

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA



*Finito di scrivere il giorno 22 febbraio 2011 utilizzando L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X 2<sub>ε</sub>*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

—  
DIPARTIMENTO DI INNOVAZIONE MECCANICA E GESTIONALE  
—

TESI DI LAUREA TRIENNALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

CERTIFICAZIONE DI  
APPARECCHIATURE  
ELETTRONICHE NEGLI USA

RELATORE: CH.MO PROF. ING. GIULIO ROSATI

LAUREANDO: ILENIA BIANCO

ANNO ACCADEMICO 2010-2011



*ai miei genitori, a Massimo...*



*“ Considerate la vostra semenza:  
fatti non foste a viver come bruti,  
ma per seguir virtute e canoscenza. ”*

DANTE ALIGHIERI - DIVINA COMMEDIA, INFERNO CANTO XXVI, 116-120





# Indice

<b>Sommario</b>	<b>XIII</b>
<b>Introduzione</b>	<b>XV</b>
<b>1 Certificazione della sicurezza di un dispositivo medico</b>	<b>1</b>
1.1 Struttura normativa per i dispositivi medici . . . . .	2
1.1.1 Organizzazioni di normazione . . . . .	3
1.2 Normative internazionali di riferimento . . . . .	5
1.2.1 ISO 14971 . . . . .	7
1.2.2 IEC 60601-1 . . . . .	11
1.3 Progettazione di un prodotto sicuro . . . . .	14
1.3.1 Parametri di progetto . . . . .	15
1.3.2 Chassis e layout generale del prodotto . . . . .	15
1.3.3 Sistema di alimentazione e dispositivi di alimentazione . . . . .	16
1.3.4 Selezione dei componenti . . . . .	17
<b>2 ISO 14971</b>	<b>19</b>
2.1 Il processo di gestione del rischio . . . . .	20
2.1.1 Analisi del rischio . . . . .	23
2.1.2 Valutazione del rischio . . . . .	28
2.1.3 Controllo del rischio . . . . .	30
2.1.4 Valutazione dell'accettabilità di ogni rischio residuo . . . . .	34
2.1.5 Informazioni di produzione e di post-produzione . . . . .	35
2.2 Tecniche di gestione del rischio . . . . .	36
2.2.1 PHA (Preliminary Hazard Analysis) . . . . .	36

2.2.2	FTA (Fault Tree Analysis) . . . . .	38
2.2.3	FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) . . . . .	38
2.2.4	HAZOP (Hazard and Operability Study) . . . . .	39
2.2.5	HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) . . . . .	39
<b>3</b>	<b>IEC 60601-1</b>	<b>41</b>
3.1	Definizione di Apparecchiatura Elettromedicale . . . . .	42
3.2	Struttura di IEC 60601-1 . . . . .	44
3.3	Requisiti generali . . . . .	46
3.3.1	Il programma di gestione dei rischi . . . . .	46
3.3.2	Requisiti essenziali . . . . .	48
3.4	Sicurezza elettrica . . . . .	54
3.4.1	Parti Applicate . . . . .	54
3.4.2	Mezzi di protezione . . . . .	56
3.4.3	Correnti di dispersione . . . . .	58
3.4.4	Prove di sicurezza elettrica . . . . .	61
3.5	Sicurezza meccanica . . . . .	71
3.6	ANSI/AAMI ES 60601-1 . . . . .	73
<b>4</b>	<b>Registrazione dei dispositivi medici nel mercato USA</b>	<b>75</b>
4.1	La disciplina dei dispositivi medici negli USA . . . . .	76
4.2	Marketing Clearance 1: Dispositivo Medico . . . . .	79
4.3	Marketing Clearance 2: Classificazione . . . . .	80
4.4	Marketing Clearance 3: Marketing Applications . . . . .	83
4.4.1	Premarket Notification 510(k) . . . . .	83
4.4.2	Premarket Approval (PMA) . . . . .	89
4.5	Dispositivi esentati dalla Marketing Clearance . . . . .	92
4.5.1	Investigational Device Exemption (IDE) . . . . .	94
4.5.2	Humanitarian Use Devices (HUD) . . . . .	98
4.6	Requisiti pre-marketing . . . . .	98
4.6.1	Labeling . . . . .	98
4.6.2	Establishment registration . . . . .	99
4.6.3	Medical Device Listing . . . . .	99

4.7	Requisiti post-marketing . . . . .	99
4.7.1	Quality System Regulation (QSR) . . . . .	100
4.7.2	Medical Device Reporting (MDR) . . . . .	101
4.8	Marchi di certificazione di sicurezza . . . . .	103
<b>5</b>	<b>Commercializzare un dispositivo negli USA</b>	<b>105</b>
5.1	Importare un dispositivo negli USA . . . . .	106
5.1.1	I produttori esteri . . . . .	106
5.1.2	Importatore iniziale . . . . .	107
5.1.3	I prodotti che emettono radiazioni . . . . .	107
5.1.4	Processo di importazione . . . . .	107
5.2	Regolamentazione dei dispositivi in Italia ed in Europa . . . . .	109
5.2.1	Classificazione . . . . .	110
5.2.2	Direttive europee . . . . .	111
5.2.3	La marcatura CE . . . . .	112
5.2.4	Enti di normazione europei . . . . .	115
5.3	Confronto tra FD&C Act e MDD . . . . .	116
5.4	Regolamentazione dei dispositivi in Canada . . . . .	119
5.5	Regolamentazione dei dispositivi in Messico . . . . .	120
	<b>Conclusioni</b>	<b>123</b>
<b>A</b>	<b>Glossario</b>	<b>127</b>
A.1	Glossario di riferimento . . . . .	127
A.2	Chiavi di ricerca . . . . .	135
<b>B</b>	<b>Cerificazione di robot per la riabilitazione</b>	<b>137</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>145</b>



