

TACCUINO DI INGEGNERIA · APPUNTI PRESI DA FONTI, A SCOPO DIVULGATIVO

Normativa dei dispositivi medici

Appunti presi da fonti, a scopo divulgativo. Regolamento (UE) 2017/745 (MDR), classi di rischio, requisiti generali, valutazione clinica, sorveglianza, serie ISO 10993, ISO 14971 e ISO 13485: come si dimostra che un dispositivo è sicuro e prestante. Con cenni alla FDA.

Indice

- | | |
|--|--|
| 1 Perché esistono le regole | 8 Biocompatibilità: la serie ISO 10993 |
| 2 MDR: come è fatto e chi sono i soggetti | 9 Sterilità: la dose che serve |
| 3 Le classi di rischio | 10 Gestione del rischio: ISO 14971 |
| 4 Requisiti generali di sicurezza e prestazione (allegato I) | 11 Qualità, software, usabilità e prove elettriche |
| 5 Documentazione tecnica e riepilogo per il pubblico | 12 Fuori dall'Europa |
| 6 Valutazione clinica | 13 Esercizi |
| 7 Tracciabilità, UDI e vigilanza | 14 Glossario |

1 Perché esistono le regole

Le regole sui dispositivi medici sono quasi sempre nate **dopo un danno**. Alcuni casi spiegano la direzione: lo scudo intrauterino Dalkon Shield (anni Settanta negli Stati Uniti) portò alle Medical Device Amendments del 1976; le protesi mammarie PIP, riempite con silicone industriale non autorizzato (scoperte nel 2010), mostrarono i limiti di un controllo basato solo sui documenti; le protesi d'anca metallo-metallo (ritirate dal 2010) mostrarono che anche un dispositivo certificato può avere tassi di fallimento alti.

In Europa, dagli anni Novanta, la regola era fatta da tre direttive: 90/385/CEE per i dispositivi impiantabili attivi, 93/42/CEE per i dispositivi medici e 98/79/CE per quelli diagnostici in vitro. Dopo gli scandali, il Parlamento e il Consiglio europeo hanno approvato due nuovi regolamenti: il **Regolamento (UE) 2017/745 (MDR)** per i dispositivi medici, e il **Regolamento (UE) 2017/746 (IVDR)** per i diagnostici in vitro. Un regolamento, a differenza di una direttiva, vale direttamente in tutti gli Stati.

Il principio rimane quello del «nuovo approccio»: la legge fissa i **requisiti essenziali** e il fabbricante dimostra di rispettarli, di solito seguendo norme tecniche armonizzate (EN ISO) che danno «presunzione di conformità». Per i dispositivi di rischio più alto interviene un ente indipendente, l'**organismo notificato**. Il risultato è la **marcatura CE**. Non è un marchio di qualità o di origine: dice che il fabbricante, e se serve un ente terzo, ha verificato la conformità ai requisiti.

Come sono verificati i dati. Le date e gli articoli del Regolamento sono stati confrontati con il testo ufficiale e con almeno un'altra fonte (autorità o linee guida); dove la conferma è parziale è segnato «indicativo». Il testo spiega le regole in generale: non sostituisce la norma né una consulenza regolatoria.

Tabella. Tappe del quadro normativo

Anno	Fatto	Effetto
1976	Medical Device Amendments (USA)	classi di rischio, approvazione preventiva per i dispositivi più rischiosi
1990-1998	Direttive europee 90/385, 93/42, 98/79	marcatura CE, organismi notificati
2007	Direttiva 2005/50/CE	anca, ginocchio e spalla passano in classe III
2010	Ritiro delle protesi ASR e scandalo PIP	richiesta di riforma
2017	Regolamenti 2017/745 e 2017/746	regole più severe, dati clinici, tracciabilità
26 maggio 2021	MDR diventa applicabile	periodo di transizione per i certificati vecchi
2023	Regolamento (UE) 2023/607	proroga della transizione: fino al 31/12/2027 per classe III e IIb impiantabili, al 31/12/2028 per gli altri, con condizioni

2 MDR: come è fatto e chi sono i soggetti

Il Regolamento 2017/745 ha 123 articoli e 17 allegati. I capi sono: I ambito e definizioni; II messa a disposizione sul mercato; III identificazione e tracciabilità, registrazione, EUDAMED; IV organismi notificati; V classificazione e valutazione della conformità; VI valutazione clinica e indagini cliniche; VII sorveglianza post-commercializzazione, vigilanza e sorveglianza del mercato; VIII cooperazione tra gli Stati; IX riservatezza e sanzioni; X disposizioni finali.

Gli **operatori economici** sono: il **fabbricante** (chi progetta e mette in commercio con il proprio nome, responsabile di tutto); il **mandatario** (se il fabbricante è fuori dall'Unione, art. 11); l'**importatore** (art. 13) e il **distributore** (art. 14), che verificano marcatura, istruzioni, etichetta. Obblighi del fabbricante (art. 10): sistema di gestione del rischio e della qualità, valutazione clinica, documentazione tecnica, dichiarazione di conformità, UDI, sorveglianza post-vendita, assicurazione per responsabilità, persona responsabile della conformità normativa (art. 15).

