà in questo campo è l'introduzione di un **portale UE** in cui i fabbricanti devono segnalare gli incidenti gravi e le azioni correttive da essi adottate per ridurre il rischio che si possano ripetere. Le informazioni saranno automaticamente inviate alle autorità nazionali interessate. Nel caso in cui si siano verificati incidenti identici o analoghi, o si debba adottare un'azione correttiva in più di uno Stato membro, un'autorità assumerà le funzioni di coordinamento nell'analisi del caso. L'accento è posto sulla ripartizione delle attività e la condivisione delle conoscenze al fine di evitare inutili duplicazioni delle procedure.

Per quanto riguarda la sorveglianza del mercato, i principali obiettivi della proposta sono rafforzare i diritti e gli obblighi delle autorità nazionali competenti, garantire un coordinamento efficace delle loro attività di sorveglianza del mercato e precisare le procedure applicabili.

## 2.11 Governance e disposizioni finali

Gli Stati membri saranno responsabili dell'attuazione del futuro regolamento. Un ruolo centrale per conseguire un'interpretazione e pratiche armonizzate sarà attribuito a un **comitato di esperti** (il **gruppo di coordinamento per i dispositivi medici** o **gruppo MDCG**), composto da membri nominati dagli Stati membri per il loro ruolo e la loro esperienza nel settore dei dispositivi medici, e presieduto dalla Commissione. Il gruppo MDCG e i suoi sottogruppi consentiranno di creare un forum di discussione con le parti interessate. La proposta introduce la base giuridica grazie alla quale, per tecnologie o rischi specifici, la Commissione potrà in futuro designare *laboratori di riferimento dell'UE*, un concetto che ha ottenuto risultati positivi nel settore alimentare. Inoltre la Commissione è incaricata di fornire un supporto tecnico, scientifico e logistico al gruppo MDCG.

La proposta conferisce alla Commissione il potere di adottare, a seconda dei casi, atti di esecuzione per garantire l'applicazione uniforme del regolamento o atti delegati per integrare nel corso del tempo il quadro normativo applicabile ai dispositivi medici.

Il nuovo regolamento sarà applicabile tre anni dopo la sua entrata in vigore affinché i fabbricanti, gli organismi notificati e gli Stati membri abbiano il tempo necessario per adeguarsi alle nuove prescrizioni. Alla Commissione serve tempo per predisporre l'infrastruttura informatica e per adottare

le misure organizzative necessarie per il funzionamento del nuovo sistema normativo. La designazione degli organismi notificati, conformemente alle nuove disposizioni e procedure, deve iniziare subito dopo l'entrata in vigore del regolamento per garantire che, alla data della sua applicazione, vi sia un numero sufficiente di organismi notificati designati secondo le nuove regole e si evitino così carenze di dispositivi medici sul mercato. Sono previste disposizioni transitorie speciali (riportate nell'articolo 94) per quanto riguarda la registrazione dei dispositivi medici, degli operatori economici interessati e dei certificati rilasciati dagli organismi notificati, per consentire un passaggio agevole dagli obblighi di registrazione a livello nazionale a una registrazione centrale a livello dell'UE.

Il futuro regolamento sostituisce e abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio.

## **2.12 La proposta di regolamento relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro: le principali novità**

L'attuale quadro normativo dell'UE per i dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD) è costituito dalla direttiva 98/79/CE. Tra gli IVD rientra un'ampia gamma di prodotti che possono essere utilizzati a fini di screening della popolazione, prevenzione delle malattie, diagnosi, monitoraggio dei trattamenti prescritti e valutazione degli interventi medici.

Le modifiche proposte chiariscono ed estendono il **campo di applicazione** della direttiva sugli IVD.

Tali modifiche riguardano:

- i dispositivi ad alto rischio fabbricati e utilizzati in un'unica istituzione sanitaria, soggetti alla maggior parte delle prescrizioni stabilite nella proposta;
- i test che forniscono informazioni sulla predisposizione a una condizione morbosa o a una malattia (ad es. test genetici) e i test che forniscono informazioni utili a prevedere la risposta o le reazioni a un trattamento (ad es. test diagnostici di accompagnamento "*companion diagnostic*"), che sono considerati dispositivi medico-diagnostici in vitro;
- il software medico, esplicitamente menzionato nella definizione di IVD.

Anche nel regolamento relativo agli IVD la sezione riguardante le **definizioni** è stata notevolmente ampliata, ad esempio vengono introdotti i dispositivi per analisi decentrate ("*near-patient testing*"), non considerabili come dispositivi autodiagnostici, ma destinati a realizzare analisi al di fuori di un laboratorio, di norma vicino o accanto a un paziente, e i test diagnostici di accompagnamento ("*companion diagnostic*"), dispositivi destinati specificamente a selezionare i pazienti con un'affezione o predisposizione già diagnosticata che risultano idonei per una terapia mirata.

La proposta, seguendo i principi della task force GHTF, introduce un nuovo sistema di **classificazione** basato sul rischio, che sostituisce l'attuale elenco dei dispositivi medico-diagnostici in vitro di cui all'allegato II della direttiva 98/79/CE. Il vecchio sistema infatti, adatto agli sviluppi scientifici e tecnologici all'epoca di redazione della direttiva sugli IVD, non è attualmente più in grado di seguire il ritmo rapido del progresso scientifico e tecnologico.

Nel nuovo sistema di classificazione, gli IVD saranno suddivisi in *quattro classi di rischio*: A (rischio più basso), B, C e D (rischio più alto). La classificazione è effettuata in funzione della loro destinazione e dei rischi che comportano, in conformità ai criteri di classificazione di cui all'allegato VII. Le procedure di valutazione della conformità sono state adattate a ciascuna di queste quattro classi di dispositivi, utilizzando gli attuali moduli stabiliti nel quadro del "nuovo approccio". La procedura di valutazione della conformità per i dispositivi della *classe A* sarà svolta, in linea di massima, sotto la responsabilità esclusiva dei fabbricanti. Tuttavia, quando i dispositivi appartenenti alla classe A sono destinati ad analisi decentrate (*near-patient testing*), hanno funzioni di misura o sono venduti sterili, un organismo notificato deve verificare gli aspetti relativi, rispettivamente, alla progettazione, alla funzione di misura o al processo di sterilizzazione. Per i dispositivi delle classi B, C e D diventa obbligatorio, in funzione della classe di rischio, un certo livello di partecipazione da parte di un organismo notificato; i dispositivi della *classe D*, prima di poter essere immessi sul mercato, devono ricevere preventivamente un'approvazione esplicita della progettazione o del tipo di dispositivo come pure del sistema di gestione della qualità. Nel caso di dispositivi delle *classi B e C*, l'organismo notificato verifica il sistema di gestione della qualità e, per la classe C, anche la documentazione tecnica relativa a campioni rappresentativi. Dopo la certificazione iniziale, gli organismi notificati devono regolarmente effettuare valutazioni di sorveglianza nella fase successiva alla commercializzazione.

Per quanto riguarda gli organismi notificati, le novità introdotte nella proposta per i dispositivi medici sono valide anche per gli IVD.

La proposta definisce le prescrizioni relative alle **evidenze cliniche** per gli IVD in funzione della classe di rischio. Gli obblighi fondamentali figurano nel capo VI, mentre disposizioni più dettagliate sono stabilite nell'allegato XII.

Benché la maggior parte degli studi della prestazione clinica siano di tipo osservazionale e i relativi risultati non siano quindi utilizzati per la gestione dei pazienti e non influiscano sulle decisioni terapeutiche, nell'allegato XIII sono state introdotte prescrizioni specifiche per lo svolgimento degli studi interventistici della prestazione clinica e di altri studi della prestazione clinica quando la loro

realizzazione, compresa la raccolta di campioni, comporta procedure invasive o altri rischi per i soggetti degli studi.

In accordo con i principi etici riconosciuti a livello internazionale, ogni studio interventistico della prestazione clinica e ogni altro studio della prestazione clinica che comporta rischi per i soggetti dello studio deve essere registrato in un sistema elettronico accessibile al pubblico che la Commissione istituirà. Tale sistema elettronico, come per i dispositivi medici, verrà integrato in **Eudamed**. Eudamed quindi, una volta sviluppato, diventerà un database centralizzato a livello europeo, in cui saranno contenuti tutti i dati relativi a tutti gli aspetti critici che riguardano dispositivi medici e IVD.

Molte novità introdotte per i dispositivi medici interessano anche gli IVD e sono trattate allo stesso modo nel regolamento: anche i fabbricanti e i mandatari di IVD, per esempio, dovranno avere all'interno della loro organizzazione una persona qualificata responsabile della conformità regolatoria, con le stesse competenze e qualifiche previste per i dispositivi medici. Gli stessi obblighi sono previsti per l'importatore e il distributore di IVD. Anche la nuova proposta di regolamento per gli IVD ha come obiettivo quello di rafforzare la vigilanza e la sorveglianza post-market dei dispositivi medico-diagnostici in vitro immessi nel mercato europeo.

Come per i dispositivi medici, il fabbricante di IVD deve assegnare ai propri dispositivi un codice identificativo unico (**UDI**) che garantisca la tracciabilità degli stessi, lungo tutta la catena di fornitura. Il nuovo regolamento relativo agli IVD sarà applicabile cinque anni dopo la sua entrata in vigore, sostituendo e abrogando la direttiva 98/79/CE.

## **2.13 Necessità di adattarsi a un mercato globale**

Anche i mercati dei dispositivi medici e dei dispositivi medico-diagnostici in vitro sono diventati sempre più globalizzati. Nell'ultimo ventennio l'Unione Europea ha incoraggiato la convergenza normativa con i suoi principali partner commerciali (Stati Uniti, Canada, Australia e Giappone) nel quadro della task force "Armonizzazione globale" (GHTF), allo scopo di garantire la sicurezza e la qualità dei dispositivi, promuovere l'innovazione tecnologica e agevolare gli scambi internazionali. I risultati di questa cooperazione internazionale sono applicati non solo nei paesi partecipanti, ma anche in molti altri paesi che utilizzano il modello normativo GHTF come riferimento per le normative nazionali. La cooperazione internazionale sarà ulteriormente rafforzata nel quadro del nuovo *International Medical Device Regulators Forum* (Forum internazionale dei legislatori in materia di dispositivi medici) allo scopo di continuare a sviluppare modelli normativi efficienti ed efficaci in materia di dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro, in grado di proteggere e ottimizzare la salute e la sicurezza pubbliche accogliendo, nel contempo, l'innovazione. Nelle

proposte di regolamento si è tenuto conto, nella misura del possibile, degli orientamenti elaborati a livello internazionale in materia di dispositivi medici e di dispositivi medico-diagnostici in vitro, in particolare per quanto riguarda la tracciabilità, i requisiti di sicurezza e prestazione, la classificazione dei rischi e la valutazione clinica. Ciò contribuirà a promuovere la convergenza delle normative a livello globale, a garantire un livello elevato di protezione della sicurezza in tutto il mondo e a facilitare il commercio internazionale. Le proposte di regolamento incoraggiano inoltre la cooperazione in materia di regolamentazione tra i legislatori europei e le loro controparti al di fuori dell'Unione Europea.

## CAPITOLO 3

# Regolamentazione di un dispositivo medico negli USA

### 3.1 Introduzione

Il settore dei dispositivi medici negli Stati Uniti d'America è regolamentato dal *Center for Devices and Radiological Health* (CRDH) della *Food and Drug Administration* (FDA).

La Food and Drug Administration (*Agenzia per gli Alimenti e i Medicinali*), istituita nel 1906, è l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici. Esso dipende dal Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti (HHS). L'FDA è responsabile della protezione della salute pubblica attraverso regolamenti che controllino la messa sul mercato di farmaci, prodotti biologici, dispositivi medici, prodotti alimentari, cosmetici e prodotti che emettono radiazioni. Tra gli strumenti di controllo sono previsti sia valutazioni prima della messa sul mercato che il monitoraggio post-commercializzazione.

L'FDA è divisa in 8 uffici maggiori, tra i quali vi è il CDRH, il centro per le apparecchiature mediche e radiologiche. Il CDRH è il riferimento per tutte le aziende americane che producono, riconfezionano, rietichettano, esportano o importano dispositivi medici da e per gli Stati Uniti.

Inoltre il CDRH regola tutti i prodotti elettronici che emettono radiazioni (medici o non medici) come laser, sistemi a raggi X, apparecchi ad ultrasuoni, forni a microonde e televisori a colori.

Esso è responsabile della protezione e promozione della salute pubblica, assicurando a pazienti e fornitori, di avere accesso tempestivo e continuo a dispositivi medici sicuri, efficaci e di elevata qualità e a prodotti che emettono radiazioni sicure.

Il riferimento normativo dell'FDA è il **Federal Food Drug & Cosmetic Act (FD&C Act)**, un insieme di leggi approvate da Congresso nel 1938 per dare autorità alla FDA in termini di supervisione sulla sicurezza degli alimenti, farmaci e cosmetici. Il 28 maggio 1976 il FD&C Act fu modificato, attraverso i *Medical Device Amendments*, per includere regole per i dispositivi medici. Essi stabilirono tre classi regolatorie per i dispositivi medici, basate sul livello di controllo necessario per assicurare che i vari tipi di dispositivi siano sicuri ed efficaci.

Per soddisfare le disposizioni contenute in questo atto, l'FDA emana, pubblica ed implementa una serie di regolamentazioni. Queste regolamentazioni vengono inizialmente pubblicate sul *Federal Register*, che è una pubblicazione ufficiale giornaliera di regole, proposte e comunicazioni da parte

di agenzie federali e di organizzazioni, così come di ordinanze esecutive e altri documenti presidenziali in tutti i campi.

Tale azione consente la pubblica discussione delle regolamentazioni proposte che, una volta finalizzate e approvate, vengono pubblicate nel **Code of Federal Regulations (CFR)**, che è un codice generale delle norme permanenti emanate dall'Esecutivo e dalle agenzie federali.

Il Codice è diviso in 50 titoli che coprono ampie aree soggette alla regolamentazione federale.

Il **Titolo 21** del CFR è quello che tratta di alimenti e farmaci. La maggior parte delle norme che riguardano i dispositivi medici e i dispositivi che emettono radiazioni, si trova nel Titolo 21 *Parts 800-1299*. Queste norme coprono vari aspetti: disegno di un dispositivo, valutazione clinica, produzione, confezionamento, etichettatura e sorveglianza post-market. Inoltre trattano anche di standard e delle relazioni sui prodotti emittenti radiazioni. Il Code of Federal Regulation viene pubblicato anche in versione elettronica (e-CFR) e aggiornato su base giornaliera.

Il Titolo 21 copre quindi i seguenti argomenti:

Parts 1 – 99 (giurisdizione sui prodotti, protezione dei soggetti umani, Comitati Etici, ecc.)

Parts 100 – 799 (alimenti, farmaci ad uso umano ed animale, biologici, cosmetici)

Parts 800 - 1299 (dispositivi medici e prodotti emittenti radiazioni)

Parts 1300 - 1499 (controllo delle sostanze)

Il sistema di regolamentazione americano è di tipo autorizzativo e prima di poter immettere un dispositivo sul mercato statunitense è necessario ottenere la **Marketing Clearance** (o FDA Clearance), cioè un'autorizzazione alla vendita. In questo capitolo verrà descritto il procedimento per ottenerla in tutti i suoi vari e complessi aspetti.

### **3.2 Definizione di dispositivo medico**

Il primo passo da seguire se si vuole commercializzare un dispositivo medico negli Stati Uniti è accertarsi che esso rientri nella definizione stessa di “medical device”.