# Sommario

Interessarsi al mercato degli Stati Uniti significa avvicinarsi alla prima economia del mondo. Ci si trova di fronte ad un mercato di oltre 300.000 milioni di consumatori, che nel settore sanitario muove un giro d'affari di 2.200 miliardi di dollari l'anno. Per le particolarità del sistema sanitario americano, in corso di riforma in quest'ultimo periodo, la spesa per le famiglie è piuttosto alta, si stima intorno al 17% del reddito complessivo. Per questo motivo gli USA rappresentano la 'terra promessa' per le aziende del settore medicale, ed il mercato statunitense, fortemente liberista, in teoria dovrebbe facilitare qualsiasi tipo di libera concorrenza. In realtà invece risulta piuttosto facile fallire nel proposito di conquistare detto mercato per una molteplicità di fattori, quali le dimensioni e le peculiarità socio-economiche, legislative e culturali del paese.

La situazione legislativa è piuttosto complessa e in taluni casi volutamente intricata per le aziende straniere. Gli USA sono il paese più severo al mondo per quanto riguarda le regole di tutela del consumatore e le cause per il mancato rispetto di norme, anche implicite, possono essere terribilmente costose.

In questo lavoro di tesi verrà trattata la corretta procedura da seguire per ottenere la possibilità di commercializzare un dispositivo elettromedicale nel mercato statunitense.



# Introduzione

La tesi che viene descritta nelle pagine che seguono è stata redatta con lo scopo di guidare un fabbricante, un rivenditore o una persona che sta conducendo uno studio su un'apparecchiatura elettromedicale nelle scelte da effettuare per poter vendere o sperimentare il dispositivo negli Stati Uniti.

La prima cosa da tenere in considerazione nel certificare il prodotto è che un'azienda deve progettare il dispositivo in modo che sia giudicato sicuro dagli enti di regolamentazione. Per adempiere a questo requisito bisogna fare anzitutto riferimento agli standard internazionali attualmente in vigore, come descritto nel capitolo 1; nel caso delle apparecchiature elettromedicali gli standard sono ISO 14971 ed IEC 60601-1.

Nel capitolo 2 è descritto con maggior dettaglio lo standard ISO 14971: “*Medical devices - Application of risk management to medical devices*”, che specifica la gestione del rischio per i dispositivi medici.

Verrà spiegato come ISO 14971 implementi un processo per identificare i pericoli associati ai dispositivi medici, stimare e valutare i rischi associati a questi pericoli, controllare tali rischi e monitorare l'efficacia dei controlli.

Ad oggi le norme per le apparecchiature elettromedicali di molti Paesi si basano sulla terza edizione dell'IEC 60601-1: “*Medical Electrical Equipment - Part 1: General Requirements for Safety and Essential Performance*”, che è il documento fondamentale che affronta molti dei rischi associati ai dispositivi medici che richiedano energia elettrica. Nel capitolo 3 si approfondirà questa normativa.

Spiegate le normative a livello internazionale, si scende in dettaglio nella legislazione statunitense in materia di dispositivi medicali.

Il capitolo 4 si interesserà quindi al mercato degli Stati Uniti, la cui situazione legislativa per i dispositivi medici è piuttosto complessa ed è affidata alla Food and Drug Administration (FDA), agenzia federale alla quale rivolgersi per ottenere l'approvazione a commercializzare il dispositivo.

Il capitolo 5 viene svolto considerando la commercializzazione di un dispositivo medico dal punto di vista di un produttore europeo.

Si vuole anzitutto capire qual è il percorso da seguire per importare un dispositivo negli Stati Uniti, per poi andare a vedere quali sono le affinità e le differenze con le direttive europee.

Infine si analizzerà se, per commercializzare un prodotto nel mercato statunitense, sia preferibile passare attraverso i paesi che confinano con gli Stati Uniti, cioè Canada e Messico, con i quali gli USA hanno dei rapporti commerciali 'privilegiati'.



# Capitolo 1

## Certificazione della sicurezza di un dispositivo medico

Per commercializzare un *dispositivo medico* A.1 in un paese, un'azienda deve progettare il dispositivo in modo che sia giudicato *sicuro* A.1 dagli enti di regolamentazione del paese in questione.

Per poter certificare il dispositivo come sicuro, l'azienda farà anzitutto riferimento alle versioni nazionali degli *standard* internazionali A.1 applicabili al tipo di dispositivo in questione. La conformità a tali standard servirà come documentazione necessaria a dimostrare che il prodotto ideato sia effettivamente sicuro.

Gli enti nazionali, la cui regolamentazione fa riferimento agli standard internazionali, possono però avanzare ulteriori pretese alle aziende che devono certificare un prodotto, a seconda delle specifiche leggi in vigore nel paese in questione. Per questo motivo è necessario applicare dei principi di progettazione durante le fasi iniziali di studio del dispositivo, facendo particolare attenzione a tutti gli aspetti che garantiscano la conformità normativa e la certificazione del dispositivo medico in tempi brevi.