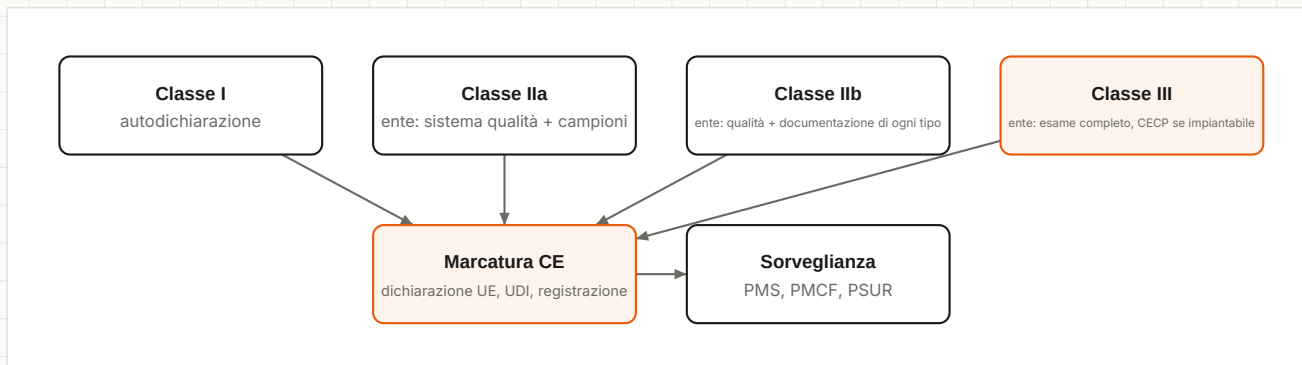
Gli **organismi notificati** (artt. 35-50) sono enti privati designati dagli Stati dopo una valutazione severa; in Italia l'autorità competente è il Ministero della Salute. Il **Gruppo di coordinamento sui dispositivi medici** (MDCG) della Commissione europea pubblica linee guida non vincolanti ma molto seguite. **EUDAMED** è la banca dati europea di dispositivi, operatori, certificati, indagini cliniche e vigilanza; i suoi moduli diventano obbligatori in modo progressivo.

Il **campo di applicazione** (art. 1-2): dispositivi medici e accessori; alcuni prodotti senza scopo medico ma con funzioni simili (allegato XVI: lenti a contatto estetiche, apparecchi per liposuzione, laser per tatuaggi); prodotti combinati. Restano fuori medicinali, cosmetici, sangue e tessuti umani. Un dispositivo è definito in base allo **scopo previsto dal fabbricante** (diagnosi, prevenzione, monitoraggio, trattamento, attenuazione di malattia o lesione, studio dell'anatomia, controllo del concepimento) e al fatto che la sua azione **principale** non è farmacologica, immunologica o metabolica.

Tabella. Gli allegati principali del Regolamento 2017/745

Allegato	Contenuto
I	requisiti generali di sicurezza e prestazione
II	documentazione tecnica
III	documentazione tecnica di sorveglianza post-commercializzazione
IV	dichiarazione di conformità UE
V	marcatura CE
VI	registrazione e UDI
VII	requisiti degli organismi notificati
VIII	regole di classificazione
IX	valutazione della conformità basata sul sistema di gestione della qualità e sulla valutazione della documentazione tecnica
X	esame del tipo
XI	verifica della conformità del prodotto
XIV	valutazione clinica e follow-up clinico post-commercializzazione
XV	indagini cliniche
XVI	prodotti senza scopo medico previsto

3 Le classi di rischio



Schema. Percorso di valutazione della conformità per classe. Le vie dell'allegato IX (sistema qualità + documentazione) e, per alcuni casi, X-XI (esame del tipo e verifica del prodotto). I certificati valgono al massimo cinque anni (art. 56).

Ogni dispositivo è assegnato a una di quattro classi — **I, IIa, IIb, III** — in base al **rischio** legato a scopo, durata del contatto, invasività e organo interessato. La classificazione segue le **22 regole dell'allegato VIII**, divise in quattro gruppi: dispositivi non invasivi (regole 1-4), invasivi (5-8), attivi (9-13) e regole speciali (14-22). Se più regole si applicano, vale la più severa.

Alcune regole contano molto per gli impianti. **Regola 8:** i dispositivi impiantabili e invasivi a lungo termine sono di norma IIb, ma diventano **III** se a contatto diretto con cuore, sistema circolatorio centrale o sistema nervoso centrale, se hanno effetto biologico o sono assorbiti, se subiscono modifiche chimiche, se somministrano farmaci; inoltre le **protesi totali o parziali di anca, ginocchio e spalla** (esclusi viti, cunei, placche e strumenti) e i **dischi vertebrali** e gli impianti a contatto con la colonna sono III. Sono IIa gli impianti dentali. **Regola 11:** software per decisioni cliniche, di norma IIa, IIb o III secondo la gravità del danno possibile. **Regola 22:** dispositivi terapeutici attivi con funzione diagnostica integrata che guida la terapia (circuiti chiusi, per esempio pancreas artificiale): classe III. Gli impianti attivi sono quasi tutti III.