I dispositivi medici variano dai semplici abbassalingua ai più complessi pacemaker programmabili con tecnologia micro-chip e dispositivi chirurgici laser. Inoltre includono i dispositivi diagnostici in vitro, come le attrezzature da laboratorio ad uso generico, i reagenti e kit per test. Alcuni prodotti elettronici che emettono radiazioni con applicazione medica rientrano nella definizione di dispositivo medico, ad esempio sistemi diagnostici ad ultrasuoni, le apparecchiature a raggi X e i laser medicali. La definizione di dispositivo medico si trova nella sezione 201(h) del FD&C Act e un prodotto che rientra in tale definizione, sarà soggetto a controlli regolatori pre-market e post-market da parte dell'FDA.

Un dispositivo medico è “uno strumento, apparecchio, attrezzatura, macchina, congegno, impianto, reagente in vitro, o altro oggetto simile o correlato, che include un componente o accessorio che sia:

- riconosciuto nel National Formulary ufficiale, o nell’United States Farmacopea, o in qualsiasi altro loro supplemento
- destinato ad essere utilizzato nella diagnosi di malattie o di altre condizioni, o nella cura, attenuazione, trattamento, o prevenzione di malattie, nell’uomo o altri animali, oppure
- destinato a incidere sulla struttura o su una qualsiasi funzione del corpo dell’uomo o di altri animali, e che non persegua il suo fine principale attraverso l’azione chimica all’interno o sul corpo dell’uomo o di altri animali, e che non dipenda dall’essere metabolizzato per raggiungere uno degli scopi principali a cui è destinato”.

Questa definizione fornisce una chiara distinzione tra un dispositivo medico e gli altri prodotti regolamentati dall’FDA come i farmaci. Se l’uso principale cui è destinato il prodotto avviene attraverso l’azione chimica o attraverso la metabolizzazione da parte dell’organismo, il prodotto solitamente rientra nella definizione di farmaco.

### **3.3 Classificazione**

L’FDA ha stabilito la classificazione per circa 1.700 diversi tipi di dispositivi generici e li ha raggruppati in 16 specialità mediche (come riportato nei pannelli di fig.4). Ognuno di questi tipi generici di dispositivi è assegnato ad una delle tre classi di regolamentazione, basate sul livello di controllo necessario per garantire la sicurezza e l’efficacia del dispositivo.

La maggior parte dei dispositivi può essere classificata trovando la descrizione corrispondente del dispositivo nelle 16 specialità mediche del Titolo 21 del Code of Federal Regulations, parti 862-892 (**21 CFR 862-892**). Per ogni dispositivo classificato dall’FDA, il CFR fornisce una descrizione generale includendo la destinazione d’uso, la classe di appartenenza (classe I, II, o III) e informazioni sui requisiti di commercializzazione.

Oltre ai pannelli di classificazione, uno strumento utile per determinare la classificazione del dispositivo, è il database di classificazione fornito sul sito dell’FDA (Product Classification).

Medical Specialty		Regulation Citation (21CFR)
73	Anesthesiology	Part 868
74	Cardiovascular	Part 870
75	Chemistry	Part 862
76	Dental	Part 872
77	Ear, Nose, and Throat	Part 874
78	Gastroenterology and Urology	Part 876
79	General and Plastic Surgery	Part 878
80	General Hospital	Part 880
81	Hematology	Part 864
82	Immunology	Part 866
83	Microbiology	Part 866
84	Neurology	Part 882
85	Obstetrical and Gynecological	Part 884
86	Ophthalmic	Part 886
87	Orthopedic	Part 888
88	Pathology	Part 864
89	Physical Medicine	Part 890
90	Radiology	Part 892
91	Toxicology	Part 862

Fig.4: Pannelli di classificazione dei dispositivi medici

La classificazione del dispositivo dipende dalla *destinazione d'uso* e anche dalle *indicazioni per l'uso*. Essa inoltre è basata sul rischio, cioè il rischio verso il paziente e/o l'utilizzatore è un fattore importante per l'attribuzione della classe. La classe I comprende i dispositivi con rischio minore e la classe III quelli a rischio maggiore. Tutte le classi di dispositivi medici sono soggette a controlli generali. Questi ultimi sono i requisiti di riferimento del FD&C Act che si applicano a tutti i dispositivi medici.

Le tre classi, e i requisiti ad esse applicabili, sono così suddivise:

- **Classe I** (basso rischio) - dispositivi soggetti a *controlli generali*

I dispositivi di classe I sono quelli per i quali l'FDA richiede il più basso livello di controllo regolamentare. Essi presentano il minimo potenziale di danno verso l'utente e sono spesso più semplici nella progettazione rispetto ai dispositivi delle altre due classi.

I dispositivi di classe I sono soggetti a "controlli generali" così come gli altri dispositivi.

I *controlli generali* richiedono la registrazione dello stabilimento e l'elenco dei dispositivi (Establishment Registration e Device Listing), di seguire le pratiche di buona fabbricazione (Good Manufacturing Practices o GMP), i requisiti di etichettatura (Labeling) e la domanda di Premarket Notification 510(k) di cui in seguito si parlerà in maniera più approfondita.

Esempi di dispositivi di classe I sono le bende elastiche, i guanti da visita e gli strumenti chirurgici portatili. L'FDA stima che il 47% dei dispositivi medici rientrano in questa categoria e il 95% di questi sono esenti dal processo di regolamentazione relativo alla premarket notification e/o alle GMP.

- **Classe II** (moderato rischio) - dispositivi soggetti a *controlli generali* e a *controlli speciali*  
I dispositivi di classe II sono quelli per i quali i soli controlli generali sono insufficienti per assicurare la sicurezza ed efficacia, infatti essi sono soggetti anche a “controlli speciali”.

I *controlli speciali*, solitamente specifici per ogni dispositivo, includono requisiti di etichettatura speciali, il rispetto delle linee guida e degli standard internazionali e la sorveglianza post-market.

Esempi di dispositivi di classe II sono le sedie a rotelle motorizzate, pompe infusionali, teli chirurgici, kit per il test di gravidanza e misuratori di pressione non invasivi. Il 43% dei dispositivi medici rientra in questa categoria e alcuni sono esenti da 510(k).

- **Classe III** (alto rischio) - dispositivi soggetti a *controlli generali* e *Premarket Approval*  
Questa è la categoria di regolamentazione più severa per i dispositivi. La classe III è riservata ai dispositivi per i quali i controlli generali e speciali non possono fornire una ragionevole garanzia di sicurezza ed efficacia. Solitamente i dispositivi di classe III sono quelli che supportano o sostengono la vita umana, il cui uso è di sostanziale importanza nel prevenire una disabilità, o i quali presentano un potenziale, irragionevole rischio di malattia o lesione.

Il *premarket approval* (PMA) è il necessario processo di revisione scientifica per garantire la sicurezza ed efficacia dei dispositivi di classe III, ma non tutti i dispositivi di questa classe ne sono soggetti. I dispositivi di classe III che sono equivalenti a dispositivi medici legalmente commercializzati prima del 28 maggio 1976, possono essere commercializzati attraverso il processo di premarket notification 510(k), fino a che l'FDA pubblicherà un requisito per i fabbricanti di quel generico tipo di dispositivo che obblighi invece a presentare la domanda di PMA.

Esempi di dispositivi di classe III che richiedono il PMA sono le valvole cardiache di sostituzione, le protesi mammarie e gli stimolatori impiantabili per il cervelletto.

Mentre quelli per i quali è sufficiente la 510(k) sono i pacemaker impiantabili con generatori di impulsi e gli impianti endossei. Solo il 10% dei dispositivi medici americani appartengono alla classe III.

I controlli di tipo regolatorio quindi aumentano dalla classe I alla classe III e molti dei dispositivi appartenenti alla classe I e alcuni appartenenti alla classe II sono esenti da qualsiasi tipo di notifica.

La classe alla quale appartiene il dispositivo determina il tipo di domanda/applicazione pre-marketing necessaria per l'autorizzazione da parte dell'FDA per la commercializzazione. Se il dispositivo è classificato nella classe I o II, e se non è esente, è richiesto il 510(k). Tutti i dispositivi classificati come esenti sono comunque soggetti a limitazioni sull'esenzione, ovvero non sarà richiesto il 510(k), ma si applicano comunque gli altri controlli generali (registration and listing, labeling, GMP). Per i dispositivi di classe III invece è obbligatorio una PMA.

La domanda di premarket notification 510(k) e premarket approval (PMA) verranno approfondite nei prossimi paragrafi.

### **3.4 Establishment Registration e Medical Device Listing**

Una volta ottenuta la marketing clearance, prima di poter immettere il dispositivo sul mercato, il fabbricante deve effettuare la registrazione presso l'FDA di ogni stabilimento in cui vengano svolte operazioni di produzione, distribuzione, importazione, e commercializzazione di dispositivi medici negli USA (*Establishment Registration*). Inoltre deve registrare ed elencare tutti i dispositivi che intende commercializzare nel mercato americano (*Device Listing*).

Questi procedimenti sono descritti nel titolo 21 del CFR parte 807 (**21 CFR – part 807**)

Quindi i produttori (sia americani che stranieri) e gli importatori di dispositivi medici devono registrare la propria azienda presso l'FDA. Le registrazioni devono essere effettuate per via elettronica utilizzando il sistema FURLS (FDA Unified Registration and Listing System).

Le informazioni contenute nella registrazione devono essere verificate annualmente nel periodo tra il 1 ottobre e il 31 dicembre. A partire dal 1 ottobre 2007 è richiesto il pagamento di una tassa per la registrazione, che varia di anno fiscale in anno fiscale. La registrazione deve avvenire almeno 30 giorni prima dell'immissione in commercio del dispositivo medico negli USA.

La registrazione degli stabilimenti e l'elenco dei dispositivi fornisce all'FDA la posizione degli stabilimenti e dei dispositivi fabbricati in essi. Sapere dove sono realizzati i dispositivi aumenta la capacità della nazione di prepararsi e rispondere alle emergenze sanitarie.

In aggiunta alla registrazione, i produttori stranieri devono anche designare un agente negli Stati Uniti (*U.S. Agent*). Le informazioni riguardanti l'U.S. agent di un produttore straniero sono trasmesse anch'esse per via elettronica. Ogni azienda straniera può designare un unico U.S. agent ed esso deve risiedere negli USA o mantenere un ufficio di business negli USA. Questa figura è necessaria solo per facilitare i rapporti tra l'FDA e l'azienda estera, e non ha alcuna responsabilità relativa al dispositivo.

### **3.5 Premarket Notification 510(k)**

Dopo aver stabilito la classe si procede con la domanda pre-market adeguata per ottenere la Marketing Clearance dell'FDA, ovvero la domanda di premarket notification 510(k) o premarket approval (PMA). In questo paragrafo si analizzerà la procedura di premarket notification 510(k) (o PMN).

La maggior parte dei dispositivi di classe II e alcuni della classe I, a meno che non siano esenti, sono soggetti alla procedura di premarket notification. Se un dispositivo risulta esente da 510(k), è sufficiente il Device Listing del dispositivo stesso, cioè il suo inserimento nel database on-line FDA. La premarket notification è descritta nel titolo **21 CFR – Part 807 Subpart E**.

La procedura 510(k) serve a dimostrare che un dispositivo è '*sostanzialmente equivalente*' ad un altro già legalmente distribuito negli Stati Uniti e per questo è sicuro ed efficace, in termini di destinazione d'uso, caratteristiche tecnologiche e test di performance, a seconda delle necessità. Tale procedura consiste nella redazione e preparazione di un vero e proprio fascicolo tecnico, contenente le informazioni richieste esplicitamente dall'ente e strutturate e formattate secondo modalità precise. Se conclusa positivamente, al termine della procedura viene emessa la Marketing Clearance: la pratica è stata approvata e il prodotto, una volta eseguito il Device Listing, può essere immesso sul mercato americano.

#### **La Sostanziale Equivalenza (SE)**

La 510(k) si basa sulla 'sostanziale equivalenza' con un altro dispositivo legalmente commercializzato negli USA, che sia legalmente in commercio prima del 28 maggio 1976 (*preamendments device*), non soggetto alla procedura PMA, oppure riclassificato dalla classe III alle classi I o II.

Il dispositivo legalmente commercializzato con il quale si dimostra una sostanziale equivalenza è comunemente noto come '*predicate device*'. Per trovare il predicate device si fa riferimento al database fornito nel sito dell'FDA. La sostanziale equivalenza (SE) significa che il nuovo dispositivo è almeno altrettanto sicuro ed efficace come il predicato.

Un dispositivo è sostanzialmente equivalente se, in comparazione ad un predicato, esso:

- ha la stessa destinazione d'uso e le stesse caratteristiche tecnologiche del predicato;  
oppure
- ha la stessa destinazione d'uso del predicato e diverse caratteristiche tecnologiche e informazioni presentate all'FDA, ma non solleva nuove questioni di sicurezza ed efficacia e dimostra che il dispositivo è almeno altrettanto sicuro ed efficace come il predicato.

L'affermazione di sostanziale equivalenza non significa che il nuovo dispositivo ed il predicato devono essere identici. L'equivalenza è stabilita rispetto alla destinazione d'uso, al design, all'energia utilizzata o liberata, ai materiali, alla composizione chimica, al processo di fabbricazione, alle prestazioni, alla sicurezza, all'efficacia, all'etichettatura, alla biocompatibilità e ad altre caratteristiche, a seconda dei casi.

Un dispositivo non può essere commercializzato negli Stati Uniti fino a che il richiedente abbia ricevuto dall'FDA una lettera che dichiara la sostanziale equivalenza del dispositivo. Se l'FDA determina che il dispositivo non è sostanzialmente equivalente (NSE), il richiedente può:

- ripresentare un'altra 510(k) con nuovi dati,
- richiedere una designazione di classe I o classe II attraverso il processo 'De Novo' (ovvero un percorso alternativo per classificare nuovi dispositivi di rischio basso o moderato, che sono stati automaticamente posti nella classe III dopo aver ricevuto una NSE),
- presentare una petizione di riclassificazione,
- oppure presentare una domanda di PMA.

### **Chi deve presentare una 510(k)**

Nel regolamento 510(k) non viene specificato chi deve presentare una domanda per una 510(k), bensì vengono descritte le azioni necessarie per la presentazione di 510(k), come l'introduzione di un dispositivo nel mercato statunitense.

Tuttavia, le categorie di soggetti interessati risultano essere le seguenti quattro:

- 1) i fabbricanti USA che devono immettere sul mercato un nuovo dispositivo;
- 2) gli sviluppatori delle specifiche di un dispositivo;
- 3) chi reimballa o rietichetta, effettuando modifiche di etichettatura o le cui attività influenzano significativamente sul dispositivo;
- 4) i fabbricanti esteri, gli esportatori ed i rappresentanti negli USA di fabbricanti esteri.

## **Quando è richiesta una 510(k)**

Una 510(k) è richiesta quando:

- 1) si introduce per la prima volta un dispositivo nella distribuzione commerciale statunitense (non in commercio prima del 28 maggio 1976);
- 2) si propone una diversa destinazione d'uso per un dispositivo che è già sul mercato;
- 3) c'è un cambiamento o una modifica di un dispositivo legalmente commercializzato che potrebbe incidere significativamente sulla sua sicurezza ed efficacia.