In questo capitolo quindi è esposta una panoramica sulle strutture di riferimento per la regolamentazione del settore medicale, in particolare negli USA.

In seguito verranno elencati gli standard internazionali che regolamentano il settore dei dispositivi medici, facendo riferimenti al mercato statunitense.

Da ultimo verranno presentati i principi di progettazione da seguire per garantire un buon risultato nel processo di certificazione del dispositivo medico.

## 1.1 Struttura normativa per i dispositivi medici

La storia della regolamentazione dei dispositivi medici è piuttosto recente.

Prima della seconda guerra mondiale non vi erano molti dispositivi medicali nel mercato e quelli esistenti non erano in grado di provocare rischi per la salute del paziente o dell'operatore. Quindi, ad eccezione della strumentazione a raggi X, non giungeva nessuna richiesta di regolamentazione dei dispositivi. Erano presenti solo alcune norme, pubblicate in Italia nel 1927 e negli USA nel 1938, il cui carattere era però così generale da renderle praticamente ininfluenti.

Il primo atto di legislazione moderno del settore fu nel 1976, quando gli Stati Uniti pubblicarono i Medical Device Amendments nel Federal Food, Drug and Cosmetic Act, che andarono ad influenzare i processi di progettazione e di produzione dei dispositivi.

L'ulteriore svolta nel campo normativo si ebbe con l'introduzione nell'Unione Europea delle Direttive per i dispositivi medicali: 93/42/EEC negli anni 1993-98. Con tali Direttive fu introdotto il concetto di sicurezza per cui il dispositivo, per essere commercializzato, non doveva provocare danni alla salute del paziente e dell'operatore.

Nel 1997 negli USA fu pubblicato il FDA Modernization Act che ha portato la regolamentazione statunitense ad armonizzarsi con quella europea: [1] come in tutti i settori infatti, la globalizzazione, ha generato un effetto di omogeneizzazione delle norme.

In tale contesto, nel 1992 venne fondato il GHTF (Global Harmonization Task Force), costituito da rappresentanti delle autorità regolatorie e dell'industria di Australia, Canada, Giappone, Stati Uniti e Unione Europea. Obiettivo primario della Task Force è quello di promuovere l'armonizzazione degli standard e dei requisiti regolatori relativi alla sicurezza, prestazioni e qualità dei dispositivi medici attraverso la pubblicazione e la diffusione di linee guida armonizzate. [2]

### 1.1.1 Organizzazioni di normazione

Attualmente, per regolamentare il settore dei dispositivi medicali nel mercato statunitense e in quello globale, esistono delle normative di livello internazionale che vengono stese da organizzazioni quali [3]:

**AAMI** (Association for the Advancement of Medical Instrumentation): una risorsa per gli standard internazionali e nazionali americani;

**ANSI** (American National Standards Institute): un'organizzazione privata, senza scopo di lucro, che amministra e coordina la standardizzazione volontaria statunitense e il sistema di valutazione della conformità;

**ASTM** (American Society for Testing and Materials): un'organizzazione no profit che fornisce un forum globale per lo sviluppo e la pubblicazione delle norme di consenso volontario per quanto riguarda materiali, prodotti, sistemi e servizi;

**IEC** (International Electrotechnical Commission): un'organizzazione globale che prepara e pubblica gli standard internazionali per tutte le tecnologie elettriche, elettroniche e affini;

**CENELEC** (Comité européen de normalisation en électronique et en électrotechnique): Il comitato europeo di normalizzazione elettronica ed elettrotecnica;

**ISO** (International Organization for Standardization): una federazione mondiale di organismi di normalizzazione nazionali provenienti da 140 paesi;

**NCCLS** (National Committee for Clinical Laboratory Standards): un'organizzazione no profit di sviluppo di standard;

**NCSCI** (National Center for Standards and Certification Information): Fornisce informazioni su norme statunitensi ed internazionali, su regolamenti governativi e sulle regole di valutazione della conformità per i prodotti che non siano di tipo agricolo. Negli Stati Uniti il Centro funge da punto di riferimento per informazioni sugli standard;

**USP** (The United States Pharmacopoeia): pubblica gli standard ufficialmente riconosciuti per l'utilizzo di farmaci e di altre tecnologie di assistenza sanitaria.

Progettare e commercializzare un dispositivo in accordo alle normative internazionali e alle eventuali deviazioni nazionali però non garantisce che il prodotto possa essere venduto nel mercato considerato. L'ulteriore passo da fare è quello di ottenere un'approvazione per la commercializzazione.

Nell' *Unione Europea* sono delle Direttive ad imporre una regolamentazione per la distribuzione dei dispositivi medicali <sup>1</sup>. La libera circolazione nel mercato europeo si ottiene attraverso la marcatura CE, che, a seconda della classificazione del dispositivo, viene effettuata tramite autocertificazione dai cosiddetti Organismi Notificati. Tali Organismi hanno la facoltà di svolgere le procedure di certificazione verificando la conformità alle Direttive. [6]

Per *Stati Uniti* e *Canada* invece l'approvazione si ottiene tramite le agenzie governative di regolamentazione, che sono rispettivamente FDA <sup>2</sup> e Canada Health <sup>3</sup>.