La classe decide il percorso: per la classe I il fabbricante si auto-certifica (salvo i casi sterili I_s, con funzione di misura I_m o strumenti chirurgici riutilizzabili I_r, dove interviene l'ente per quella parte). Dalla IIa in su serve l'organismo notificato, con un esame sempre più approfondito.

Tabella. Esempi di classificazione (indicativi: dipende dall'uso previsto)

Dispositivo	Class e	Regola e motivo
Garza, stampelle	I	non invasivi, contatto con cute integra
Siringa senza ago, guanto chirurgico	I-IIa	dipende da uso e sterilità
Lenti a contatto morbide	IIa-IIb	contatto con cornea
Apparecchio a ultrasuoni diagnostico	IIa	regola 10, energia emessa non pericolosa
Viti, placche, chiodi ossei	IIb	regola 8, impianto a lungo termine
Impianto dentale	IIa	regola 8, impianti dentali
Protesi di anca, ginocchio, spalla	III	regola 8, sostituzione articolare
Stent coronarico, valvola cardiaca	III	regola 8, contatto con sistema circolatorio centrale
Pacemaker, defibrillatore, stimolatore cerebrale	III	regola 8, attivi impiantabili
Programma di analisi di ECG per diagnosi	IIa-III	regola 11, secondo il danno possibile
Pompa di insulina a circuito chiuso	III	regola 22

4 Requisiti generali di sicurezza e prestazione (allegato I)

L'**allegato I** è il cuore del Regolamento: 23 requisiti, in tre capi. Il **capo I** (requisiti generali) dice che il dispositivo deve raggiungere le prestazioni previste dal fabbricante e deve essere progettato in modo da essere **sicuro** e da avere un rapporto **beneficio-rischio** accettabile, con i rischi ridotti «**nella misura del possibile**» (*as far as possible*) senza compromettere il rapporto beneficio-rischio. Il fabbricante deve avere un sistema di gestione dei rischi, prevedere informazioni di sicurezza e addestramento, e tenere conto dello stato dell'arte.

Il **capo II** riguarda la progettazione e la fabbricazione: **proprietà chimiche, fisiche e biologiche** (resistenza, tossicità, sostanze CMR e interferenti endocrini sopra lo 0,1 % peso/peso da giustificare), **infezione e contaminazione microbica** (sterilizzazione, confezione), dispositivi con sostanze medicinali o tessuti, **proprietà diagnostiche e di misura, protezione dalle radiazioni, software e dispositivi elettronici** (ciclo di vita, sicurezza informatica), **dispositivi attivi** e quelli collegati a una fonte di energia, protezione da rischi meccanici e termici, protezione dei pazienti in caso di uso da persone non esperte.

Il **capo III** riguarda le informazioni fornite con il dispositivo: etichetta, istruzioni per l'uso, simboli (ISO 15223-1), controindicazioni, avvertenze, residui, compatibilità con la risonanza. Per ogni requisito il fabbricante compila una tabella di **conformità** che indica come lo ha soddisfatto: norma applicata, prova, valutazione clinica, riferimento nel fascicolo.

Un confronto utile. La norma ISO 14971 parla di rischio «accettabile» e confronta costi e benefici; il Regolamento chiede di ridurre i rischi «nella misura del possibile» senza compromettere il beneficio. Le due formule non sono identiche: per questo l'edizione europea della norma (EN ISO 14971:2019+A11:2021) ha un allegato che spiega le differenze.

5 Documentazione tecnica e riepilogo per il pubblico

La **documentazione tecnica** (allegato II) è il fascicolo che dimostra la conformità. Contiene: descrizione e specifica del dispositivo (compresi varianti e accessori, versioni precedenti), informazioni da fornire (etichetta, istruzioni), informazioni sulla progettazione e sulla fabbricazione (disegni, processi, fornitori), requisiti generali di sicurezza e prestazione con la tabella di conformità, analisi dei benefici e dei rischi e gestione del rischio, e le **prove di verifica e validazione**: dati preclinici e clinici (prove sul banco, biocompatibilità, sterilità, prove su animali, software, ritiro, durata), valutazione clinica e piano di follow-up.

Per i dispositivi impiantabili e di classe III il fabbricante pubblica anche un **riepilogo della sicurezza e della prestazione clinica** (SSCP, art. 32), validato dall'organismo notificato e consultabile nella banca dati europea: una sintesi comprensibile per il paziente e il medico, con indicazioni, rischi residui, alternative e dati clinici. È la prima volta che questo tipo di informazione è pubblica.