## **Quando non è richiesta una 510(k)**

I seguenti sono esempi di quando una 510(k) non è richiesta:

- 1) vendita di dispositivi non finiti a un'altra azienda per ulteriori elaborazioni o vendita di componenti che verranno utilizzati nel montaggio di dispositivi da altre aziende. Tuttavia, se i componenti devono essere venduti direttamente agli utenti finali come parti di ricambio, è richiesta una 510(k);
- 2) il dispositivo non è in commercio, ma è in fase di test e valutazione, ovvero è in fase di sperimentazione clinica. Se si stanno effettuando studi clinici sul dispositivo si è soggetti al regolamento chiamato *Investigational Device Exemption (IDE)*;
- 3) se si distribuisce un dispositivo di produzione nazionale di un'altra azienda e si inserisce nell'etichetta "distribuito dalla ditta ABC";
- 4) quando l'etichetta non viene significativamente modificata da chi reimballa o rietichetta;
- 5) se è un dispositivo medico legalmente in commercio negli USA prima del 28 maggio 1976;
- 6) se si è un importatore americano e si commercializza un dispositivo di un fabbricante estero che abbia già ottenuto la 510(k);
- 7) se il dispositivo è esente da 510(k).

## **Third Party Review**

Il CDRH ha realizzato un programma (Third Party Review) che fornisce un'opzione per i produttori di certi dispositivi, ovvero presentare la domanda di 510(k) a enti privati (Third Parties) identificati dall'FDA per le review invece che sottoporli direttamente al CDRH.

Lo scopo del programma è di migliorare l'efficienza e la tempestività dei processi per la 510(k).

L’FDA ha accreditato degli enti autorizzati per eseguire una revisione primaria per 670 tipi di dispositivi. Tali enti sono attualmente i 7 seguenti:

BSI HEALTHCARE	CENTER FOR MEASUREMENT STANDARDS OF INDUSTRIAL
DEKRA CERTIFICATION B.V.	NIOM - NORDIC INSTITUTE OF DENTAL MATERIALS
REGULATORY TECHNOLOGY SERVICES, LLC	THIRD PARTY REVIEW GROUP, LLC
TUV SUD AMERICA INC.	

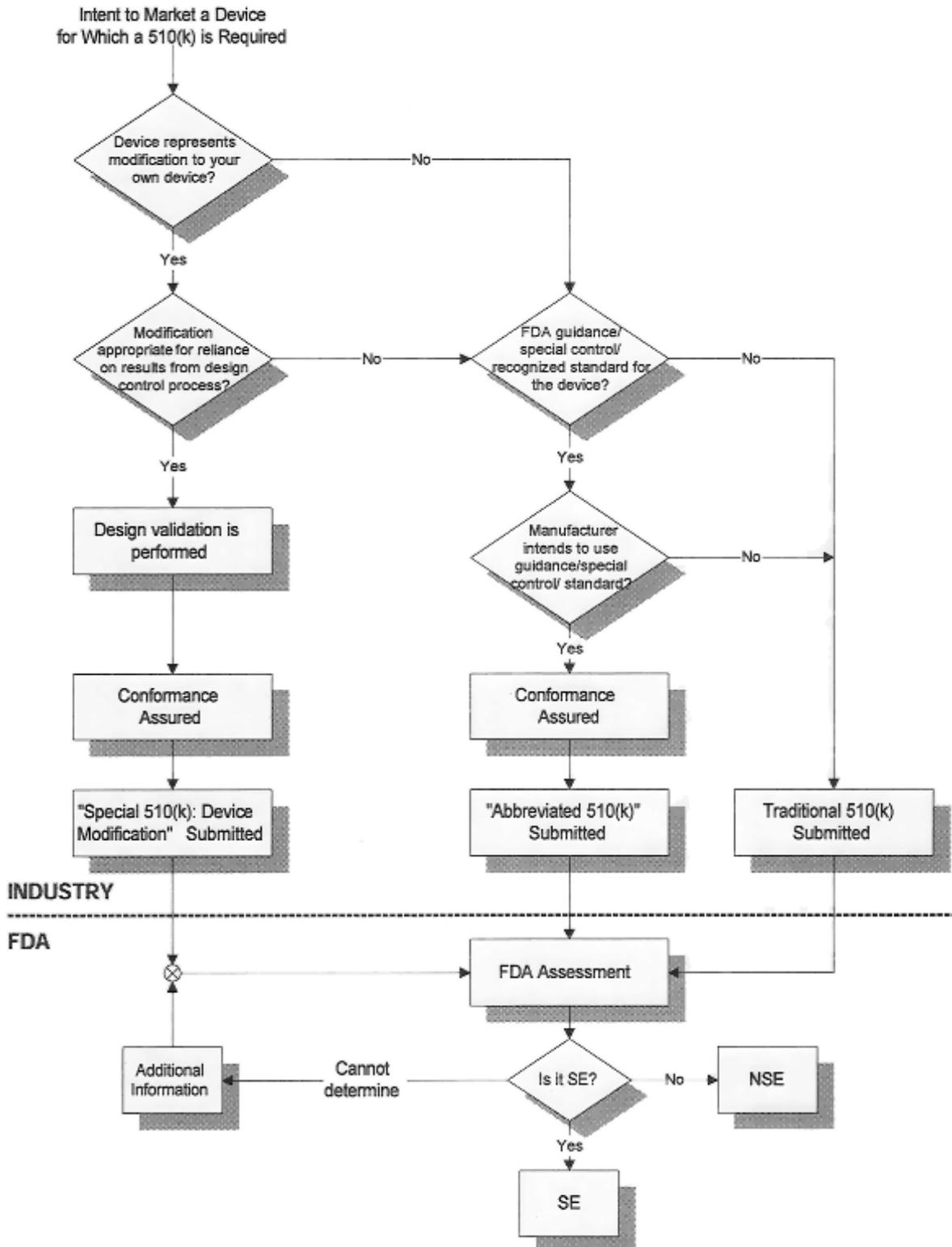
Per legge, l’FDA deve rispondere entro 30 giorni dal ricevimento della raccomandazione da parte di un ente accreditato (Accredited Person). In questo caso non è dovuto all’FDA il pagamento previsto, ma la terza parte può richiedere un compenso per la revisione.

## **Metodi di presentazione 510(k)**

Esistono tre tipi di procedura (fig. 5) per la presentazione di una 510(k):

- **traditional:** è il contenuto originale completo come previsto nel 21 CFR – Part 807.  
Nel 1998 l’FDA sviluppò il documento “*The New 510(k) Paradigm*” per semplificare la valutazione delle domande di premarket notification. Esso fornisce due approcci opzionali al 510(k) tradizionale:
- **special 510(k):** è usato per le modifiche al dispositivo e utilizza l’aspetto dei controlli di progettazione del regolamento del sistema di qualità (Quality System Regulation o QSR) descritti nel 21 CFR – Part 820. Tale modifica non deve apportare cambiamenti che mettano a rischio la sicurezza e l’efficacia del dispositivo, influenzando sulla destinazione d’uso o sulla tecnologia del dispositivo stesso;
- **abbreviated 510(k):** si basa sull’impiego di documenti guida, controlli speciali e standard di consenso rilevanti riconosciuti dall’FDA per facilitare la review.

# The New 510(k) Paradigm



This flowchart should only be considered in conjunction with the accompanying proposed text.

Fig. 5: i diversi metodi per la presentazione di una 510(k)

### 3.6 Premarket Approval (PMA)

I dispositivi che richiedono l'approvazione pre-market sono quelli di classe III considerati ad alto rischio e/o dispositivi particolarmente innovativi, o quelli di Classe I e II trovati non sostanzialmente equivalenti secondo i predicati del processo 510(k).

Il processo per una PMA (descritto nel titolo **21 CFR – Part 814**) è più complesso ed è la pratica pre-immissione in commercio più stringente richiesta dall'FDA, con cui viene chiesta l'evidenza scientifica della sicurezza e dell'efficacia del dispositivo. Esso prevede infatti la presentazione di dati clinici a supporto delle affermazioni relative al dispositivo, per questo infatti è anche significativamente più costoso rispetto al 510(k).

#### Dati richiesti

Le sezioni tecniche contenenti i dati e le informazioni dovrebbero permettere di determinare all'FDA se approvare o disapprovare l'applicazione. Queste sezioni sono generalmente divise in studi di laboratorio non clinici e indagini cliniche:

- sezione degli *studi di laboratorio non-clinici*: includono informazioni riguardo la microbiologia, tossicologia, immunologia, biocompatibilità, lo stress, l'usura, durata di conservazione, e altri test di laboratorio o su animali.
- sezione delle *indagini cliniche*: comprende i protocolli di studio, dati di sicurezza ed efficacia, le reazioni avverse e le complicazioni, guasti dei dispositivi e sostituzioni, informazioni sui pazienti, i reclami dei pazienti, i tabulati di dati provenienti da tutti i singoli soggetti, risultati di analisi statistiche, e tutte le altre informazioni dalle indagini cliniche. Tutte le indagini cliniche vengono svolte seguendo il processo di *Investigational Device Exemption (IDE)*, che verrà trattato in seguito nel capitolo.

Tutti i dati forniti dal produttore sono sottoposti ad una revisione accurata da parte dei dipendenti dell'FDA e da consulenti medici, compresi i gruppi di consulenza sui dispositivi medici composti da scienziati e medici praticanti. Se la squadra di revisione fa una raccomandazione positiva per l'approvazione, viene condotta l'ispezione del sito di produzione da parte dell'FDA. Una notifica finale della decisione dell'FDA viene inviata al produttore, a sostegno delle discussioni finali.

L'FDA ha previsto 180 giorni di tempo per revisionare una PMA e fare una determinazione, in realtà i tempi sono più lunghi.

Il processo di revisione di un'applicazione di premarket approval è un processo di revisione in quattro fasi:

- revisione scientifica amministrativa e limitata da parte del personale della FDA per determinare la completezza (filing review);
- approfondimento scientifico, normativo, e la revisione del sistema di qualità da personale adeguato FDA;
- revisione e raccomandazione del comitato consultivo competente (panel review);
- considerazioni finali, documentazione, e la notifica della decisione della FDA.

## **Metodi per applicazioni PMA**

**Traditional PMA:** un'applicazione PMA coinvolge molti volumi di materiale da sottoporre all'FDA. I volumi comprendono la descrizione del dispositivo e destinazione d'uso, gli studi clinici e non clinici, le relazioni delle prove, i metodi di produzione, etichettatura ecc. Questo metodo è generalmente utilizzato se il dispositivo è già sottoposto a sperimentazioni cliniche ed è stato approvato in un paese con norme consolidate per i dispositivi medici. L'FDA ha stabilito modalità di collaborazione anticipate con lo sponsor permettendo ai dispositivi di essere immessi sul mercato il prima possibile. Questi metodi includono il PDP (Product Development Protocol).

Il PDP offre un'alternativa al processo PMA per i dispositivi di classe III e dev'essere presentato dal costruttore all'FDA molto presto nel ciclo di sviluppo di un dispositivo. Nel metodo PDP per ottenere l'approvazione alla commercializzazione, la valutazione clinica di un dispositivo e lo sviluppo delle informazioni necessarie per l'autorizzazione alla commercializzazione sono fusi in unico meccanismo regolatorio. Ideali candidati per il processo PDP sono quei dispositivi la cui tecnologia è ben consolidata nel settore industriale.

Il PDP permette allo sponsor di arrivare presto a un accordo con l'FDA su ciò che dovrebbe essere fatto per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di un nuovo dispositivo. Esso definisce i tipi dei dati e i livelli specifici di sicurezza e di prestazioni che il dispositivo deve avere per ottenere una marketing clearance. Il prodotto può essere introdotto sul mercato non appena l'FDA verifica che i dati del produttore dimostrino il rispetto dei livelli prestabiliti di sicurezza e di prestazioni.

## **3.7 Investigational Device Exemption (IDE)**

Un Investigational Device Exemption (IDE) (descritto nel titolo **21 CFR – Part 812**) è una sorta di esenzione per tutti quei dispositivi in fase di sperimentazione, quindi non ancora sul mercato, che devono essere utilizzati in uno studio clinico al fine di raccogliere dati sulla sicurezza ed efficacia a

supporto della richiesta di premarket approval (PMA) o per una piccola percentuale di domande di premarket notification 510(k).

Gli studi clinici con dispositivi considerati *a rischio significativo* devono essere approvati sia dall'FDA che dal Comitato Etico (Institutional Review Board o IRB) dell'ospedale/istituto all'interno del quale si intende svolgere lo studio, prima che questo possa iniziare. Gli studi con dispositivi a *rischio non significativo* invece necessitano della sola approvazione di un Comitato Etico prima che lo studio possa iniziare.

L'uso della sperimentazione comprende anche la valutazione clinica di alcune modifiche o nuove destinazioni d'uso di dispositivi già commercializzati legalmente. Tutte le valutazioni cliniche di dispositivi sperimentali, a meno che non esenti, devono avere un IDE approvato prima di iniziare lo studio.

La valutazione clinica dei dispositivi richiede:

- un piano di sperimentazione approvato da un comitato etico (IRB). Se lo studio coinvolge un dispositivo a rischio significativo, l'IDE deve essere approvato anche dall'FDA;
- il consenso informato da tutti i pazienti;
- etichettatura indicante che il dispositivo è solo per uso sperimentale;
- monitoraggio dello studio; e
- mantenere registri specifici e presentare rapporti agli investigatori, IRB e FDA.

Un IDE approvato consente a un dispositivo di iniziare lo studio ai fini dello svolgimento di indagini, senza dover rispettare gli altri requisiti del FD&C Act che si applicano ai dispositivi prima di poter essere immessi sul mercato. Gli sponsor (persona o altro ente che avvia ma di fatto non conduce l'indagine) infatti non devono presentare una PMA o 510(k), registrare il loro stabilimento, o elencare il dispositivo mentre esso è in fase di indagine. Gli sponsor di IDE sono anche esenti dal regolamento del sistema qualità (QSR) ad eccezione dei requisiti per i controlli di progettazione (21 CFR 820.30). Le norme e i requisiti che devono essere rispettate durante lo svolgimento di uno studio clinico sono le Good Clinical Practices (GCP). Tali norme si applicano ai produttori, sponsor, ricercatori clinici, IRB e ai dispositivi medici.

## **IDE - Processo di approvazione**

Le indagini che rientrano nell'ambito del regolamento IDE sono soggette a differenti livelli di controllo regolamentare a seconda del livello di rischio. Il regolamento IDE distingue, come già accennato, tra studi dei dispositivi a *rischio significativo* e *non significativo* e le procedure per

ottenere l'approvazione per iniziare lo studio differiscono di conseguenza. Inoltre, alcuni tipi di studi sono *esenti* dai regolamenti IDE.

**Dispositivi a rischio significativo:** un dispositivo presenta un potenziale rischio significativo quando può comportare un grave danno per la salute, la sicurezza, o il benessere di un soggetto. I dispositivi a rischio significativo comprendono gli impianti, i dispositivi a supporto o a sostegno della vita umana, e i dispositivi che sono sostanzialmente importanti nella diagnosi, nella cura, nel mitigare o trattare una malattia o prevenire una lesione. Alcuni esempi includono suture, pacemaker e protesi ortopediche.

Una guida sulla distinzione tra studi a rischio significativo e non significativo è illustrata nel documento 'Significant Risk and Nonsignificant Risk Medical Device Studies'.

**Dispositivi a rischio non significativo:** sono dispositivi che non presentano un rischio significativo per i soggetti umani. Alcuni esempi sono lenti a contatto e soluzioni per lenti, ablatori dentali ad ultrasuoni e certi tipi di catetere.