Negli Stati Uniti il Food and Drug Administration's Center for Devices & Radiological Health (CDRH), facente parte dell'FDA, è l'ente che regola le imprese che producono, assemblano, rietichettano, e/o importano le apparecchiature mediche vendute negli Stati Uniti. Per ottenere l'autorizzazione dell'FDA, il produttore di dispositivi medicali deve definire il tipo di attrezzatura, la classificazione dell'attrezzatura e aderire alle normative di base per i prodotti medicali venduti negli Stati Uniti. L'FDA classifica le attrezzature mediche in tre categorie in base alla quantità di regolamentazione necessaria per garantire la sicurezza e

---

<sup>1</sup>Le direttive comunitarie disciplinano, separatamente, tre categorie di dispositivi medici [4, 5]: i dispositivi medici (in genere) - Direttiva 93/42/CE Medical Device Directive (MDD) modificata dalla Direttiva 2007/47/CE; i dispositivi diagnostici in vitro (IVD) A.1 - Direttiva 98/79/CE In Vitro Diagnostic Medical Devices Directive (IVDDD); i dispositivi medici impiantabili attivi A.1 - Direttiva 90/385/CE Active Implantable Medical Device Directive (AIMDD).

<sup>2</sup>La Food and Drug Administration (FDA) è l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari, farmaceutici e dei dispositivi medici.

<sup>3</sup>Canada Health è il dipartimento del governo canadese responsabile della salute pubblica.

l'efficacia di tali apparecchiature. I prodotti di Classe I sono i meno controllati, mentre quelli di Classe III sono quelli sottoposti ai controlli più rigidi. Per ogni categoria di dispositivi l'FDA fornisce delle guide in cui sono specificati i requisiti da soddisfare. Questi ultimi fanno per la maggior parte riferimento alle specifiche normative internazionali riconosciute dall'FDA e riguardano la sicurezza elettrica, la biocompatibilità, la sterilizzazione, l'analisi dei rischi e l'implementazione di un sistema di qualità. Una volta raccolte tutte le informazioni richieste si deve presentare all'FDA una domanda di approvazione tramite i moduli 510(k), PMA o IDE <sup>4</sup>. [7, 8]

## 1.2 Normative internazionali di riferimento

Gli standard internazionali devono tenere conto delle molte sfide che l'industria medica deve fronteggiare nell'immettere sul mercato un nuovo prodotto. I progressi tecnologici continuano ad un ritmo sempre crescente, portando con loro la possibilità di nuovi metodi per diagnosticare e curare i pazienti. Tuttavia i potenziali benefici devono essere controbilanciati dai possibili *danni* che i dispositivi possono causare durante il loro utilizzo. Quando tutti i potenziali effetti non sono immediatamente comprensibili, i fabbricanti di dispositivi medici devono mantenere un processo in corso per identificare, misurare e mitigare i *rischi*. Questo processo inizia nelle primissime fasi di progettazione di un prodotto e continua durante tutto il suo *ciclo di vita*, compreso il fine ultimo della vita del dispositivo. A.1

Come si evince dallo schema di figura 1.1, l'ultima generazione di standard di consenso internazionale per la certificazione dei dispositivi medici include:

**ISO 14971** “*Medical Devices - Application of Risk Management to Medical Devices*”

**IEC 60601-1** “*Medical Electrical Equipment - General Requirements for Basic Safety and Essential Performance*”

---

<sup>4</sup>Modalità con cui l'FDA regola la commercializzazione negli USA: sono dei tipi di richiesta differenti, a seconda del dispositivo, da presentare all'FDA per avere l'approvazione a vendere nel mercato statunitense.

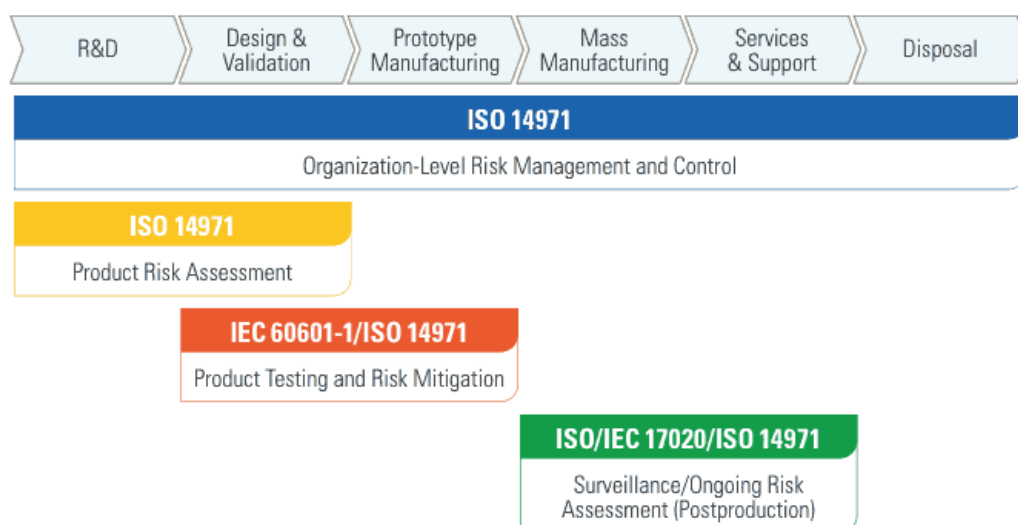


Figura 1.1: Ciclo di vita di un dispositivo medico e relativo schema da seguire per ottenere la certificazione [9].