6 Valutazione clinica

La **valutazione clinica** (art. 61 e allegato XIV) è un processo continuo con il quale si raccolgono e si analizzano i dati clinici per confermare la sicurezza, la prestazione e il rapporto beneficio-rischio. I passi sono: **piano** di valutazione; **identificazione dei dati** (indagini cliniche sul dispositivo, letteratura, dati di dispositivi equivalenti, dati di sorveglianza); **valutazione** di qualità e rilevanza di ciascun dato; **analisi** e conclusioni; **rapporto di valutazione clinica** (CER), aggiornato nel tempo.

Il Regolamento è più severo del passato: per i dispositivi **impiantabili** e di **classe III** servono **indagini cliniche** sul dispositivo (art. 61 comma 4), con tre eccezioni: modifiche di un dispositivo già in commercio dello stesso fabbricante con equivalenza dimostrata; equivalenza con un dispositivo di un altro fabbricante, a patto di avere un **contratto di accesso alla sua documentazione**; dispositivi di tecnologia consolidata (suture, graffette, otturazioni dentali, apparecchi ortodontici, corone, viti, cunei, placche, fili, chiodi, clip, connettori) per cui basta la letteratura.

L'**equivalenza** richiede tre aspetti: **tecnico** (progetto, condizioni d'uso, specifiche, proprietà, principio di funzionamento), **biologico** (stessi materiali a contatto con gli stessi tessuti) e **clinico** (stesso uso, stessa popolazione, stesso rischio). Poiché è difficile dimostrare tutto, si guarda con sospetto a chi dichiara equivalenza senza dati propri.

Per alcuni dispositivi la valutazione è controllata da un panel di esperti indipendenti: la **consultazione sulla valutazione clinica** (CECP, art. 54) riguarda gli impianti di classe III e i dispositivi IIb attivi che somministrano o asportano farmaci, tranne i casi di rinnovo, modifica o tecnologia consolidata.

Dopo la vendita si prosegue con il **follow-up clinico post-commercializzazione** (PMCF): registri, studi osservazionali, questionari ai pazienti. I risultati confluiscono nel **rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza** (PSUR, art. 86): ogni anno per le classi IIb e III, almeno ogni due anni per la IIa, quando serve per la classe I.

Tabella. Livelli di evidenza clinica (dal più forte al più debole)

Livello	Esempio	Nota
Indagine clinica randomizzata	confronto fra due stent	riduce i bias, costosa
Indagine clinica prospettica non randomizzata	studio su 200 pazienti con la nuova protesi	approvazione tipica per impianti nuovi
Dati di registro	RIAP, NJR, AOANJRR	migliaia di pazienti, lungo periodo, senza gruppo di controllo
Dati di sorveglianza e reclami	segnalazioni di incidenti	segnalano problemi, non misurano frequenze
Letteratura su dispositivi equivalenti	articoli	richiede equivalenza dimostrata
Opinione di esperti, casi isolati	rapporto di caso	solo supporto

7 Tracciabilità, UDI e vigilanza

L'**UDI** (identificazione unica del dispositivo, art. 27) è un codice composto da **UDI-DI** (identifica il modello e il fabbricante) e **UDI-PI** (lotto, numero di serie, data di scadenza), leggibile a occhio e a macchina (codice a barre, QR, RFID). Il fabbricante lo assegna e lo registra in EUDAMED con il **Basic UDI-DI** (famiglia di dispositivi). Permette di sapere, anni dopo, quale protesi è stata impiantata a chi.

La **tessera dell'impianto** (art. 18) è la scheda per il paziente. La **vigilanza** (art. 87) prevede la segnalazione di incidenti gravi alle autorità entro 15 giorni (10 giorni per decesso o grave peggioramento imprevisto; 2 giorni per una grave minaccia alla salute pubblica), le azioni correttive di sicurezza e le informazioni di sicurezza; l'art. 88 chiede di segnalare gli aumenti significativi di eventi non gravi. La **sorveglianza post-commercializzazione** (artt. 83-86) è un sistema sistematico di raccolta e analisi dei dati, con un piano e rapporti.

Tabella. Strumenti di sorveglianza

Strumento	Che cosa è	Chi lo legge
PMS	sistema di sorveglianza post-commercializzazione	fabbricante, ente notificato
PMCF	follow-up clinico mirato	fabbricante, ente
PSUR	rapporto periodico di sicurezza	ente notificato (classe III e impiantabili)
SSCP	riepilogo pubblico di sicurezza e prestazione	pubblico, medici
FSCA / FSN	azione correttiva di campo / avviso di sicurezza	ospedali, autorità
Registri	banche dati di impianti	società scientifiche, autorità

8 Biocompatibilità: la serie ISO 10993

La serie **ISO 10993** («Valutazione biologica dei dispositivi medici») è il riferimento per dimostrare che i materiali non danneggiano il paziente. La parte 1 (edizione 2018) inserisce la valutazione biologica **dentro un processo di gestione del rischio** secondo ISO 14971. Si parte dalla **caratterizzazione dei materiali** e dal loro uso: se un materiale è già usato per lo stesso scopo e con la stessa lavorazione, basta spesso il confronto con la storia clinica, senza nuove prove.