**Indagini esenti da IDE:** tutte le indagini cliniche sui dispositivi devono avere un IDE approvato o essere esenti dal regolamento IDE. Gli studi esenti dai regolamenti IDE comprendono:

- un dispositivo legalmente commercializzato, quando viene utilizzato in conformità alla relativa etichettatura;
- un dispositivo di diagnostica se è conforme ai requisiti di etichettatura e se il test:
  - non è invasivo;
  - non richiede una procedura invasiva di prelievo che presenta un rischio significativo;
  - la progettazione del dispositivo non ha come fine l'introdurre energia nel paziente;
  - non è utilizzato come una procedura diagnostica, senza aver prima ricevuto la conferma da un altro prodotto consolidato nella pratica medica di diagnosi.
- prove che non vengano effettuate al fine di determinare la sicurezza o l'efficacia del dispositivo e senza mettere i soggetti a rischio;
- un dispositivo destinato esclusivamente ad uso veterinario;
- un dispositivo utilizzato unicamente per la ricerca su animali da laboratorio e con l'indicazione nell'etichettatura: 'CAUTION - Device for investigational use in laboratory animals or other tests that do not involve human subjects'.

## **Humanitarian Use Device (HUD)**

I dispositivi ad uso umanitario (Humanitarian Use Device o HUD) sono dispositivi destinati a diagnosticare o curare una condizione che colpisce meno di 4000 pazienti americani all'anno.

Per ottenere l'approvazione di un HUD occorre presentare la domanda di HDE (Humanitarian Device Exemption) all'FDA. L'HDE è simile a una PMA, ma non impone al produttore di dimostrare l'efficacia, solo la sicurezza. Una domanda di HDE infatti non è tenuta a presentare i risultati scientificamente validi delle indagini cliniche che dimostrano che il dispositivo è efficace per lo scopo previsto.

Questo percorso è un incentivo per lo sviluppo di questi dispositivi, un modo per ridurre gli oneri finanziari delle attività di ricerca e sviluppo nello studio di dispositivi con limitate potenzialità di mercato, ma che possono fornire benefici ai pazienti che ne hanno bisogno.

Un HDE approvato autorizza la commercializzazione di un HUD. Tuttavia, un HUD può essere utilizzato solo in strutture che hanno stabilito un comitato etico (IRB) per supervisionare i test clinici dei dispositivi e dopo che un IRB ha approvato l'uso del dispositivo per trattare o diagnosticare la malattia specifica.

### **3.8 Labeling**

Un altro dei requisiti pre-marketing per ottenere la marketing clearance, oltre alla registrazione dello stabilimento e l'elenco dei dispositivi, riguarda l'etichettatura. Questa parte, contenuta nel titolo **21 CFR - Part 801**, si occupa non solo delle etichette da porre sui dispositivi, ma anche delle brochure, delle istruzioni per l'uso e di tutta la letteratura che accompagna ogni dispositivo.

### **3.9 Quality System Regulation (QSR)**

Una volta immesso un dispositivo nel mercato, ci sono controlli di sorveglianza post-market che il produttore deve rispettare. Questi requisiti comprendono il Quality System Regulation (QSR) ed il Medical Device Reporting (MDR) descritto nel paragrafo successivo.

La regolamentazione del sistema di qualità (come indicato nel **21 CFR – Part 820**) include i requisiti relativi ai metodi utilizzati e alle strutture e i controlli usati per: progettazione, acquisti, produzione, imballaggio, etichettatura, immagazzinamento, installazione e manutenzione dei dispositivi medici. Gli impianti di produzione sono sottoposti a ispezioni dell'FDA per assicurare la conformità ai requisiti del sistema qualità (QS).

I fabbricanti devono stabilire e seguire sistemi di qualità per contribuire a garantire che i loro prodotti soddisfino sempre i requisiti e le specifiche applicabili. I sistemi di qualità per i prodotti regolamentati dall'FDA sono conosciuti anche come *Good Manufacturing Practices* (GMP).

Va sottolineato che risulta vantaggioso per un'azienda, se essa possiede già una certificazione ISO 9001 (norma internazionale relativa ai requisiti per i sistemi di gestione della qualità) e/o una certificazione ISO 13485 (standard di sistema di gestione della qualità specifico per le aziende del settore medicale).

### *Flessibilità del QSR*

Il regolamento si applica a una moltitudine di differenti tipi di dispositivi, per questo esso non prescrive nel dettaglio come un fabbricante deve produrre uno specifico dispositivo. Piuttosto, il regolamento indica la struttura che tutti i produttori devono seguire, richiedendo ad essi di sviluppare, seguire le procedure e inserire i dati che sono appropriati ad un determinato dispositivo, secondo lo stato dell'arte della produzione per quel dispositivo specifico.

I produttori dovrebbero usare il buon senso nello sviluppo del loro sistema di qualità e applicare quelle parti del regolamento QS che si adattano ai loro specifici prodotti e operazioni, secondo il 21 CFR – 820.

Operando all'interno di questa flessibilità, è responsabilità di ogni fabbricante stabilire i requisiti per ogni tipo o famiglia di dispositivi, che si tradurrà in dispositivi sicuri ed efficaci, e stabilire i metodi e le procedure per la progettazione, produzione, distribuzione ecc. di dispositivi che rispettino i requisiti del sistema qualità.

L'FDA ha identificato quindi nel QSR gli elementi essenziali che un sistema di qualità deve incorporare, senza prescrivere metodi specifici per stabilire questi elementi.

## **3.10 Medical Device Reporting (MDR)**

Il Medical Device Reporting (MDR) è un programma di segnalazione degli eventi avversi ed è descritto nel titolo **21 CFR – Part 803**.

Gli incidenti di cui un dispositivo può essere stato causa contribuendo alla morte o all'occorrenza di un evento avverso serio, devono essere segnalati all'FDA secondo quanto stabilito dal piano MDR. Inoltre è previsto che vengano riportati anche alcuni tipi di malfunzionamento.

La regolamentazione MDR è quindi il meccanismo con cui l'FDA e i produttori possono identificare e monitorare gli eventi avversi significativi in cui è coinvolto un dispositivo medico. Gli obiettivi del regolamento sono identificare e risolvere i problemi in maniera appropriata e tempestiva.

Ogni anno l'FDA infatti, riceve centinaia di migliaia di segnalazioni di dispositivi medici riguardo morti sospette associate al dispositivo, lesioni gravi e malfunzionamenti. Il MDR è uno degli strumenti di sorveglianza post-market che l'FDA usa per monitorare le prestazioni di un dispositivo, rilevare potenziali problemi di sicurezza, e contribuire alle valutazioni rischio-beneficio di questi prodotti.

### **3.11 Marchi di certificazione di sicurezza**

Tutti i prodotti elettrici ed elettronici che vengono immessi nel mercato nord-americano devono rispettare le norme internazionali di sicurezza previste per il prodotto e la cui conformità è attestata dalla marcatura UL, CSA, TUV, ETL ecc.

Negli Stati Uniti infatti molte autorità competenti e gli acquirenti di apparecchiature elettromedicali, oltre all'approvazione da parte dell'FDA, richiedono un marchio di certificazione di sicurezza sul dispositivo, ottenibile da una delle agenzie autorizzate.

La mancata marcatura può comportare ritardi nella commercializzazione e messa in esercizio del dispositivo, pagamento di penali se previste contrattualmente, obbligo di apportare costose modifiche su un apparecchio pronto per essere commercializzato o messo in servizio, o infine divieto di immissione nel mercato se, all'atto dell'ispezione effettuata dall'ente di sorveglianza preposto, il prodotto dovesse risultare non conforme alla normativa.

Se al contrario, al momento della verifica effettuata dai funzionari del paese importatore, viene accertata la presenza della marcatura (e quindi certificazione) da parte degli enti preposti, nessun ostacolo può essere frapposto alla messa in servizio del dispositivo.

## CAPITOLO 4

### Regolamentazione di un dispositivo medico in Giappone

#### 4.1 Introduzione

Il regolamento giapponese **PAL (Japanese Pharmaceutical Affairs Law)** rappresenta il quadro giuridico di riferimento per dispositivi medici, reagenti per la diagnostica in vitro, prodotti farmaceutici, farmaci e prodotti cosmetici commercializzati nel mercato giapponese. La prima versione della legge risale al 1960 (Law No. 145, 1960) ed è stata modificata nel 2005. Nel 2014 è stata poi parzialmente revisionata come si vedrà nell'ultimo paragrafo. La responsabilità per la gestione e la supervisione della PAL è del *Japan's Ministry of Labour and Welfare (MHLW)*.

La *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)* è l'agenzia di regolamentazione in Giappone, la cui missione è proteggere la salute pubblica garantendo la sicurezza, l'efficacia e la qualità dei prodotti farmaceutici e dei dispositivi medici. Essa, che nella sua forma attuale esiste dal 2004, collabora con il ministero MHLW, effettuando valutazioni scientifiche in merito alla domanda di immissione sul mercato di prodotti farmaceutici e dispositivi medici e controllando la sicurezza dopo l'immissione sul mercato. All'interno della PMDA, l'ufficio di valutazione dei dispositivi medici vigila sulla fabbricazione di dispositivi medici, il rispetto delle norme e rilascia le approvazioni per la produzione e la commercializzazione dei dispositivi.

Le barriere linguistiche e un processo di registrazione complesso fanno del Giappone uno dei mercati più onerosi in termini di tempo per l'accesso al mercato da parte dei produttori. Nonostante questo, il mercato dei dispositivi medici del Giappone è il terzo al mondo, dopo USA ed Europa.

#### Definizione di dispositivo medico in Giappone

L'articolo 2 del PAL definisce i dispositivi medici come “attrezzature/strumenti destinati ad essere utilizzati nella diagnosi, trattamento o prevenzione di malattie negli esseri umani o animali, o destinati a influenzare la struttura corporea e le funzioni degli esseri umani o animali.”

## 4.2 Processo di registrazione

La regolamentazione dei dispositivi medici in Giappone è caratterizzata da alcune somiglianze con altri sistemi regolatori, ma anche numerose peculiarità.

I dispositivi medici e IVD sono oggetto di registrazione e il processo di registrazione (in giapponese *Toroku*) può essere riassunto nelle seguenti fasi, in seguito analizzate:

1. determinare la classificazione in base al PAL e la Japanese Medical Device Nomenclature (JMDN), dove quest'ultima differisce in alcune parti dagli schemi di classificazione usati negli USA e nella UE;
2. nominare un Marketing Authorization Holder (MAH) (o D-MAH) con compiti di rappresentanza per gestire il processo di approvazione del dispositivo in Giappone;
3. i produttori devono registrare i propri impianti con la PMDA e i fabbricanti esteri devono inoltrare un documento di "Foreign Manufacturer Accreditation";
4. implementare un Sistema di gestione della qualità (QMS) in conformità all'MHLW Ordinance No.169 (basata sulla norma ISO 13845) ;
5. preparare e inoltrare agli organi competenti una Pre-market submission, una Pre-market certification application o una Pre-market approval application, a seconda della classificazione del dispositivo;
6. ricevere un audit del sistema qualità da parte di un Organismo Notificato accreditato (*Registered Certification Bodies* o RCB) o dalla PMDA, a seconda della classificazione del dispositivo;
7. ottenere una pre-market certification da un RCB o una pre-market approval dalla PMDA.

Gli impianti di produzione delle aziende giapponesi devono essere autorizzati e possedere una licenza di produzione (*Manufacturer License*, in giapponese *Kyoka*). Se la sede è situata fuori dai confini del paese, le aziende straniere devono registrare i loro siti produttivi e ottenere un accreditamento come fabbricante estero (*Foreign Manufacturer Accreditation* o FMA) da parte della PDMA, invece della licenza di produttore. Le domande all'FMA devono essere presentate in lingua giapponese.

Per poter essere certificati, i dispositivi medici devono dimostrare di essere conformi a determinati Standard Industriali Giapponesi (*Japanese Industrial Standards* o JIS) armonizzati con le norme internazionali ISO e IEC, che definiscono i requisiti di sicurezza e di prestazioni che il prodotto deve garantire.

## 4.3 Classificazione

I dispositivi medici in Giappone sono suddivisi in 4 classi (classe I, II, III e IV) in base al loro livello di rischio. Queste classificazioni sono state determinate con riferimento alle regole di classificazione del GHTF (Global Armonizzazione Task Force). Il percorso di regolamentazione è determinato dalla classificazione del dispositivo secondo il PAL e la nomenclatura giapponese JMDN.

### **Classe I - Dispositivi medici generali**

I dispositivi medici di classe I presentano un livello di rischio estremamente basso. Essi non richiedono approvazione e possono essere commercializzati dopo un processo di registrazione chiamato **notifica**. Le richieste di notifica devono comprendere le descrizioni del dispositivo (aspetto, dimensioni, materiali, specifiche, processo produttivo, etc.). La notifica non implica nessuna revisione, è un processo di *autocertificazione* e non è richiesta nessuna ispezione del sistema di qualità. Alcuni esempi di dispositivi medici di classe I sono: pellicole radiografiche, strumenti chirurgici in acciaio e IVD.

### **Classe II – Dispositivi medici con controlli e controlli specifici**

I dispositivi medici di classe II presentano un livello di rischio basso. Essi richiedono un processo di **certificazione**, che comporta una revisione da parte di **un organismo di certificazione registrato** di terza parte (*Registered Body Certification* o RCB). L'RCB esegue la revisione in linea con gli standard di certificazione applicabili e conduce anche ispezioni di qualità (QMS). Nel caso in cui non sia stabilito nessun standard di certificazione applicabile o il prodotto sia considerato un nuovo dispositivo medico, deve essere presentata una domanda di approvazione alla PMDA come per le classi III e IV. Esempi di dispositivi medici di classe II sono: unità di risonanza magnetica, sfigmomanometri elettronici, endoscopi elettronici, dispositivi a ultrasuoni e leghe dentali.

### **Classe III e IV– Dispositivi medici con elevati controlli**

I dispositivi medici di classe III sono quelli a rischio medio, mentre quelli di classe IV sono quelli ad alto rischio e potenzialmente fatale, altamente invasivi per i pazienti. Entrambi richiedono la presentazione della domanda di **approvazione** che verrà esaminata dalla PMDA. Le domande di approvazione devono essere accompagnate da un **documento di sintesi tecnica** (*Summary Technical Document* o STED), in cui deve essere provata la conformità alle norme di certificazione.

Infine è il Ministero a cui spetta l'approvazione finale, sulla base della **revisione scientifica** della PMDA. Questi dispositivi sono soggetti a ispezioni QMS da parte della PDMA, inoltre devono implementare anche i requisiti riguardanti le GQP e GVP (ovvero Good Quality Procedures e Good

Vigilance Procedures). Esempi di dispositivi di Classe III sono: apparecchiature per emodialisi, ossa artificiali, apparecchi per ventilazione meccanica e cateteri a palloncino. Esempi di Classe IV invece sono: pacemaker, valvole cardiache artificiali e stent.

Esistono poi tre tipi di categorie soggette alla domanda di approvazione:

- dispositivi medici nuovi (*new medical devices*), differenti da quelli già certificati o approvati in Giappone, in termini di struttura, principi e/o destinazione d'uso. Per questi dispositivi sono richiesti **dati clinici** che ne dimostrino la sicurezza ed efficacia;
- dispositivi medici migliorati (*improved medical devices*), per i quali possono essere richiesti o meno i dati clinici;
- *dispositivi "me-too"*, per i quali non sono richiesti i dati clinici e presentano o meno la conformità agli standard di approvazione. I dispositivi me-too devono essere chiaramente indicati come sostanzialmente equivalenti a dispositivi predicato già presenti nel mercato giapponese.

## **Domande da presentare alla PMDA o RCB**

Per commercializzare i dispositivi medici in Giappone, il MAH (o D-MAH) deve registrarli secondo le seguenti procedure. Come accennato nella classificazione, ogni classe di dispositivi segue un percorso di registrazione che comporta una notifica, una certificazione o un'approvazione da parte degli enti preposti.