**ISO 17020** *“General Criteria for the Operation of Various Types of Bodies Performing Inspection”*.

ISO 14971 è chiaramente il principale filo conduttore del processo per garantire la sicurezza, che grazie alle informazioni di post-produzione diviene un processo iterativo a circuito chiuso. La gestione del rischio infatti, così come descritto dalla ISO 14971 è un processo di auto-miglioramento attraverso il quale il fabbricante può utilizzare le conoscenze, guadagnate dopo la produzione, per migliorare e ridefinire la sicurezza del dispositivo.

Quando il prodotto passa attraverso le fasi di Progettazione e Convalida (Design & Validation) e di Produzione del Prototipo (Prototype Manufacturing) per testare il prodotto e mitigarne il rischio vengono applicati congiuntamente sia ISO 14971 che IEC 60601-1, lo standard di riferimento per le apparecchiature elettromedicali.

Durante le fasi di Produzione di Massa (Mass Manufacturing) e di Servizi e Supporto (Services & Support), si applicano invece i requisiti di ISO 14971 e di ISO 17020 per vigilare e valutare ulteriori rischi. Infatti ISO 17020 è uno standard che fornisce ai certificatori i requisiti per eseguire controlli su prodotti, processi e

procedure di lavoro. Il risultato delle attività di ispezione è successivamente riferito ai clienti e, quando richiesto, anche alle autorità preposte. In sintesi, tali norme hanno introdotto dei nuovi requisiti nel processo di produzione e devono essere incluse nelle argomentazioni degli organismi di valutazione della conformità. [9]

Per i fabbricanti, sono due gli incentivi a rispettare tali requisiti:

- uno è di carattere economico, in quanto per un dispositivo medico ci sono molti aspetti da considerare fin dalla sua ideazione che riguardano, oltre al prototipo e al funzionamento, i materiali specifici, i semi-assemblati, i macchinari per la produzione e altro ancora; una volta prese decisioni in tale senso, qualsiasi revisione di un prodotto in uno stadio successivo può far crescere esponenzialmente i costi, a causa di un effetto a cascata delle decisioni prese in stadi precedenti: questo può essere un fattore chiave nel voler assicurare il 100% della qualità durante tutto il processo.
- L'altra motivazione è legata al valore aggiunto che acquista il prodotto tramite un processo che lo porti ad essere certificato come sicuro per il paziente o per l'utilizzatore.

Ogni azione sostenuta dal fabbricante nel perseguire le normative sopra elencate dev'essere registrata in un fascicolo al fine di dimostrare all'ente certificatore e alle agenzie di regolamentazione la tracciabilità del processo implementato.

### **1.2.1 ISO 14971**

ISO 14971 applica i principi di gestione del rischio ai dispositivi medici tramite un processo di identificazione dei pericoli, stima dei rischi associati e riduzione di quest'ultimi a livelli accettabili, come si può notare in figura 1.2.

Uno dei principali equivoci in questo processo è di confondere la causa con l'effetto: i pericoli, che secondo definizione sono le potenziali fonti di danno, vengono molto spesso confusi con i danni risultanti. I pericoli includono vari tipi di energia: livelli di tensione potenzialmente nocivi, calore eccessivo o masse in movimento; possono inoltre includere situazioni pericolose come ambienti caotici oppure operazioni da parte di personale inesperto o scarsamente addestrato.

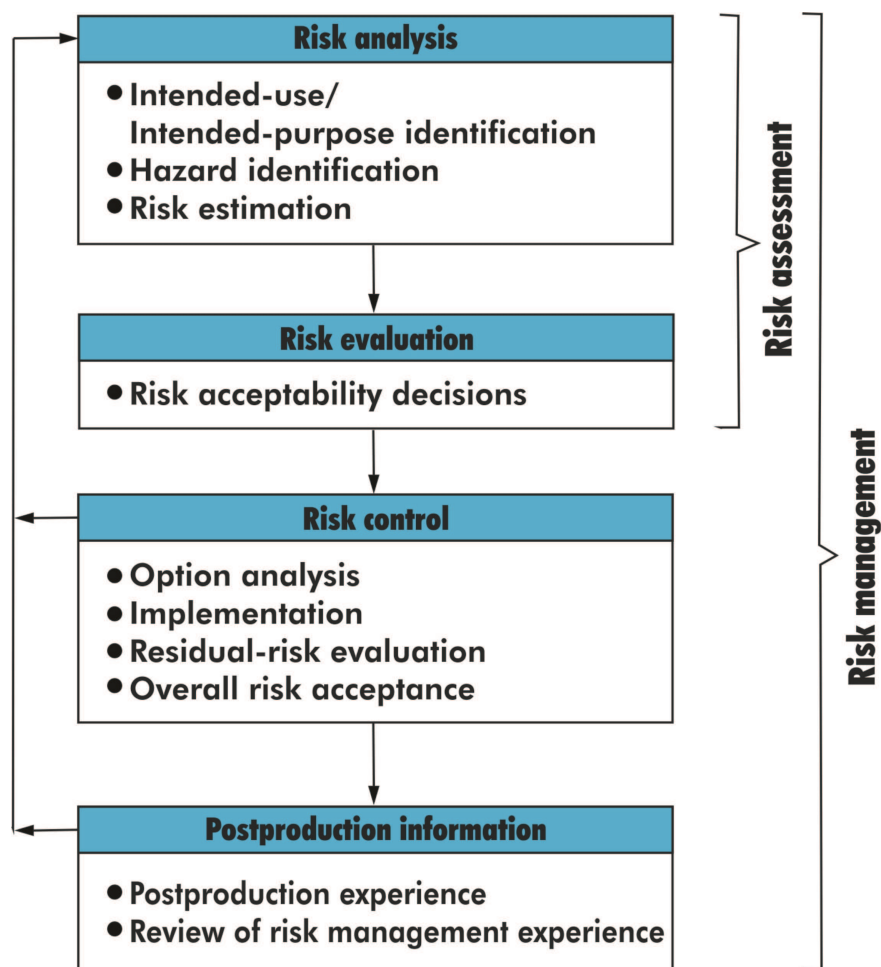


Figura 1.2: Grafico riassuntivo del processo di gestione del rischio [10].