Il punto di partenza è la **categoria**: il tipo di contatto (superficie, comunicante con l'esterno come cateteri e collegamenti sangue, o impianto) e la sua **durata**: limitata (fino a 24 ore), prolungata (da 24 ore a 30 giorni), permanente (oltre 30 giorni). Da lì una matrice indica gli **effetti biologici** da valutare: citotossicità, sensibilizzazione, irritazione o reattività intracutanea, tossicità sistemica (acuta, subcronica, cronica), pirogenicità (febbre), emocompatibilità, effetti dell'impianto, genotossicità, cancerogenicità, tossicità sulla riproduzione, degradazione.

Un esempio: per un impianto permanente a contatto con osso (protesi) la matrice chiede citotossicità, sensibilizzazione, irritazione, tossicità sistemica acuta, subcronica e cronica, genotossicità, impianto, e cancerogenicità se i materiali lo suggeriscono; l'emocompatibilità solo se il sangue è coinvolto. La **caratterizzazione chimica** (ISO 10993-18:2020) e la **valutazione tossicologica** (ISO 10993-17) permettono di sostituire alcune prove sugli animali con calcoli sui rilasci di sostanze.

Tabella. Alcune parti della serie ISO 10993

Parte	Contenuto
1	valutazione e prove all'interno di un processo di gestione del rischio
2	requisiti sul benessere degli animali
3	genotossicità, cancerogenicità, tossicità sulla riproduzione
4	interazione con il sangue (emolisi, coagulazione, piastrine, complemento)
5	citotossicità in vitro (vitalità sotto il 70 % = effetto citotossico)
6	effetti locali dopo impianto
7	residui di sterilizzazione con ossido di etilene
9, 13, 14, 15	degradazione: quadro generale, polimeri, ceramiche, metalli e leghe
10, 23	sensibilizzazione cutanea, irritazione
11	tossicità sistemica
12	preparazione dei campioni ed estratti (per esempio 6 cm ² di superficie per mL, 3 cm ² /mL se più spessi)
16, 17, 18	tossicocinetica; limiti ammissibili di sostanze rilasciate; caratterizzazione chimica
19, 20	proprietà fisico-chimiche e morfologiche; immunotossicità

Esempio svolto. Margine di sicurezza per una sostanza rilasciata

1. Una sostanza ha un NOAEL (livello senza effetto avverso osservato) di 10 mg/kg al giorno in un animale.
2. Fattori di incertezza: 10 per le differenze fra specie, 10 per le differenze fra individui, 1 per gli altri: totale 100.
3. Assunzione tollerabile: $TI = 10 / 100 = 0,1$ mg/kg al giorno. Per una persona di 70 kg: $0,1 \times 70 = 7$ **mg al giorno**.
4. Il dispositivo rilascia al massimo 0,5 mg al giorno. Margine di sicurezza: $7 / 0,5 = 14$. Maggiore di 1: la sostanza è accettabile (da valutare con le altre sostanze rilasciate).

Soglia di preoccupazione tossicologica. Per sostanze di cui non si hanno dati e che potrebbero essere cancerogene si usa un limite precauzionale dell'ordine di 1,5 µg al giorno (valore usato anche nei farmaci per le impurezze genotossiche). Per rilasci più bassi non servono prove specifiche.

9 Sterilità: la dose che serve

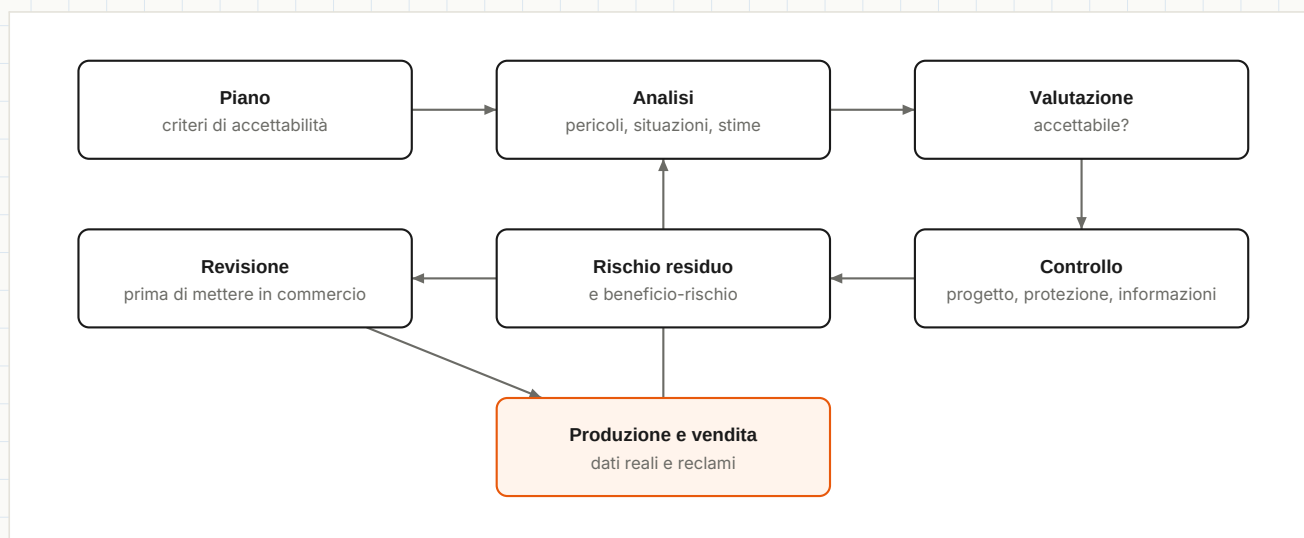
Un impianto deve arrivare **sterile**. La sterilità si misura come probabilità: il **livello di garanzia di sterilità** (SAL) richiesto per i dispositivi che toccano tessuti sterili è di 10^{-6} , cioè al massimo un dispositivo su un milione può contenere un microrganismo vitale. La riduzione del numero di microbi segue una legge esponenziale: una dose D_{10} (di radiazioni, di tempo o di concentrazione) riduce la popolazione di un fattore 10.