### **Pre-market Submission (*Todokede*) – dispositivi medici di classe I**

Per registrare e commercializzare i dispositivi medici di classe I, il MAH deve presentare una domanda di pre-market submission al PMDA. Non è prevista nessuna revisione/valutazione da parte della PMDA.

### **Pre-market Certification (*Ninsho*) – dispositivi medici di classe II**

La pre-market certification riguarda i dispositivi medici di classe II con controlli specifici. Il MAH presenta questo tipo di domanda a organismi di certificazione registrati (RCB) ottenendo la loro approvazione. Questo processo è simile quello utilizzato per il Marchio CE attraverso gli organismi notificati. Ogni dispositivo di questa classe deve applicare le norme internazionali armonizzate come nel caso del Marchio CE. Gli altri dispositivi di classe II sono soggetti a pre-market approval.

### **Pre-market Approval (*Shonin*) – dispositivi medici di classe II, III, IV**

I dispositivi a medio ed alto rischio di classe III e IV necessitano di una domanda di pre-market approval da presentare alla PMDA e ottenere la loro approvazione. Anche i dispositivi di classe II diversi da quelli con controlli specifici sono soggetti a questa procedura.

I tempi delle tre procedure variano da 1-16 mesi e anche i costi dipendono dalle procedure da avviare.

### **Lingua della documentazione e sorveglianza post-market**

Tutta la documentazione deve essere presentata in lingua giapponese; relativamente al fascicolo, eccezion fatta per istruzioni d'uso ed etichetta, le sezioni possono essere scritte in lingua inglese.

È previsto inoltre un sistema di **sorveglianza post-market**: il MAH o D-MAH devono conformarsi agli adempimenti previsti dall'MHLW Ordinance No.135 e MHLW Ordinance No.169.

## **4.4 Marketing Authorization Holder (MAH)**

Tutte le aziende di dispositivi medici con sede fuori dal Giappone devono nominare un titolare dell'autorizzazione al commercio (Marketing Authorization Holder o MAH), che deve essere una società con sede in Giappone, legalmente responsabile dei dispositivi medici certificati. Il MAH deve avere sede sul territorio, essere formalmente autorizzato dal governo della prefettura di residenza e impiegare almeno tre persone qualificate, tra cui un direttore generale, un responsabile della qualità e un responsabile della sicurezza. Deve inoltre attuare sistemi di gestione della qualità basati sull'ordinanza n.169 dell'MHLW e buone pratiche di vigilanza (GVP).

### **Designated MAH (D-MAH)**

L'MHLW permette alle aziende straniere di scegliere un MAH "designato" indipendente (D-MAH) attraverso il sistema di *Foreign Special Approval System* (FSA). Infatti sebbene sia possibile per i produttori stranieri nominare un distributore come titolare della licenza, non è saggio farlo. La nomina di un D-MAH, anziché nominare un distributore come MAH, consente di mantenere il controllo sulla registrazione e la distribuzione del dispositivo in Giappone. Questo permette al fabbricante estero anche di essere il proprietario e controllare l'approvazione pre-market. In questi casi il D-MAH lavora come un agente in Giappone e uno dei vantaggi maggiori di questo metodo è che il distributore può essere selezionato/cambiato dopo l'approvazione/certificazione del prodotto.

Come il MAH, il D-MAH è ritenuto pienamente responsabile per la qualità e la sicurezza dei prodotti immessi sul mercato e comporta pertanto un rischio considerevole.

Le funzioni attribuite al MAH (o D-MAH) sono:

- costituire un punto di contatto tra il fabbricante estero e le autorità regolatorie;
- essere responsabile dell'immissione in commercio del dispositivo medico;
- controllare l'approvazione e la registrazione del dispositivo medico;
- essere responsabile del processo di importazione.

Esistono inoltre tre categorie di licenze MAH:

- MAH di primo grado: autorizzato a gestire tutte le classi di dispositivi;
- MAH di secondo grado: autorizzato a gestire i dispositivi di classe I e II;
- MAH di terzo grado: autorizzato a gestire solo i dispositivi di classe I.

## 4.5 Parziale Revisione del PAL

La legislazione giapponese PAL ha ricevuto importanti modifiche che sono entrate in vigore da novembre 2014, cambiando anche il nome della legge in *Pharmaceutical and Medical Device Law* (PMDL). Tra le principali modifiche vi sono:

- 1) l'introduzione di un autonomo sistema di approvazione e di classificazione per i prodotti per la *terapia genica e cellulare*;
- 2) la predisposizione di un'apposita regolamentazione per i *software* dei dispositivi medici come componenti autonomi;
- 3) l'estensione e la modifica della certificazione dei dispositivi medici emessa da *enti terzi*. Tuttavia, i controlli degli enti terzi saranno rafforzati e gli ispettori dovranno inviare molte più informazioni sul QMS alla PMDA;
- 4) la modifica dell'autorizzazione e dei controlli del QMS per i *produttori stranieri di dispositivi medici*, i cui dispositivi, se approvati dalla PMDA, non saranno più accreditati, bensì *registrati*;
- 5) le ispezioni del QMS non saranno più effettuate per ogni singolo prodotto, ma per *famiglie di prodotti*;
- 6) conferma e rinnovo della *conformità al QMS ogni 5 anni*.

## CAPITOLO 5

### Regolamentazione nei paesi emergenti (Brasile – Russia – India - Cina)

#### 5.1 Introduzione

In questo capitolo si vuole dare una visione panoramica della regolamentazione dei dispositivi medici nei mercati dei paesi emergenti (noti anche come i paesi **BRIC**, vedi fig.6). Essi rappresentano una grande e nuova opportunità per il settore dei dispositivi medici e sono già una realtà più che affermata e con ampi margini di sviluppo per molteplici fattori, tra cui la l'incremento della popolazione, l'ampia area geografica, l'aumento dell'aspettativa media di vita, l'economia in via di sviluppo, il forte aumento della classe media ed il PIL in graduale crescita.

L'incremento della popolazione, abbinato all'aumento del reddito disponibile, produce infatti un incremento continuo nella richiesta di dispositivi e servizi medicali.



Fig. 6: i paesi BRIC

Essi sono destinati a diventare i maggiori centri di interesse del mercato dei dispositivi medici, dopo Stati Uniti, Unione Europea e Giappone. Con una popolazione complessiva di 3 miliardi ed una significativa esigenza medica ancora insoddisfatta, le sfide e le opportunità nei mercati BRIC sono ovviamente notevoli.

Ogni paese ha le sue differenze e, quindi, per qualsiasi azienda medica che desideri avere successo in questi paesi è di importanza fondamentale trovare i partner locali giusti per raggiungere i risultati sperati. Tale supporto è indispensabile per superare le barriere normative e affrontare al meglio i requisiti legislativi nazionali e le difficoltà logistiche, tipici in paesi dalle dimensioni geografiche notevoli.

In essi la percentuale di spesa sanitaria è molto più alta nelle aree urbane rispetto alle zone rurali. Nelle città infatti la popolazione cresce più rapidamente, anche rispetto a quelle europee e statunitensi, con tutte le conseguenze appena descritte.

In termini di spesa sanitaria pro-capite il Brasile è il paese leader del gruppo BRIC.

Complessivamente la richiesta di dispositivi medici nelle regioni BRIC è destinata a crescere dell'11% su base annua nel corso dei prossimi anni ed entro il 2020.

E' importante sottolineare come uno dei principali obiettivi per i governi dei paesi BRIC sarà quello di garantire una diffusione più equa della spesa in campo medico. La sfida consiste dunque nell'estendere il benessere ad una quantità sempre più estesa di popolazione, in modo da rendere più efficienti e accessibili i livelli di assistenza sanitaria.

Questi paesi hanno una piattaforma ben consolidata di aziende che producono apparecchiature medicali. Tuttavia, fino ad oggi, i produttori locali hanno realizzato principalmente prodotti di bassa qualità, mentre ad oggi l'aspettativa di cure sanitarie “di qualità” è sempre più presente.

È noto ormai che l'industria dei dispositivi medici sta affrontando sfide significative quali: aumento delle tasse, regolamentazioni più restrittive, elevata disoccupazione e pressione economica. Tuttavia, enormi sono le opportunità di sviluppo dovute al progressivo aumento dell'aspettativa di vita e l'espansione della classe media nelle economie sviluppate come nei mercati emergenti.

Le maggiori aziende medicali hanno il potenziale necessario per superare tali difficoltà, puntando su innovazione e internazionalizzazione, al fine di migliorare l'efficienza produttiva e meglio gestire i mercati locali.

Migliaia di aziende di dispositivi medici, provenienti da Europa e Nord America, hanno scelto mercati come la Cina e il Brasile in quanto offrono eccellenti opportunità di crescita industriale.

## **5.2 Brasile**

Come maggiore potenza economica del Sud America, il Brasile è anche il più importante mercato dei dispositivi medici, seguito rispettivamente da Messico, Venezuela, Colombia ed Argentina.

Nonostante si ponga come grande importatore, soprattutto dagli Stati Uniti (30%), negli ultimi anni il Brasile ha goduto di una crescita consistente sia prodotti sanitari immessi sul mercato e fabbricati internamente.

Circa l'80% dei dispositivi medici impiegati negli ospedali brasiliani, in particolare nell'ambito dell'impiantistica, ortopedia, dispositivi portabili e diagnostica per immagini, non sono prodotti localmente e devono pertanto essere importati, offrendo così grandi opportunità di mercato ai produttori esteri.

In Brasile la spesa nazionale per i dispositivi medici è in aumento e continuerà ad aumentare negli anni a venire. Il Brasile rappresenta uno dei mercati più interessanti dal punto di vista commerciale in America Latina ed uno dei più importanti a livello mondiale. Tuttavia le procedure pre-market di accesso al mercato sono lunghe e complesse: è quindi raccomandabile per le aziende del settore comprendere appieno e ben utilizzare tali adempimenti per cogliere una straordinaria opportunità di vendita.

## Requisiti regolatori e classificazione

La **Risoluzione RDC -185** del 22 ottobre 2011 costituisce la regolamentazione primaria applicabile alla registrazione di tutti i dispositivi medici, fatta eccezione per i diagnostici in vitro (IVD), coperti invece dalla **Risoluzione RDC 206** del novembre 2006.

La Risoluzione RDC - 185 descrive la procedura di registrazione riguardante i dispositivi medici e include la lista dei documenti richiesti per la loro registrazione.

In particolare l'allegato II descrive la procedura di classificazione: i dispositivi medici si distinguono in **4 classi di rischio (I, II, III e IV)** secondo 18 differenti regole di applicazione: la classe I include i dispositivi meno rischiosi, mentre la classe IV quelli ad alto rischio.

La struttura della classificazione corrisponde essenzialmente a quella adottata nell'Unione Europea, secondo la Direttiva 93/42/CEE.

## Processo di registrazione in ANVISA

Tutti i dispositivi medici importati o distribuiti in Brasile devono essere primariamente registrati presso l'Agenzia di Sorveglianza Sanitaria Nazionale, conosciuta come **ANVISA** (*Agência Nacional de Vigilância Sanitária*).



Fig. 7: ANVISA

Fondata nel 1993 e controllata dal Ministero della Salute brasiliano, è un ente regolatorio amministrato in modo indipendente e finanziato autonomamente, che si occupa di regolamentare e sorvegliare i dispositivi medici ed altri prodotti legati alla cura della salute. In particolare ANVISA

(fig,7) è responsabile della registrazione dei dispositivi medici e del mantenimento del database in cui sono contenuti tutti i prodotti legalmente commercializzati in Brasile.

Solo le aziende stanziate in loco possono presentare una richiesta di registrazione ad ANVISA. I fabbricanti esteri che non hanno sede o filiali in Brasile dovranno quindi affidarsi a terze parti, come un distributore locale o un'agenzia regolatoria, debitamente autorizzati dalle autorità brasiliane ad importare e distribuire i dispositivi medici.

Relativamente alla procedura di autorizzazione, ANVISA ha stabilito i *requisiti essenziali* per la conformità dei dispositivi, tra l'altro simili a quelli sviluppati nell'Unione Europea dalle direttive di riferimento.

Sono due i percorsi principali per ottenere l'approvazione dei dispositivi:

- Il “**Cadastro**”: è un processo relativamente semplice, l'equivalente di “registrazione abbreviata”, riguardante i dispositivi che rientrano in classi a “basso rischio”, solitamente completato entro 8-10 mesi;

- Il “**Registro**”: è un procedimento più complesso sia in termini di documentazione che di tempistiche, relativo ai dispositivi di classe “ad alto rischio”; sono previsti di solito 24 - 30 mesi per il suo completamento.

Entrambe le procedure terminano con l'inclusione nel Registro, appunto, ed hanno validità di cinque anni. Il *dossier di registrazione* ha una struttura e un contenuto piuttosto articolati e complessi, che richiedono la consultazione e l'approfondita conoscenza dei regolamenti in vigore.

## **Ispezione e certificazione GMP**

Da giugno 2010, i fabbricanti dei dispositivi medici o IVD oggetto di registrazione devono essere conformi alle Good Manufacturing Practice Brasiliane (**BGMP**).

La certificazione BGMP, con conseguente rilascio del certificato, è rilasciata da ANVISA a seguito di ispezione presso i fabbricanti locali ed esteri di dispositivi medici.

Tale certificato deve essere presente all'interno del dossier per tutti i dispositivi medici di classe III e IV così come per i dispositivi di classe I e II presenti nella “Lista di Esenzione”.

Il Governo brasiliano ha recentemente presentato una nuova legge, la *Risoluzione RDC 15:2014*, che semplifica notevolmente il processo di registrazione per alcuni dispositivi medici a basso rischio: i prodotti registrati presso ANVISA ed inclusi nella lista dell'Istruttoria IN 2/2011, sono esenti dal pagamento della tassa di mantenimento della certificazione BGMP e dall'obbligo di presentare il certificato GMP all'interno del dossier di registrazione. Tali dispositivi sono però soggetti alla procedura di “Registrazione” sebbene il fabbricante sia esente dall'attestazione conformità ai BGMP.

Anche i dispositivi di classi III e IV sono considerati dalla risoluzione RDC 15:2014: cercando di attuare una velocizzazione dei tempi di revisione delle pratiche, per tali dispositivi, i documenti di richiesta ad ANVISA di ispezione del fabbricante ai BGMP potrà essere inclusa nel dossier di registrazione del prodotto. Il certificato BGMP ha validità due anni.

## **Processo di certificazione INMETRO**

L' Istituto Nazionale di Metrologia, Qualità e Tecnologia (**INMETRO**) è l'ente brasiliano responsabile per l'accreditamento delle certificazioni attestanti la conformità dei prodotti ai requisiti applicabili ed autorizza l'uso dei marchi di certificazione.

Lo schema di certificazione è noto come: Sistema di Valutazione alla Conformità Brasiliana, (*Brasilian Conformity Assessment System* o SBAC). Per ottenere certificazione INMETRO, i fabbricanti dei dispositivi elettromedicali devono testare i propri prodotti secondo gli standard riconosciuti e attraverso un laboratorio di test accreditato INMETRO.

Una volta che il dispositivo medico è stato testato, si è confermata l'adeguatezza della documentazione e ha superato un'ispezione in loco effettuata da un ente certificatore accreditato per la verifica del sistema qualità, al fabbricante del dispositivo medico verrà concessa l'apposizione del marchio INMETRO, con validità 5 anni.

Il marchio, una volta ottenuto, dovrà essere posizionato sia sul dispositivo sia sull'imballaggio, ma sarà l'ente certificatore a fornire le informazioni sul suo utilizzo più appropriato.