Nessuno di questi pericoli di per sé comporta necessariamente un danno, tuttavia basterebbe la presenza di un fattore scatenante per farli divenire fonte di lesioni. Ecco perché, per la sicurezza dei dispositivi medici, si utilizzano degli specifici standard che, durante il processo di gestione del rischio, identificano i rischi comunemente riconosciuti come tali.

Per esempio, IEC 60601-1 identifica i rischi associati ai dispositivi medici che vengono azionati elettricamente, ISO 10993 identifica i rischi associati alla biocompatibilità, mentre per la sicurezza dei dispositivi medici non elettrici si può fare riferimento a IEC 61010 per i dispositivi IDV A.1 e ISO 14708 per i dispositivi medici impiantabili attivi A.1. [10]

Una volta identificati i rischi, sono i fattori scatenanti a provocare danni di



diverso tipo, anche per un medesimo rischio. Ad essi sono associati più livelli di danno, ciascuno con la sua probabilità di accadere e con la sua gravità. Se un singolo fattore scatenante può causare un danno con più livelli di severità, dev'essere preso in considerazione il più grave, poiché comporta il rischio maggiore.

I fattori scatenanti che in un dispositivo elettromedicale possono portare a dei livelli di tensione potenzialmente pericolosi possono essere:

- danneggiamento dell'isolamento
- accessibilità alle parti attive del dispositivo durante il suo funzionamento
- alta corrente di dispersione (perdita involontaria di corrente elettrica).

HAZARD	TRIGGER EVENT	LIKELIHOOD	HARM	SEVERITY	RISK
Harmful voltage	Inadequate insulation fails exposing operator to mains voltage	5	Death	5	25
	Exposed signal level voltage touched by operator	5	Minor nerve damage	2	10
	High leakage currents contacted by patient	5	Death	5	25

Tabella 1.1: Esempio di tabella per quantificare il rischio.

Utilizzando una tabella, come 1.1, posso mettere in relazione il fattore scatenante con la sua probabilità di accadere, il danno provocato e la sua gravità, al fine di quantificare il rischio.

È importante sottolineare che per ogni rischio la probabilità dev'essere stimata due volte: una volta prima dell'applicazione delle tecniche di riduzione del rischio e poi di nuovo dopo aver messo in atto tali tecniche.

È molto difficile associare i fattori scatenanti ai danni, per cui solitamente si ricorre all'uso di risorse come i Medical Device Reports (MDR) dell'FDA o la Vigilanza dell'Unione Europea.

Per descrivere i vari livelli di probabilità e di gravità, nell'esempio 1.1, si associano ad essi dei valori numerici. Si noti come prima dell'applicazione delle tecniche per mitigare il rischio, la probabilità non è calcolabile e va posta al più alto livello possibile.

In seguito all'applicazione di tali tecniche, nei database dei MDR e della Vigilanza sono reperibili i livelli di rischio comunemente accettati (quelli per cui le lesioni provocate non hanno indotto alcuna azione legale), che possono essere utilizzati come termine di paragone nella fase di riduzione del rischio al più

basso livello possibile. Nell'esempio, il rischio viene quantificato semplicemente moltiplicando la probabilità con la gravità.

Si ricorda che le tecniche di riduzione del rischio vengono applicate in ciascuna fase del ciclo di vita del dispositivo, fino a quando il rischio non viene giudicato accettabile. [11]

Quando viene implementato fin dall'inizio ed utilizzato frequentemente durante il ciclo di vita del prodotto, il processo di gestione del rischio può promuovere l'innovazione, portando ad una riduzione del numero di reclami da parte dei clienti, riduzione dei costi di servizio e di supporto, un minor numero di interruzioni durante la messa a punto del nuovo dispositivo ed una migliore esecuzione del programma rispetto alle aspettative. Le risorse spese per tali attività, che non portano ad un immediato valore aggiunto, possono invece essere utilizzate per incrementare la crescita ed il valore per gli azionisti. [12] Un'efficace gestione del rischio può inoltre assicurare l'alta qualità del prodotto, identificando e controllando i potenziali problemi relativi alla qualità che possono sorgere durante le fasi di sviluppo e di fabbricazione; può inoltre fornire agli organi regolatori preposti maggiori garanzie sulle capacità dell'azienda di fare fronte a potenziali rischi, facilitando il rispetto dei requisiti normativi.