I metodi sono tre. **Vapore in autoclave** (121 °C per 15 minuti o 134 °C per 3 minuti, ISO 17665): metalli e ceramiche. **Ossido di etilene** (ISO 11135): polimeri e sistemi complessi, con aerazione per eliminare i residui (ISO 10993-7). **Radiazioni gamma o a fascio di elettroni** (ISO 11137): penetrano nelle confezioni, ma alterano alcuni polimeri (per esempio il polietilene, vedi il capitolo sui biomateriali). Il **vapore di perossido di idrogeno** è il metodo per strumenti delicati. La confezione sterile e la sua validazione sono nella ISO 11607.

Esempio svolto. Dose di radiazione per raggiungere il SAL 10^{-6}

1. Carico microbico iniziale (bioburden): 1000 unità formanti colonia per dispositivo. Il microrganismo più resistente ha $D_{10} = 2$ kGy.
2. Obiettivo: 10^{-6} . Riduzione necessaria: $\log(1000 / 10^{-6}) = \log(10^9) = 9$ cicli logaritmici.
3. Dose: 9×2 kGy = **18 kGy**. La prassi (ISO 11137) è di scegliere un valore standard di 25 kGy, che copre la maggior parte dei casi.
4. Verifica: a 25 kGy $N = 1000 \times 10^{-12,5} = 3 \cdot 10^{-10}$ per dispositivo, molto sotto 10^{-6} .

10 Gestione del rischio: ISO 14971



Schema. Il ciclo della gestione del rischio (ISO 14971:2019). Il processo non si chiude con la vendita: i dati reali tornano all'analisi.

La norma **ISO 14971:2019** (con la guida ISO/TR 24971:2020) definisce il processo di gestione del rischio per i dispositivi medici. Parole base: **pericolo** (fonte potenziale di danno), **situazione pericolosa** (esposizione di persone a un pericolo), **danno** (lesione o danno alla salute), **rischio** (combinazione della probabilità del danno e della sua gravità). La sequenza è: piano di gestione del rischio, analisi (uso previsto, pericoli, stima), valutazione (accettabile o no, secondo criteri decisi prima), controllo del rischio, valutazione del rischio residuo, rapporto e revisione, e infine l'attività di produzione e post-produzione, che alimenta il processo.

Le misure di controllo seguono un **ordine di priorità** obbligatorio: 1) **sicurezza intrinseca** per progetto (eliminare il pericolo); 2) **misure di protezione** nel dispositivo o nel processo (allarmi, limiti); 3) **informazioni per la sicurezza** (avvertenze, istruzioni, formazione). L'etichetta «attenzione» è l'ultima risorsa, non la

prima.

Gli strumenti più comuni sono l'**analisi dei modi di guasto e dei loro effetti** (FMEA), l'**analisi dell'albero dei guasti** (FTA), l'analisi dei pericoli preliminare (PHA) e la matrice di accettabilità. Ogni rischio ha una **gravità** (da trascurabile a catastrofica) e una **probabilità** (da improbabile a frequente), che nella matrice dà tre zone: accettabile, accettabile solo se ridotto quanto possibile con beneficio dimostrato, inaccettabile.