## **Conclusioni**

Lo schema regolatorio brasiliano di approvazione dei dispositivi medici è piuttosto peculiare rispetto a quello di altri paesi, anche appartenenti alla stessa area territoriale. Le principali criticità si riscontrano comunque nelle tempistiche di ottenimento della registrazione in quanto il tempo che intercorre tra la richiesta di registrazione e l'approvazione finale può essere piuttosto lungo - fino a due anni - e indipendentemente dalla pratica di nuova registrazione o rinnovo sottoposta ad ANVISA. Oltre a questo le aziende medicali devono confrontarsi col sistema di tassazione a cascata brasiliano. Le quattro tasse principali relative alle pratiche di sdoganamento sono: la tassa di importazione, la tassa sui prodotti industriali, la tassa sulla circolazione della merce e le tasse di importazione PIS/Pasep e COFINS.

È importante per chiunque si approcci a questo mercato conoscere la regolamentazione e informarsi sui cambiamenti della stessa, che avvengono abbastanza frequentemente, riuscendo così a sviluppare strategie di marketing vincenti ottimizzando gli sforzi e gli investimenti effettuati. Oltre a ciò è raccomandabile verificare che l'azienda sul territorio brasiliano e affidataria della registrazione, sia

essa un'agenzia regolatoria indipendente, l'importatore/distributore o una filiale, coinvolga personale esperto in materia regolatoria e legislativa in genere al fine di favorire il processo di registrazione e commercializzazione del dispositivo.

### 5.3 Russia

Il mercato russo è in rapida espansione e quindi presenta molte opportunità per le aziende che desiderano incrementare le loro quote di mercato. Tuttavia, anche se recentemente la Federazione Russa ha messo in atto importanti riforme di mercato, conseguire la conformità dei dispositivi medici rispetto ai requisiti normativi russi rimane un processo complesso.

Attualmente la Russia non dispone di accordi bilaterali di mutuo riconoscimento con l'UE o con gli USA. Inoltre, i requisiti normativi russi sono disponibili solo in lingua russa, e le comunicazioni con la *Federal Service on Surveillance in Healthcare & Social Development* (nota anche come il **Roszdravnadzor**, vedi fig.8) si svolgono quasi esclusivamente in lingua russa.



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Fig. 8: Roszdravnadzor

Il Servizio Federale per il Controllo della Salute e dello Sviluppo Sociale è la principale agenzia governativa responsabile della registrazione delle apparecchiature mediche, incluse quelle fabbricate all'estero. Il Servizio ha un sito web in lingua russa che contiene una sezione tutta dedicata alla registrazione di dispositivi medici di fabbricazione estera. Inoltre il sito contiene i contatti con lo staff del *Dipartimento della Registrazione delle Apparecchiature e dei Dispositivi Medici Esteri*, che è direttamente coinvolto nella registrazione dei dispositivi medici esteri. Gli esperti del dipartimento non fanno consulenza telefonica e preferiscono incontrare personalmente le persone che rappresentano l'azienda per discutere le procedure e commentare i documenti di registrazione, risolvendo eventuali problemi. La lingua utilizzata durante questi meeting è il russo.

Poiché la procedura di registrazione è abbastanza complicata e poiché i documenti tendono ad essere sostituiti frequentemente a causa delle modifiche continue dei requisiti contenuti nei regolamenti, l'unico modo per ottenere la registrazione di un dispositivo medico in Russia è attraverso le seguenti modalità:

- un'azienda con sede in Russia e appartenente a una consociata del paese del fabbricante;
- un distributore/agente autorizzato; o
- un'agenzia di consulenza.

## **Procedura di registrazione**

La procedura di registrazione è composta dalle seguenti fasi:

1. Per prima cosa un rappresentante autorizzato dall'azienda deve incontrarsi con un esperto del Dipartimento della Registrazione delle Apparecchiature e dei Dispositivi Medici Esteri e consegnare i documenti necessari per la registrazione. Il Dipartimento controlla i documenti presentati, decidendo se accettarli per la registrazione;
2. In seguito, il Dipartimento analizza più approfonditamente i documenti e decide il tipo di test (solitamente di natura tecnica, clinica e tossicologica) e i risultati di tali verifiche;
3. In una terza fase vengono inviati dei campioni a centri e laboratori accreditati per l'esecuzione delle prove. In alcuni casi, i test vengono effettuati prima dell'inoltro della documentazione;
4. Nella quarta e ultima fase il risultato dei test sarà inviato al Dipartimento per la revisione finale, l'approvazione e l'emissione del certificato di registrazione.

Al fine di iniziare il processo di registrazione, il fabbricante estero deve presentare al Roszdravnadzor un fascicolo composto da numerosi documenti di redazione abbastanza complessa.

Il manuale per l'utilizzatore deve essere in lingua russa.

Le pratiche di registrazione di solito possono durare dai *4-6 mesi* fino a *un anno* a seconda della tipologia di dispositivo. I *costi* totali per completare il processo di registrazione possono variare notevolmente a causa delle spese di esecuzione dei test e di quelle per le agenzie che si aggiungono al costo standard per l'ottenimento del certificato di registrazione.

Sebbene in rari casi sia il distributore che copre gran parte o tutti i costi di registrazione, è raccomandabile che la registrazione venga emessa a nome del fabbricante, che diventa così il possessore del certificato (è sempre così nel caso di utilizzo di un'agenzia in loco).

Questo fornisce al fabbricante più flessibilità nei casi in cui si verifichi la cessazione del rapporto commerciale con il distributore.

Il certificato di registrazione è il primo e più importante documento per facilitare l'importazione dei dispositivi medici, poiché autorizza alla libera circolazione e all'uso del dispositivo nel territorio.

Dopo la registrazione un rappresentante russo deve ottenere la **dichiarazione di conformità**, verificando la conformità del prodotto ai requisiti tecnici delle norme GOST-R applicabili. La dichiarazione di conformità ha recentemente sostituito il *certificato GOST-R* per la maggior parte dei dispositivi medici, anche se i requisiti tecnici a cui devono sottostare rimangono gli stessi. La dichiarazione di conformità è valida per un periodo massimo di tre anni.

Una volta che il certificato di registrazione e la dichiarazione di conformità sono stati rilasciati, i dispositivi medici possono essere importati legalmente in Russia e commercializzati.

## 5.4 India

Prima del 2005 in India non esisteva alcuna struttura regolatoria per la regolamentazione dei dispositivi medici. Nel 2005 il governo indiano ha annunciato la volontà di istituire un vero e proprio regime regolatorio al fine di regolamentare i dispositivi medici e favorire l'industria del settore.

Attualmente i dispositivi medici sono regolati dalla **Drugs and Cosmetics Act 1940 and Rules 1945** e ricadono sotto la responsabilità del *Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO)*, autorità competente per i farmaci e i dispositivi medici a cui sovrintende il Ministero della Salute indiano (*MoHFW Ministry of Health and Family Welfare*).

Tutti i dispositivi medici che rientrano nelle categoria di cui sopra, prima della loro commercializzazione in India, devono essere registrati presso il CDSCO in conformità a quanto stabilito dalla legislazione indiana.

### Classificazione e procedura di registrazione

I dispositivi medici in India sono classificati in quattro classi in funzione del livello di rischio associato:

1. **classe A** (dispositivi a più basso livello di rischio);
2. **classe B** (dispositivi a cui sono associati rischi da bassi a moderati);
3. **classe C** (dispositivi a cui sono associati rischi da moderati ad alti);
4. **classe D** (dispositivi a più alto rischio).

I fabbricanti di dispositivi medici con sede al di fuori del territorio indiano, per poter commercializzare i propri prodotti in India devono obbligatoriamente avere un *agente locale* con sede in loco, il quale svolge il ruolo di rappresentante ufficiale per la registrazione del prodotto in India e che si occupa quindi della sottomissione alle autorità competenti di tutta la documentazione necessaria per la registrazione.

L'agente locale, per poter svolgere la suddetta funzione, oltre ad avere sede in India, deve avere ottenuto una *licenza di importazione* di dispositivi medici, come specificato dalla legislazione indiana.

Per un fabbricante di dispositivi medici o IVD, la procedura di *registrazione* è di tipo *documentale*, prevede anche la dimostrazione di conformità alla regolamentazione di Stati Uniti, Canada, Europa, Giappone o Australia, e prevede sia una registrazione di prodotto sia una registrazione di stabilimento del fabbricante. Ciò significa che il fabbricante dovrà presentare all'agente locale (sia esso un importatore/distributore o un'agenzia regolatoria indipendente) un *dossier*, che quest'ultimo a sua volta presenterà al CDSCO. Il contenuto del dossier può variare a seconda della regolamentazione del paese a cui il dispositivo è già conforme prima della registrazione in India. Tutti i certificati presentati all'interno del dossier devono avere una validità di almeno sei mesi dalla data di presentazione dello stesso.

E' poi possibile ottenere una registrazione per famiglia di dispositivi medici: in questo caso i dispositivi registrati nella stessa applicazione devono avere le stesse caratteristiche progettuali di base, le stesse caratteristiche in termini di sicurezza ed efficacia, la stessa destinazione d'uso e devono essere fabbricati dallo stesso fabbricante.

I tempi per l'ottenimento di un certificato di registrazione sono di circa 9 mesi e il certificato ottenuto ha una validità di 3 anni.

## 5.5 Cina

La Cina, ufficialmente Repubblica Popolare Cinese, è il paese più popoloso del mondo, con una popolazione di oltre 1,35 miliardi di persone, seguito dall'India. Attualmente rappresenta il quarto più grande mercato al mondo, subito dopo il Giappone.

L'autorità competente per i dispositivi medici in Cina è la **CFDA** (*China Food and Drug Administration*, vedi fig.9). I dispositivi medici sono regolati dalle **Regulations for the Supervision and Administration of Medical Devices**, legge governativa cinese per i dispositivi medici in vigore dal 1 aprile 2000.



Fig. 9: CFDA

Benché la definizione di dispositivo medico in Cina sia la stessa della direttiva europea, la classificazione è molto diversa. Esistono tre classi di dispositivi medici, **Classe I, II e III**, in ordine crescente di rischio associato all'uso dei dispositivi sul paziente. La classe di un dispositivo medico in Cina può essere determinata attraverso l'Ordine n. 15 della CFDA.

I dispositivi medici di Classe I sono quelli per i quali è possibile garantire sicurezza ed efficacia attraverso controlli di routine. I dispositivi medici di Classe II invece sono quelli per i quali sono necessari ulteriori controlli per garantirne la sicurezza e l'efficacia. I dispositivi medici di Classe III infine sono quelli che richiedono controlli molto rigorosi per assicurarne la sicurezza e l'efficacia, come per esempio dispositivi impiantati nel corpo umano, dispositivi per il supporto alla vita o che comportano un potenziale rischio per la salute.

Tutti i dispositivi medici per poter essere venduti in Cina devono prima essere registrati presso la CFDA, ma la procedura di registrazione è diversa a seconda della classe del dispositivo.

La CFDA ha emesso un documento, il *Provisions for Medical Device Classification in China*, che è una linea guida generale per determinare la classificazione dei dispositivi medici e che dà ulteriori informazioni sulle tipologie di dispositivi che appartengono alle varie classi.

### **Procedura di registrazione**

A differenza di molti altri paesi asiatici, la Cina emette certificati di registrazione e licenze in nome del fabbricante e non dell'importatore/distributore.

Quest'ultimo tuttavia, se delegato anche alla registrazione del dispositivo, apparirà come tale sul certificato e tutte le comunicazioni relative (compresa l'indicazione di eventuali cancellazioni, modifiche o aggiunte di nuovi distributori sul territorio) potranno essere solo da lui inviate al CFDA, con evidenti problemi in caso di cessazione del rapporto commerciale. È sempre quindi consigliabile per il fabbricante registrarsi direttamente, attraverso un'agenzia di consulenza in loco.

La procedura di registrazione di un dispositivo medico si articola in diverse fasi, di test e di inoltro del dossier relativo. Quest'ultimo sarà più o meno complesso a seconda della classe di rischio cui appartiene il dispositivo stesso.

La documentazione e il labeling devono essere forniti in cinese e in inglese.

### **Gli standard nazionali cinesi**

La legge cinese richiede che ogni prodotto sia disciplinato da uno standard cinese nazionale. Generalmente quest'ultimo è lo stesso del corrispondente standard internazionale, sebbene a volte si rilevino minime modifiche. I test di tipo dei dispositivi medici devono basarsi quindi sullo standard

cinese nazionale. Se uno standard nazionale non esiste, può essere utilizzato uno standard industriale o specificato dall'azienda stessa. In questo caso i laboratori che effettuano i test sul prodotto collaboreranno con l'azienda per assicurare che lo specifico standard utilizzato sia coerente con gli standard nazionali.

## **Certificazione di prodotto CCC**

Nel novembre 2001, sono stati approvati dall'AQSIQ i regolamenti per la certificazione obbligatoria di prodotto, coinvolgendo anche la categoria dei dispositivi medici.

Chiamata “*China Compulsory Certification*” (CCC) e rilasciata dal *China Quality Certification Center* (CQC), questa certificazione – che comprende certificato e marchio - serve come attestazione che il prodotto, così come presentato a catalogo, può essere importato, commercializzato e utilizzato in Cina. Il procedimento di applicazione per ottenere il marchio CCC richiede l'inoltro di numerosi documenti tecnici e può durare sessanta, novanta giorni o anche più a lungo.

Il fabbricante deve inviare inoltre dei campioni di prodotto su cui devono essere condotti dei test obbligatoriamente da un laboratorio accreditato in Cina.

Oltre ai test iniziali, il marchio CCC richiede un'ispezione dell'azienda da parte di funzionari cinesi, il tutto a spese del rappresentante locale, così come avviene per le verifiche di mantenimento.

I tempi per l'ottenimento del certificato di registrazione sono diversi in base alla classe di rischio del dispositivo, in particolare per un dispositivo di Classe I sono di circa 11-12 mesi, per un dispositivo di Classe II dai 17 ai 30 mesi, mentre per ottenere la registrazione di un dispositivo medico di Classe III i tempi vanno dai 17 ai 36 mesi.

## **CAPITOLO 6**

### **Confronto fra i mercati e approcci per un coordinamento internazionale**

#### **6.1 Introduzione**

La regolamentazione dei dispositivi medici come si è visto è un ambito vasto e in rapida evoluzione ed è spesso definita diversamente dai paesi di riferimento in considerazione delle strategie di politica sanitaria adottate e dalla legislazione per l'applicazione di tali strategie. All'interno del panorama globale di rilevante importanza sono i sistemi regolatori dei tre maggiori mercati, ovvero USA, Europa e Giappone.

Senza ombra di dubbio gli Stati Uniti sono i protagonisti indiscussi del mercato in oggetto dominando oltre il 40% del mercato sanitario mondiale: essi infatti non sono soltanto leader nella produzione ed esportazione di prodotti medicali ma rispondono oltretutto a circa metà della domanda del mercato sanitario globale. Gli Stati Uniti importano prodotti a bassa tecnologia, con una quota notevole proveniente dalla Cina, mostrando invece una spiccata tendenza ad esportare dispositivi ad elevato livello tecnologico. Nonostante l'avanzamento delle economie emergenti, comunque gli USA manterranno il primato per i prossimi decenni, restando al primo posto nel mercato soprattutto grazie agli enormi investimenti governativi effettuati in materia di ricerca ed innovazione.

L'Europa rappresenta ad oggi solo il 30% del mercato sanitario mondiale: la recessione nella zona euro ha avuto e continuerà ad avere un impatto significativo sull'economia globale, compreso il mercato dei dispositivi medici.