ISO 14971 è uno standard obbligatorio per l'Unione Europea ('harmonized standard'), mentre per l'FDA è un 'recognized consensus standard', cioè è il modello di riferimento per la gestione del rischio. Quindi, senza creare nuove aspettative oltre alle attuali esigenze di regolamentazione, negli USA tale standard viene ritenuto come una guida. I requisiti normativi però, come il Quality System Regulation dell'FDA e gli Essential Safety Requirements delle Direttive dell'Unione Europea, richiedono la qualità nel processo di gestione del rischio (Quality Risk Management). Tale qualità viene assicurata dall'ISO 13485:2003, che fa esplicitamente riferimento all'ISO 14971 per quanto riguarda la gestione del rischio. Quindi anche se i fabbricanti scelgono di non mettere in pratica tale standard (ISO 14971), sono comunque tenuti a condurre e documentare un processo di gestione del rischio all'interno del processo di gestione della qualità.

ISO 13485:2003 *“Medical devices - Quality Management Systems- requiremen-*

*ts for regulatory purposes*” infatti è lo standard di riferimento per la regolamentazione della gestione della qualità e per assicurare la qualità può essere richiesto anche un programma di gestione del rischio. In tal caso la normativa fa riferimento ad ISO 14971 come guida.

L’applicazione di ISO 13485 tuttavia si limita solo alle fasi di produzione del dispositivo e non è sufficiente ad assicurare una gestione del rischio durante tutto il ciclo di vita del prodotto. [13, 14, 15, 16]

### **1.2.2 IEC 60601-1**

La terza edizione dell’IEC 60601-1 è il documento fondamentale che affronta i rischi associati ai *dispositivi elettromedicali* A.1 ed è per questo che le autorità di molti paesi lo hanno armonizzato con la propria legislazione in materia di salute pubblica.

Questo standard fornisce ai produttori un metodo strutturato per dimostrare la sicurezza dei dispositivi elettromedicali, combinando in un unico documento sia i requisiti di prodotto sia quelli di processo e supportando l’innovazione tecnologica necessaria per far progredire l’industria medicale. Tutto questo viene dato dall’inclusione nello standard degli aspetti di gestione del rischio (risk management) e di requisiti essenziali (essential performance), che vanno ad aggiungersi a quello della sicurezza di base.

Il processo di gestione del rischio è la principale novità dello standard: bisogna infatti che i fabbricanti tengano in considerazione i requisiti dell’ISO 14971 durante tutto il ciclo di vita del dispositivo, per identificare tutti i potenziali rischi e mitigarli al fine di farli risultare accettabili, in accordo con la polizza di accettabilità del rischio stipulata dal fabbricante. Le due opzioni possibili per tenere in considerazione i requisiti dell’ISO 14971 sono una revisione d’ufficio della documentazione fornita dal fabbricante o una valutazione in situ del processo di gestione del rischio. [9, 17]

Vi è quindi una relazione di reciproco riconoscimento tra gli standard sopra descritti, infatti IEC 60601-1 richiede l’applicazione di un processo di gestione del rischio in conformità con ISO 14971, mentre quest’ultimo afferma esplicitamente che quando un dispositivo è conforme ai requisiti delle normative sulla sicurezza,

come IEC 60601-1, allora il rischio indicato da tali normative dev'essere considerato accettabile. Ciò significa che, per certificare la sicurezza delle apparecchiature elettromedicali, è necessario l'utilizzo congiunto di entrambe questi standard. [18]

La terza edizione dell' IEC 60601-1 è stata pubblicata nel Dicembre del 2005. Le versioni nazionali devono essere aggiornate e pubblicate per allinearsi con la terza edizione dell'IEC 60601-1.

Per l'Unione Europea lo standard è EN 60601-1 e non ha nessuna deviazione tecnica che si discosti dalla versione IEC; è stata riconosciuta e già armonizzata in Europa da diversi anni ed entrerà in vigore da Giugno 2012. Dopo tale data ogni prodotto, anche se marcato CE, dovrà soddisfare sia alla lista di standard armonizzati, sia agli standard aggiornati che verranno pubblicati nell'European Journal (nell'Unione Europea non c'è nessuna agenzia che rilasci un marchio di certificazione per la sicurezza, in quanto il marchio CE è l'unico consentito).

Nel Canada, fino al 31 Maggio 2012 i fabbricanti possono ottenere la certificazione utilizzando la seconda edizione, inclusi gli standard collaterali e particolari. In alternativa, possono ottenere un certificato attestante la conformità con la terza edizione dell'IEC 60601-1, inclusi gli standard collaterali e particolari. Dopo suddetta data tuttavia le imprese, per ottenere un Health Canada Certificate, saranno costrette ad utilizzare i requisiti della terza edizione. La versione canadese della terza edizione è CAN/CSA-C22.2 No 60601-1:2008 e le deviazioni nazionali sono simili a quelle della versione precedente, equivalente alla seconda edizione dello standard.