Tabella. Matrice di rischio (esempio con 5 livelli di gravità e 5 di probabilità)

Gravità \ Probabilità	Improbabile	Remota	Occasionale	Probabile	Frequente
Catastrofica (morte)	ALARP	inaccettabile	inaccettabile	inaccettabile	inaccettabile
Critica (lesione grave)	accettabile	ALARP	inaccettabile	inaccettabile	inaccettabile
Seria (lesione che richiede cure)	accettabile	accettabile	ALARP	inaccettabile	inaccettabile
Minore (disturbo temporaneo)	accettabile	accettabile	accettabile	ALARP	ALARP
Trascurabile	accettabile	accettabile	accettabile	accettabile	accettabile

Esempio svolto. Un FMEA in numeri: frattura del conduttore di un elettrocatetere

1. Gravità S (1-10): perdita di stimolazione in un paziente dipendente dal pacemaker: **S = 9**.
2. Probabilità O (1-10): rottura per fatica rara con il progetto attuale, circa 1 su 1000 in 10 anni: **O = 3**.
3. Rilevabilità D (1-10): il controllo ambulatoriale (impedenza) la rivela quasi sempre in anticipo: **D = 2**.
4. Indice di priorità del rischio: $RPN = S \times O \times D = 9 \times 3 \times 2 = 54$. Sotto la soglia di azione (per esempio 100), ma con S molto alta: si interviene lo stesso con prove di fatica e controllo dell'impedenza. Il solo RPN può nascondere rischi gravi ma rari: la gravità conta.

11 Qualità, software, usabilità e prove elettriche

ISO 13485:2016 definisce il sistema di gestione della qualità specifico per i dispositivi medici, ed è la base di tutti gli audit (si dimostra la conformità con una certificazione e con un audit dell'organismo notificato). Richiede il controllo dei documenti, la gestione dei rischi in tutte le fasi, la progettazione controllata, la qualifica dei fornitori, la validazione dei processi speciali (saldatura, sterilizzazione, pulizia), la tracciabilità e le azioni correttive.

IEC 62304 definisce il ciclo di vita del software medicale e classifica il software in tre classi di sicurezza (A nessun danno, B lesioni non gravi, C morte o lesioni gravi) che determinano la quantità di documentazione e test. **IEC 62366-1** guida lo studio dell'usabilità: analisi dei compiti, errori d'uso prevedibili, prove con utenti reali (validazione sommativa). **IEC 60601-1** e le sue parti collaterali e particolari regolano la sicurezza elettrica, la compatibilità elettromagnetica (60601-1-2) e le prestazioni essenziali degli apparecchi elettromedicali.

Alla fine il fabbricante emette la **dichiarazione di conformità UE** (allegato IV), appone la **marcatura CE** (allegato V; con il numero dell'organismo notificato quando coinvolto) e registra il dispositivo.

Tabella. Norme armonizzate e di riferimento più comuni

Norma	Argomento
EN ISO 13485:2016	sistema qualità
EN ISO 14971:2019 + A1:2021	gestione del rischio
EN ISO 10993-1:2020 e parti	biocompatibilità
EN 62304:2006 + A1:2015	software
EN 62366-1:2015	usabilità
EN 60601-1	apparecchi elettromedicali
EN ISO 11607-1/-2	imballaggio sterile
EN ISO 14155:2020	indagini cliniche

Tabella. Norme armonizzate e di riferimento più comuni

Norma	Argomento
EN ISO 15223-1	simboli e etichette
EN ISO 20417	informazioni fornite dal fabbricante

12 Fuori dall'Europa

Negli **Stati Uniti** la FDA regola i dispositivi con un sistema a tre classi (I, II, III). Le strade principali sono la notifica **510(k)** (si dimostra l'equivalenza sostanziale con un dispositivo già in commercio, classe II), l'**approvazione pre-commercializzazione (PMA)**, per i dispositivi di rischio alto, con dati clinici propri e ispezioni) e la richiesta **De Novo** (nuovi dispositivi a rischio basso o moderato senza predecessore). Dal 2 febbraio 2026 la regola sul sistema di qualità (QMSR) richiama direttamente la ISO 13485. In Europa un dispositivo con CE può essere venduto in tutti gli Stati; negli Stati Uniti serve l'autorizzazione, senza cui è vietato.

Gli altri paesi si allineano in modo parziale: il Regno Unito ha il marchio UKCA (e accetta ancora il CE per un periodo), il Giappone la PMDA, la Cina la NMPA, il Canada e l'Australia il programma di audit unico MDSAP. Il **Forum internazionale dei regolatori (IMDRF)** lavora ad armonizzare definizioni e documenti. Questa varietà è un costo notevole per i fabbricanti.

Tabella. UE e Stati Uniti a confronto (semplificato)

	Unione europea (MDR)	Stati Uniti (FDA)
Chi decide	organismo notificato (privato) + autorità nazionale	FDA (agenzia pubblica)
Classi	I, IIa, IIb, III (22 regole)	I, II, III (classificazione per tipo di dispositivo)
Via per impianti nuovi	classe III: esame completo + indagini cliniche	PMA con dati clinici
Via per dispositivi simili	equivalenza + dati clinici	510(k), equivalenza sostanziale
Sistema qualità	ISO 13485	QMSR (richiama ISO 13485) dal 2026
Dopo la vendita	PMS, PMCF, PSUR, vigilanza	segnalazione MDR, sorveglianza post-market, ordini di studio

13 Esercizi

Esercizio 1. A quale classe appartengono: (a) una vite per osso in titanio, (b) un impianto dentale, (c) una protesi di spalla, (d) un pacemaker? Indica la regola.