Dopo aver ampiamente descritto i diversi sistemi legislativi nei capitoli precedenti, nella prima parte di questo capitolo si vogliono analizzare le analogie e le differenze dei tre principali mercati di dispositivi medici al mondo. La seconda parte invece sarà focalizzata sugli approcci per un coordinamento internazionale. La terza ed ultima parte riguarderà l'evoluzione legislativa dei tre mercati, in particolar modo riferita ai dispositivi innovativi.

#### **6.2 Confronto fra la legislazione europea e statunitense**

Nel mercato europeo e statunitense, come in tutti i mercati mondiali, i dispositivi medici sono oggetto di registrazione, attraverso database on-line, utilizzati anche allo scopo di mantenere un registro aggiornato dei dispositivi in circolazione.

La prima grande differenza fra i due mercati in oggetto consiste nel fatto che il sistema europeo di regolamentazione è di tipo *certificativo*, ovvero si certifica, attraverso l'apposizione del Marchio CE, che un dispositivo medico è conforme ai requisiti stabiliti dalla normativa e può liberamente circolare all'interno del mercato europeo. Il sistema americano invece è di tipo *autorizzativo*, in quanto si ottiene l'autorizzazione da parte dell'FDA per la commercializzazione nel mercato statunitense, attraverso la Marketing Clearance.

In Europa ogni Stato membro recepisce le tre direttive europee attuandole nel proprio sistema legislativo con diverse leggi nazionali, mentre negli Stati Uniti la regolamentazione è unica per tutti gli stati.

Nella definizione di dispositivo medico statunitense sono compresi gli IVD, mentre, come si è visto, in quella europea dispositivo medico e IVD hanno due definizioni distinte, in quanto per essi esiste una direttiva appropriata.

## **Classificazione**

Nei due sistemi legislativi i dispositivi medici sono classificati in classi di rischio, devono dimostrare la sicurezza ed efficacia e non devono compromettere la salute dei pazienti e utilizzatori.

La classificazione europea è suddivisa in 4 classi di rischio, in base alla destinazione d'uso, mentre quella degli USA prevede 3 classi di regolamentazione, basate sul livello di controllo necessario per garantire la sicurezza ed efficacia.

Nella legislazione europea i requisiti di sicurezza ed efficacia sono garantiti dal rispetto dei requisiti essenziali. Le direttive europee prevedono che dall'applicazione delle norme tecniche, derivi una presunzione di conformità ai requisiti essenziali previsti per i singoli dispositivi sottoposti a marcatura CE. Va però ricordato che tali norme sono volontarie, anche se auspicabili, e il loro rispetto assicura la conformità, che invece il fabbricante dovrà dimostrare in caso di non utilizzo delle norme stesse.

I requisiti di sicurezza devono essere applicati sia ai dispositivi sia al sistema produttivo nei suoi diversi aspetti (progettazione, fabbricazione, controlli ecc.).

La classificazione europea si applica tenendo conto dell'invasività, della dipendenza da un fonte di energia (dispositivo attivo) e della durata dell'utilizzo. Negli allegati sono descritte dettagliatamente le regole per la classificazione esatta del dispositivo.

In Europa esiste ancora la distinzione tra dispositivi medici e dispositivi medici impiantabili attivi. Le due tipologie di dispositivi saranno poi unite in un'unica categoria nel nuovo regolamento, come si è visto nel capitolo 2.

L'FDA ha raggruppato i dispositivi medici in 16 specialità mediche e la classificazione nelle classi di rischio, dipende anche dalla destinazione d'uso e dalle indicazioni per l'uso. Tutte le classi di dispositivi sono soggette a controlli generali ed essi, garantendo la sicurezza ed efficacia dei dispositivi, sono i requisiti di riferimento del FD&C Act. I controlli aumentano all'aumentare della classe di rischio, con controlli speciali e premarket approval (PMA). I controlli speciali includono il rispetto delle linee guida e degli standard internazionali, in maniera simile alle norme tecniche per i requisiti europei. Negli USA infine oltre alla registrazione dei dispositivi, è obbligatoria anche la registrazione dello stabilimento da rinnovare annualmente.

### **Procedure di valutazione**

In Europa per ogni classe sono individuate specifiche procedure di certificazione e intervengono organismi di parte terza, ad esclusione dei dispositivi di classe I per i quali è richiesta solo un'autocertificazione del fabbricante. Gli Organismi Notificati sono autorizzati a svolgere attività di certificazione, rilasciando il certificato CE e a seguito dell'avvenuta certificazione, il fabbricante redige la dichiarazione di conformità.

La valutazione dell'Organismo riguarda gli aspetti di produzione, progettazione e la documentazione tecnica, a seconda della classe. La scelta delle procedure (e quindi degli allegati a cui attenersi) ai fini della certificazione dipende esclusivamente dal fabbricante che può quindi effettuarla in base alla propria organizzazione aziendale (presenza o meno di un sistema di qualità) o in base al tipo di produzione dei propri dispositivi (numerosità e/o frequenza).

Questo tipo di flessibilità per la valutazione della conformità non esiste nel sistema americano.

Negli USA la classificazione dei dispositivi determina il tipo di domanda/applicazione pre-marketing da presentare all'FDA per la commercializzazione, ovvero il 510(k), esente da 510(k) o la PMA.

La procedura 510(k) dimostra la sostanziale equivalenza ad un dispositivo già legalmente commercializzato nel mercato e per questo sicuro ed efficace

La procedura è affidata all'FDA e non esistono organismi di terza parte. In realtà da alcuni anni il CDRH fornisce un'opzione per i produttori di certi dispositivi soggetti a 510(k), di poter presentare la domanda a enti privati identificati dall'FDA per una revisione primaria. Il programma Third Party Review ha come scopo quello di migliorare l'efficienza e soprattutto la tempestività dei processi per la 510(k). Questa opzione risulta quindi concettualmente diversa dagli Organismi Notificati.

La FDA in ogni caso intende ridurre progressivamente le tempistiche decisionali e per raggiungere questo obiettivo ha già modificato le proprie tempistiche di revisione delle application 510(k).

La domanda pre-market per la PMA è la più stringente richiesta dell'FDA, infatti viene chiesta l'evidenza scientifica della sicurezza ed efficacia del dispositivo. Essa prevede la presentazione di dati clinici ed è molto costosa anche per questo, oltre a richiedere tempi maggiori per l'approvazione, infatti le procedure per la PMA possono richiedere fino a 30 mesi.

Va sottolineata una notevole differenza tra i due sistemi. La direttiva europea 2007/47/CE ha introdotto una novità rilevante nell'ambito della valutazione clinica, infatti essa precisa che la valutazione deve basarsi su dati clinici, non solo per dispositivi di classe III e gli impiantabili attivi come in precedenza, ma per tutti i dispositivi medici. I dati clinici invece nel sistema americano, come si è visto, sono richiesti solo per la PMA.

### **Sorveglianza e vigilanza**

I sistemi di sorveglianza e vigilanza per segnalare gli incidenti e i malfunzionamenti sono essenzialmente simili per i due mercati.

In realtà attualmente una differenza sostanziale esiste e riguarda la tracciabilità dei dispositivi. Negli USA infatti è già utilizzato il sistema unico di identificazione UDI, mentre in Europa fa parte delle novità introdotte nel nuovo regolamento, ma ancora non in vigore.

### **Sistema qualità**

Nei paesi europei per tutti i dispositivi (eccetto per quelli di Classe I non sterili e non di misura) è obbligatorio un sistema di gestione della qualità secondo l'Allegato II o V della direttiva 93/42/CEE. La maggior parte delle aziende applica lo standard ISO 13485 per ottenere la conformità del QMS. Anche negli USA è necessario un sistema di gestione della qualità, ma la differenza è che i controlli per il QMS sono effettuati dopo l'approvazione e la registrazione del dispositivo. Quindi negli USA il QMS è un requisito post-marketing, mentre in Europa è un requisito fondamentale per la certificazione pre-market.

## **6.3 Legislazione giapponese**

Il sistema legislativo giapponese presenta molti elementi in comune sia con quello europeo sia con quello statunitense.

Come il sistema europeo, è suddiviso in 4 classi di rischio, ma è soggetto a controlli simili a quelli del sistema americano. Il percorso da seguire per la regolamentazione dei dispositivi è determinato dalla classificazione in base al PAL e alla nomenclatura JMDN.

Per poter commercializzare un dispositivo in Giappone sono tre i possibili percorsi, in base alla classe del dispositivo. Essi presentano analogie per la classe I e II con il sistema europeo e le rispettive

classi, per quanto concerne l'autocertificazione e la certificazione da parte di un Organismo Notificato. Per le classi giapponesi III e IV invece il processo di approvazione da parte della PMDA è analogo al sistema statunitense per la Pre-market Approval.

Il PAL quindi prevede per la valutazione dei dispositivi sia Organismi Notificati sia l'approvazione da parte della PMDA.

I fabbricanti di dispositivi di classe II, III e IV devono implementare il sistema di gestione della qualità in conformità all'Ordinanza MHLW N.169 e subire un audit da parte di un Organismo Notificato o dalla PMDA (esclusi i dispositivi medici di classe I). Anche il QMS giapponese si basa sulla norma ISO 13485.

Le aziende straniere devono nominare un MAH (o D-MAH) per poter commercializzare i propri prodotti in Giappone. Il MAH ha maggiori responsabilità sul dispositivo rispetto al mandatario europeo o all'US agent. Esso infatti è ritenuto pienamente responsabile per la qualità e sicurezza dei prodotti immessi sul mercato. Inoltre esistono 3 tipi di licenze MAH a seconda della classe del dispositivo da gestire.

La lingua giapponese rappresenta sicuramente un elemento non di poco conto per l'accesso a questo mercato. Tutta la documentazione infatti deve essere presentata in lingua giapponese, ad eccezione dell'etichetta e istruzioni per l'uso, che possono essere in lingua inglese.

## **6.4 Aspetto internazionale**

Nel mercato globale odierno il quadro regolatorio sui cui si fonda la disciplina dei dispositivi medici si è evoluto e continua ad evolversi in ogni paese mondiale in un contesto proprio, in base a principi di economia politica, norme istituzionali e ai diversi climi politico-sociali.

Nonostante le diversità che è ovvio siano presenti in tale contesto, i vari regimi regolatori condividono obiettivi simili: l'operare in un mercato globale parificato, l'accesso al libero mercato e la tutela del benessere e della salute pubblica. Il sostegno dato a questi obiettivi, tuttavia, varia enormemente anche a causa degli interessi contrapposti delle due potenti parti in causa che agiscono e si confrontano sul campo degli affari regolatori: da un lato l'industria medica e le associazioni del commercio, dall'altro le autorità regolatorie e gli esperti scientifici e dell'industria che concorrono al perfezionamento dei provvedimenti legislativi di riferimento. Occorre però tener conto anche di altri due fattori determinanti: lo stato dell'arte clinica con le attività di ricerca medica correlate e il sistema sanitario in cui i dispositivi medici sono utilizzati.

## 6.5 Approcci per un coordinamento internazionale (le tendenze regolatorie per il futuro)

Nonostante la diversità di regolamentazione globale, è indubbio sia in forte sviluppo la tendenza all'armonizzazione intesa in senso totalitario, ossia coinvolgente tutte le nazioni più interessanti per il mercato medicale, nel contempo assicurando la sicurezza, l'efficacia e la qualità dei dispositivi medici, il commercio internazionale e l'innovazione tecnologica.

Nei capitoli precedenti, in particolare nel secondo relativo al nuovo regolamento europeo, si è già introdotto brevemente il lavoro della Task Force di armonizzazione globale (GHTF) e la sua naturale prosecuzione nell'IMDRF (fig.10). Si vedranno qui di seguito meglio le caratteristiche e di cosa si tratta.

Il Forum Internazionale dei legislatori in materia di dispositivi medici (**IMDRF**) è stato concepito nel febbraio 2011 come un forum per discutere le future direzioni in materia di armonizzazione normativa dei dispositivi medici.



Fig. 10: IMDRF

Il forum IMDRF è un gruppo volontario di autorità di regolamentazione di tutto il mondo che discutono degli orientamenti futuri per quanto riguarda l'armonizzazione delle norme applicabili ai dispositivi medici, con l'intento di accelerare la convergenza e l'armonizzazione di tali norme a livello internazionale. Esso si fonda sul lavoro fondamentale iniziato dal GHTF.

Il GHTF, fondato nel 1992, si poneva come obiettivo il tentativo di raggiungere una maggiore uniformità tra i sistemi di regolamentazione dei dispositivi medici nazionali. Gli obiettivi erano due: migliorare la sicurezza dei pazienti e permettere l'accesso a tecnologie mediche sicure, efficaci e con benefici clinici in tutto il mondo. Esso era composto da cinque membri fondatori: Unione Europea, Stati Uniti, Canada, Australia e Giappone e si articolava in 5 gruppi di lavoro riguardanti la valutazione pre-market, sorveglianza post-market/vigilanza, sistema qualità, audit e sicurezza clinica.

Ora il forum ID MDF è composto dai cinque paesi membri fondatori del GH TF e da rappresentanti di Brasile, Cina e Russia. Inoltre comprende come osservatore l'Organizzazione Mondiale della Sanità (The World Health Organization o WHO) e altre organizzazioni affiliate. Le riunioni hanno cadenza biennale e il prossimo meeting si svolgerà in Brasile a marzo 2016.

Il forum IM DRF, e in precedenza il GH TF, hanno attuato in questi anni imponenti sforzi al fine di produrre linee guida standardizzate da prendere come modello a livello internazionale. I più grandi mercati del medicale (in particolare Europa, USA, Giappone) sono grandi sostenitori di queste politiche che però, sinora, si sono dimostrate scarsamente applicate all'interno dei sistemi regolatori locali. Il consenso politico sui cui si concentrano gli interessi globali, con riguardo alle attività regolatorie, viene ricercato in maggioranza su:

- approvazione pre-immissione in commercio;
- requisiti del labeling di prodotto;
- attività di reporting degli eventi avversi;
- sorveglianza post-market;
- requisiti di sistema di gestione della qualità;
- ispezioni regolatorie previste per l'analisi del sistema di gestione della qualità;
- evidenza della sicurezza clinica (dati clinici).

È chiaro come la considerazione di questi elementi abbia poi conseguenze sulla salute dei pazienti a livello mondiale in quanto vittime e beneficiarie delle tecnologie medicali.

In questo contesto, oltre le utopie e gli alti obiettivi, resta però vera una considerazione: nonostante i tentativi di armonizzazione effettuati a livello internazionale, è altamente improbabile che si giunga ad un'uniformità di regolamentazione globale. Troppi sono infatti gli interessi che gravitano attorno: protezione della salute pubblica nazionale, protezione del mercato locale e interessi di natura economica dati dal versamento di tasse e imposte sono solo alcune delle motivazioni che contrastano fortemente con la volontà di armonizzazione globale del sistema.

## **6.6 IM DRF – priorità strategiche fino al 2020: focus su revisione dei dispositivi e sorveglianza**

L'IM DRF ad ottobre 2015 ha pubblicato un documento in cui si pone come obiettivo per il 2020 due priorità strategiche, riguardanti gli sforzi per migliorare i processi di revisione pre-market e sorveglianza post-market. L'obiettivo di alto livello dell'organizzazione per i prossimi anni sarà quello di sostenere l'innovazione e l'accesso tempestivo ai dispositivi medici sicuri ed efficaci, con un focus specifico nelle aree e mercati dove pochi o nessun requisito comune impediscono

l'erogazione di dispositivi già disponibili in altri mercati e giurisdizioni. L'organizzazione ritiene che il miglioramento della sorveglianza post-market così come le revisioni contribuiranno al raggiungimento di questo obiettivo.