Soluzione. (a) IIb, regola 8 (impianto a lungo termine); (b) IIa, regola 8 (denti); (c) III, regola 8 (sostituzione articolare); (d) III, regola 8 (attivo impiantabile).

Esercizio 2. Un fabbricante vuole usare dati clinici di un dispositivo di un concorrente come «equivalente». Che cosa serve per un impianto di classe III?

Soluzione. Dimostrare equivalenza tecnica, biologica e clinica, e avere un contratto che dia accesso alla documentazione tecnica completa del concorrente (art. 61 comma 5). Senza contratto non si può usare.

Esercizio 3. Con bioburden 10^4 e $D_{10} = 1,5$ kGy, che dose serve per arrivare a SAL 10^{-6} ?

Soluzione. Riduzione = $\log(10^4/10^{-6}) = 10$ cicli. Dose = $10 \times 1,5 = 15$ kGy.

Esercizio 4. NOAEL 5 mg/kg/giorno, fattore di incertezza totale 200, paziente di 60 kg. Rilascio massimo del dispositivo 0,8 mg/giorno. È accettabile?

Soluzione. $TI = 5/200 = 0,025 \text{ mg/kg}; \times 60 = 1,5 \text{ mg/giorno}$. Margine = $1,5/0,8 \approx 1,9 > 1$: accettabile.

Esercizio 5. Il rischio «frattura della vite» ha $S = 7$, $O = 4$, $D = 5$. Quanto vale RPN? Se si aggiunge un controllo che porta D a 2, che cosa succede?

Soluzione. $RPN = 7 \times 4 \times 5 = 140$; con $D = 2$, $RPN = 56$. Attenzione: ridurre D non riduce la probabilità né la gravità.

Esercizio 6. Quale ordine di priorità segue ISO 14971 per ridurre un rischio?

Soluzione. Prima sicurezza intrinseca per progetto, poi misure di protezione, infine informazioni per la sicurezza e formazione.

Esercizio 7. Perché la marcatura CE non è un marchio di qualità?

Soluzione. Indica soltanto che il fabbricante (e, se richiesto, l'organismo notificato) dichiara e dimostra la conformità ai requisiti essenziali: non confronta il prodotto con altri né garantisce risultati migliori.

14 Glossario

ALARP — ridotto quanto ragionevolmente possibile.

CECP — procedura di consultazione sulla valutazione clinica.

CER — rapporto di valutazione clinica.

EUDAMED — banca dati europea dei dispositivi.

FMEA — analisi dei modi di guasto e dei loro effetti.

GSPR — requisiti generali di sicurezza e prestazione.

MDCG — gruppo di coordinamento sui dispositivi medici.

Organismo notificato — ente indipendente che valuta la conformità.

PMCF — follow-up clinico post-commercializzazione.

PSUR — rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza.

SAL — livello di garanzia di sterilità.

SSCP — riepilogo di sicurezza e prestazione clinica.

UDI — identificazione unica del dispositivo.

Fonti e letture

- Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio sui dispositivi medici — testo ufficiale in EUR-Lex — <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>
- Regolamento (UE) 2023/607 che modifica le disposizioni transitorie — proroga della transizione — <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2023/607/oj>
- Commissione europea, Medical Devices: Guidance documents (MDCG) — linee guida, tra cui MDCG 2019-16 e 2020-5 (equivalenza) — https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en
- ISO 14971:2019 e ISO/TR 24971:2020, gestione del rischio — norme — <https://www.iso.org>
- ISO 13485:2016, sistemi di gestione per la qualità — norma — <https://www.iso.org>
- ISO 10993-1:2018 e parti 5, 10, 17, 18 — valutazione biologica — <https://www.iso.org>
- ISO 11135, 11137, 17665, 11607 — sterilizzazione e confezionamento — <https://www.iso.org>
- FDA, Classify Your Medical Device; PMA; 510(k); De Novo — pagine ufficiali — <https://www.fda.gov/medical-devices>
- FDA, Quality Management System Regulation (QMSR) final rule — 2024, in vigore dal 2 febbraio 2026 — <https://www.fda.gov>
- Ministero della Salute, dispositivi medici — autorità competente italiana — <https://www.salute.gov.it>
- HPRA (Irlanda), MDR transitional provisions — date e condizioni della proroga — <https://www.hpra.ie/regulation/medical-devices/manufacturers-and-authorised-representatives/mdr-transitional-provisions>

Appunti presi dalle fonti citate, a scopo divulgativo, gratuiti, pubblicati su sandrofeudo.com. Non serve a fare diagnosi né a usare apparecchi su persone. Puoi stamparlo e condividerlo citando la fonte.