### **Rafforzare la sorveglianza post-market**

L'IMDRF perseguirà cinque elementi di lavoro principali, alcuni dei quali già iniziati, al fine di migliorare i sistemi di sorveglianza post-market nei mercati dei dispositivi medici.

Questi sforzi includono una più efficace condivisione dei dati post-market, attraverso metodi come il programma di scambio tra le autorità competenti (*National Competent Authorities Reports* o NCAR) implementato dal GHTF, la costruzione di principi comuni per i registri dei dispositivi e stabilire una terminologia più armonizzata per gli eventi avversi, in modo che tali informazioni possano essere più efficacemente condivise tra i regolatori. Il programma NCAR facilita lo scambio delle pertinenti informazioni di sicurezza post-market sui dispositivi medici con distribuzione globale. L'obiettivo è quello di attivare una rapida adozione di azioni correttive di sicurezza in tutte le aree geografiche interessate, al fine di evitare il grave peggioramento della salute. Questo lavoro esaminerà le attuali disposizioni e consigli su opportunità per il miglioramento ed eventuale ampliamento del sistema.

### *Ottenere l'accesso a più mercati con un unico audit*

Il forum ha istituito un gruppo di lavoro per sviluppare un set standard di requisiti per gli enti di certificazione che effettuano gli audit sui sistemi di gestione qualità dei fabbricanti di dispositivi medici. Definito Programma Unico di Audit sui dispositivi medici (*Medical Device Single Audit Program* o MDSAP), i suoi requisiti sono applicabili alle autorità di regolamentazione, così come agli enti che svolgono verifiche di parte terza.

L'obiettivo dell'MDSAP è quello di sviluppare, gestire e supervisionare un unico programma di audit che permetta di svolgere una singola verifica di regolamentazione sui fabbricanti, condotta da un organismo riconosciuto MDSAP, che consenta di soddisfare le esigenze di molteplici giurisdizioni normative. Le autorità di regolamentazione che aderiscono al programma sperano così di ottenere un maggiore uniformità tra gli organismi di verifica.

Seguendo il modello di audit MDSAP:

- gli audit svolti in accordo al MDSAP saranno condotti in modo coerente tra i vari organismi di verifica;
- le verifiche saranno condotte seguendo un metodo logico ed efficiente, con particolare attenzione alle interazioni tra i processi;

- gli auditor saranno in grado di determinare la presenza di eventuali non conformità sistemiche nel sistema di gestione della qualità aziendale.

Il programma pilota del MDSAP è attualmente in corso e partecipando a questo programma è possibile ottenere l'accesso a più mercati con un singolo audit. Attualmente però solo cinque nazioni hanno aderito: Australia, Brasile, Canada, USA e Giappone.

Il lavoro in corso dell'IMDRF sul MDSAP e la sua spinta per una più ampia adozione del sistema di identificazione univoco (UDI) tra i regolatori, potrebbero aiutare l'organizzazione a migliorare i processi di sorveglianza post-market.

### **Migliorare le revisioni pre-market**

L'IMDRF sostiene che revisioni pre-market più efficienti dei dispositivi dipendano in larga misura dalla convergenza dei processi di revisione tra le diverse autorità di regolamentazione, traendo benefici dall'utilizzo di stesse tipologie di dati di prestazione e sicurezza.

Per affrontare questo obiettivo, l'IMDRF ha già intrapreso lo sviluppo iniziale di quello che viene chiamato *Regulated Product Submission* per i dispositivi medici e IVD. Questo lavoro consiste in un progetto in corso a livello internazionale, che si tradurrà in uno standard di messaggistica che supporta la trasmissione elettronica di domande regolatorie. Questo lavoro definirà un indice comune per le domande di regolamentazione dei dispositivi medici, come primo passo nella definizione di un insieme di dati comune.

L'organizzazione prevede inoltre di esaminare in profondità la qualità e affidabilità dei dati clinici, le migliori pratiche per le revisioni pre-market e maggiori indicazioni per la determinazione rischio-beneficio.

## **6.7 L'evoluzione della disciplina in Europa**

L'evoluzione legislativa in Europa è stata ampiamente descritta nel secondo capitolo riguardante le due nuove proposte di regolamento in materia di dispositivi medici.

Si può quindi concludere che dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro sicuri, efficaci e innovativi possono certamente apportare grandi benefici alla salute dei cittadini.

La salute è anche un fattore determinante della crescita economica. In tale contesto le innovazioni in materia di dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro occupano una posizione centrale nelle iniziative che rientrano nel quadro della strategia "Europa 2020", in particolare le due iniziative faro "L'Unione dell'innovazione" e "Un'agenda digitale europea".

Le proposte di regolamento sui dispositivi medici e IVD mirano a riunire questi due aspetti nel quadro di due normative sicure, trasparenti e sostenibili, basate su una visione a lungo termine. Tali regolamenti consentiranno all'Unione Europea di continuare a garantire un livello elevato di protezione della salute e di combattere i dubbi emergenti e il calo della fiducia di pazienti, consumatori e operatori sanitari nei dispositivi medici, promuovendo nel contempo l'innovazione e la concorrenzialità in questi due settori.

La legislazione proposta darà un impulso essenziale alla promozione di un'Unione Europea di cittadini attivi e in buona salute in cui i pazienti, i consumatori e gli operatori sanitari potranno sfruttare i benefici offerti da dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro sicuri, efficaci e innovativi.

## **6.8 L'evoluzione della disciplina negli USA**

L'FDA ha annunciato l'intenzione di aumentare coerenza e chiarezza nel processo di revisione dei dispositivi medici, includendo gli standard per la sicurezza e l'efficacia, nonché di incoraggiare l'innovazione nell'ambito dei dispositivi medici. Queste riforme comprendono azioni che il CDRH ha posto e porrà in atto per migliorare la prevedibilità, la coerenza e la trasparenza delle sue revisioni pre-market. Esse sono un primo passo importante per incoraggiare l'innovazione e affrontare alcune delle barriere che possono ostacolare la tempestiva immissione in commercio di un prodotto sul mercato garantendone nel contempo sicurezza ed efficacia. Queste azioni sono state progettate per aumentare la capacità innovativa delle imprese, per attirare gli investitori, per stimare meglio i costi e portare prodotti sicuri ed efficaci sul mercato nel modo più rapido.

A seguito delle continue discussioni con gli operatori coinvolti nel settore, l'FDA sta attivando diverse nuove azioni, attraverso il CDRH *Medical Device Innovation Initiative*, per contribuire ad accelerare e ridurre i tempi e i costi di sviluppo, procedendo ad una valutazione e revisione dei dispositivi medici innovativi. Attraverso la creazione di un percorso accelerato, fornendo una migliore formazione e incentivi al personale e offrendo una maggiore chiarezza all'industria, il CDRH cercherà di ridurre i tempi di revisione delle pratiche, dando contestualmente maggiore coerenza al processo di revisione.

Nell'ambito del quadro attuale dell'FDA, i trattamenti e la diagnostica d'avanguardia sono tipicamente sottoposti ad autorizzazione Pre-market Approval (PMA) prima dell'immissione sul mercato, procedura che spesso richiede tempo ed è costosa. Per evitare inutili ritardi, l'Agenzia ha recentemente creato un nuovo programma di revisione accelerato chiamato *Innovation Pathway* che fornirà un percorso più snello per le tecnologie più importanti e rilevanti. Nell'ambito di questo programma, il CDRH impiegherà tempo e risorse nel processo di sviluppo del prodotto in modo che questioni

scientifiche e ostacoli normativi possano essere identificati nella fase iniziale e possano essere evitati ritardi non necessari. I protocolli di sperimentazione clinica saranno sviluppati dallo sponsor e dal CDRH, che, attraverso un processo interattivo, renderanno il processo più flessibile per consentire la ripetizione del test e la riprogettazione, riducendo i costi e i tempi di sviluppo nonché garantendo una revisione efficace.

La capacità di identificare, anticipare e rispondere alle innovazioni tecnologiche e alle scoperte scientifiche è particolarmente ardua nel campo dei dispositivi medici a causa della tendenza che hanno questi dispositivi ad evolvere rapidamente. Per aumentare il grado di preparazione dell'FDA in questo settore, il CDRH sarà orientato sempre di più ad individuare le tendenze emergenti nel campo della scienza e della tecnologia, migliorando la propria metodologia di scansione l'orizzonte attuale, prevedendo anche forme di finanziamento delle nuove tecnologie.

## **6.9 L'evoluzione della disciplina in Giappone**

Le ultime modifiche alla struttura della PMDA hanno permesso di abbreviare il tempo di revisione delle pratiche.

Tenendo presente la globalizzazione nello sviluppo, produzione, distribuzione e consumo di dispositivi medici, la PMDA sta prendendo provvedimenti per potenziare le sue attività internazionali, tra cui la cooperazione in tutta l'Asia e l'armonizzazione internazionale delle norme regolamentari, secondo la propria visione internazionale.

Nelle sue attività quotidiane, la PMDA cerca di far progredire la scienza nella regolamentazione al fine di assicurare che il proprio giudizio sia fondato su solide prove scientifiche, su stime e valutazioni accurate, raggiungendo il giusto equilibrio tra molti fattori al fine di valutare rischi e benefici dei dispositivi medici. Gli sforzi della PMDA non sono solo mantenere un elevato standard di regolamentazione per la scienza, ma anche contribuire allo sviluppo di prodotti medici da parte dell'industria.

Al fine di far progredire la normativa nell'ambito scientifico sia all'interno che all'esterno della PMDA, a partire dal 2012, l'agenzia ha attivato collaborazioni con alcune scuole di specializzazione in tutto il Giappone nei campi della medicina, delle scienze farmaceutiche e di altre scienze affini.

Il progresso della normativa nell'ambito scientifico è una questione importante non solo per la PMDA ma anche per il ministero MHLW. Il Ministero infatti ha stanziato diversi fondi per la promozione e l'istituzione di un sistema di valutazione su base scientifico-normativa per la sicurezza e l'efficacia di farmaci innovativi e dispositivi medici, e inoltre per lo scambio di personale tra MHLW, PMDA, National Institute of Health Sciences, università e altri istituti di ricerca.

## Conclusioni

In questo elaborato di tesi sono stati ampiamente descritti ed analizzati i diversi sistemi di regolamentazione dei dispositivi medici e si è effettuata una valutazione comparativa tra i diversi sistemi legislativi e normativi che condizionano il mercato dei dispositivi medici.

Un fabbricante, come primo passo verso la commercializzazione di un dispositivo medico, deve assicurarsi che esso rientri nella definizione stessa di dispositivo medico. In seguito per stabilire l'iter di regolamentazione a cui il fabbricante dovrà attenersi, dovrà individuare la classe di rischio esatta, stabilita diversamente nei vari paesi attraverso le legislazioni nazionali. In base ai diversi sistemi legislativi è possibile operare delle scelte o seguire percorsi obbligati che portano alla certificazione e approvazione del dispositivo medico. Fondamentale per un fabbricante di dispositivi medici è anche il sistema di gestione della qualità e la sua certificazione in base agli standard internazionali.

Un fabbricante con una visione internazionale della propria azienda deve conoscere perfettamente le legislazioni vigenti in materia di dispositivi medici. Per l'impresa, la conoscenza e la pratica della norma è indispensabile ma, ancor più, l'informazione e la consapevolezza dell'evoluzione della norma è determinante per la crescita competitiva. Il business mondiale dei dispositivi medici infatti ha subito profondi cambiamenti, con l'introduzione nei diversi paesi di complesse procedure di certificazione e autorizzazione, che sono in continua evoluzione.

Tutto questo richiede una dimestichezza con le norme di settore e un continuo aggiornamento tecnico-normativo: sono indispensabili per le imprese competenze adeguate, in grado di affrontare tematiche tecnico-scientifiche e di adempiere a quanto prevedono le norme nazionali ed internazionali.

Comprendere le opportunità, conoscere le regole e le barriere per l'ingresso in un determinato mercato, è sempre più importante per le imprese interessate ai processi di internazionalizzazione.

Per meglio comprendere un mercato/paese, occorre la conoscenza dei peculiari aspetti regolatori, ma anche la conoscenza della specifica cultura, tradizione, società.

In questo quadro, conoscere e praticare le norme non è sufficiente, sapere come evolvono le norme e le regole è per le imprese un fattore determinante per la competitività.

## **Bibliografia**

*Decreto Legislativo 46/97 (emendato col D. Lgs 25.01.2010, n. 37 di recepimento della Direttiva 2007/47/CE)*

*Decreto Legislativo 507/92 (emendato col D. Lgs 25.01.2010, n. 37 di recepimento della Direttiva 2007/47/CE)*

*Decreto Legislativo 333/00 (emendato col D. Lgs 25.01.2010, n. 37 di recepimento della Direttiva 2007/47/CE)*

*Ministero della Salute, sezione dispositivi medici <http://www.salute.gov.it>*

*“Dispositivi medici: aspetti regolatori e operativi”, volume curato dalla Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici del Ministero della Salute*

*“Le indagini cliniche dei dispositivi medici”, volume curato dalla Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici del Ministero della Salute*

*Consultazione di manuali di dispositivi medici, presso l’U.O. di Ingegneria Clinica Azienda Sanitaria USL Romagna Ospedale Infermi di Rimini*

*Proposta di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio relativo ai dispositivi medici e recante modifica della direttiva 2001/83/CE, del regolamento (CE) n. 178/2002 e del regolamento (CE) n. 1223/2009 – Commissione europea*

*Proposta di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro – Commissione europea*

*Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo  
Dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro sicuri, efficaci e innovativi a vantaggio dei pazienti, dei consumatori e degli operatori sanitari - Commissione europea*

*Documento di lavoro dei servizi della Commissione  
Sintesi della valutazione dell’impatto relativa alla revisione del quadro normativo sui dispositivi medici – Commissione europea*

*Presentazione della Proposta di Regolamento per i dispositivi medici - documento della V CNDM Conferenza Nazionale sui Dispositivi Medici*

*Presentazione della Proposta di Regolamento per i dispositivi medico-diagnostici in vitro - documento della V CNDM Conferenza Nazionale sui Dispositivi Medici*

*Sito della Commissione europea [http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/index_en.htm)*

*<http://www.consilium.europa.eu/it/policies/new-rules-medical-in-vitro-diagnostic-devices/>*

*Norme e mercato: evoluzione nel medicale, pubblicazione progetto Innobiomed - Percorsi d’innovazione nel medicale CNA di Padova*

FDA sezione medical devices <http://www.fda.gov/MedicalDevices/default.htm>

CFR Title 21 - Food and Drugs: Parts 800 to 1299

Emergo <http://www.emergogroup.com/>

Thema s.r.l. <http://www.thema-med.com/>

PMDA sezione dispositivi medici <http://www.pmda.go.jp/english/index.html#>

MHLW sezione dispositivi medici <http://www.mhlw.go.jp/english/>

Japan MDC <https://www.j-mdc.com/product.html>

Pacific Bridge Medical <http://www.pacificbridgemedical.com>

Tuv Sud <http://www.tuv-sud.com>

Tuv Italia <http://www.tuv.it/it-it>

MD24 <http://www.md-24.net/>

*Medical Device Registration in Japan, documento a cura di Emergo*

*Capacità innovativa e competitività sul mercato internazionale, Marisa Testa, Sandro Storelli*

*Mercati esteri: quali le principali opportunità e barriere all'ingresso dei dispositivi medici made in Italy, documento a cura di Thema s.r.l.*

IMDRF <http://www.imdrf.org/>

Assobiomedica <http://www.assobiomedica.it/it/index.html>

*Produzione, ricerca e innovazione nel settore dei dispositivi medici in Italia, Rapporto 2014 a cura di Assobiomedica*