Negli Stati Uniti la versione della terza edizione dell'IEC 60601-1, contenente le deviazioni nazionali per conformarsi al National Electrical Code (NEC) e agli standard del National Fire Protection Association (NFPA) <sup>5</sup>, è stata rilasciata nel Febbraio 2006 con denominazione: ANSI/AAMI ES 60601-1: 2005. A partire

---

<sup>5</sup>Il NEC o NFPA 70 è uno standard statunitense per cavi elettrici ed attrezzature elettriche, e fa parte dei National Fire Codes pubblicati dal NFPA. Il NEC non fa parte delle leggi degli Stati Uniti, tuttavia risulta obbligatorio in molte norme a livello locale. NFPA è un'organizzazione statunitense (anche se con alcuni membri internazionali) incaricata di creare e mantenere standard che forniscano i requisiti minimi per le attività e le attrezzature utilizzate per la prevenzione e la repressione di incendi.

da Aprile 2010 l'FDA ha formalmente riconosciuto la versione AAMI di questo standard internazionale, che è divenuto la norma di riferimento (consensus standard) per le apparecchiature elettromedicali; essa entrerà in vigore a partire da fine Giugno 2013, cioè un anno dopo rispetto a Canada ed Europa. [19, 20, 21]

Negli Stati Uniti ed in Canada però, molte autorità competenti (Authorities Having Jurisdiction: AHJ) e gli acquirenti di apparecchiature elettromedicali (inclusi cliniche ed ospedali), oltre all'approvazione da parte dell'FDA, richiedono un marchio di certificazione di sicurezza sul dispositivo, ottenibile da una delle agenzie autorizzate (come UL e CSA). I test di laboratorio forniti da queste agenzie, per rilasciare la marcatura, devono essere approvati dal programma Nationally Recognized Test Lab (NRTL), gestito da OSHA <sup>6</sup>. Attualmente OSHA ritiene che lo standard elettromedicale appropriato per il programma NRTL sia UL 60601-1 (la versione statunitense della seconda edizione dell'IEC 60601-1) e non ha ancora riconosciuto AAMI ES 60601-1. Fonti ufficiose affermano che stiano riscontrando alcuni problemi nell'inserire la gestione del rischio all'interno dello standard. Questo significa che se un'azienda che vende un dispositivo negli Stati Uniti vuole avere la marcatura NRTL, dovrà ancora conformarsi alla seconda edizione dell'IEC 60601-1 (UL 60601-1). [22, 23, 24]

Alcuni esempi delle marcature rilasciate da queste agenzie si possono trovare in figura 1.3.

Per capire quale delle due edizioni utilizzare, un fabbricante deve tenere in considerazione:

- in quale paese intende commercializzare il prodotto
- per quanto tempo il prodotto verrà distribuito nel paese
- quali sono le certificazioni necessarie in tale paese
- quali sono le discrepanze tra la seconda e la terza edizione, in modo da minimizzarle già dai primi stadi di progettazione del dispositivo

---

<sup>6</sup>Un'agenzia federale degli Stati Uniti che regola la sicurezza nei luoghi di lavoro e la salute

**Conditions of Acceptability:**

- 1. These devices should be mounted within a suitable enclosure and with proper spacings being maintained.**
- 2. These devices should be used within their recognized electrical rating.**
- 3. These devices are intended for factory wiring only (terminals are not suitable for field wiring).**

Figura 1.3: Esempio di marcatura e condizioni di accettabilità delle agenzie autorizzate [25].

- informarsi di quali saranno i requisiti che cambieranno nella terza edizione dell'IEC 60601-1.

La strategia di molte aziende è di ottenere una certificazione in conformità con la seconda edizione e di pianificare al tempo stesso la certificazione in accordo con la terza edizione, basandosi sui tempi di progettazione e di commercializzazione del prodotto.[17, 26]

### 1.3 Progettazione di un prodotto sicuro

Prima di applicare uno degli standard sopra descritti, un'azienda che voglia progettare un prodotto sicuro deve considerare questi aspetti:

- parametri di progetto
- chassis e layout generale del prodotto
- sistema di alimentazione e dispositivi di alimentazione
- selezione dei componenti.

### 1.3.1 Parametri di progetto

I parametri più importanti da tenere in considerazione nello sviluppo di un progetto sono:

- *parametri di marketing*: i paesi in cui vendere, i tempi di commercializzazione, le caratteristiche del prodotto quali l'aspetto ed i materiali predefiniti;
- *parametri ingegneristici*: le condizioni ambientali, le potenze elettriche nominali, i fattori di forma, i componenti comuni e i componenti personalizzati, gli ingressi e le uscite, e gli accessori;
- *obiettivi di progettazione tecnica* (uso dei parametri precedenti per individuare le nozioni utili per le normative da seguire e per il prodotto da sviluppare): la classe del dispositivo e la circuiteria accessibile all'utente. Tutto ciò va a costituire la base dello sviluppo di tutti i componenti elettrici e meccanici.

### 1.3.2 Chassis e layout generale del prodotto

La *sicurezza* è definita come il processo di progettazione di un prodotto per proteggere l'utente dai potenziali pericoli, quali: shock, fuoco, lesioni, radiazioni e intossicazioni chimiche. In questo caso lo chassis è la componente critica del dispositivo, poiché è in grado di fornire un livello di protezione semplicemente impedendo all'utente di entrare in contatto con uno dei potenziali pericoli. Per la progettazione dello chassis bisogna tenere in considerazione: il materiale di costruzione, la forma e le dimensioni, la messa a terra, la ventilazione ed i pannelli di accesso.

Oltre allo chassis, il layout generale del prodotto avrà un effetto diretto sulla scelta dei componenti chiave. Le questioni inerenti la disposizione principale e la collocazione del circuito implicano delle separazioni tra la rete di alimentazione ed i circuiti accessibili dall'operatore.

Il layout di un prodotto progettato per raggiungere la conformità con le normative e la certificazione deve avere non solo un aspetto visivo piacevole, come sottolineato in figura 1.4, ma deve essere anche funzionale. Esso dovrebbe essere

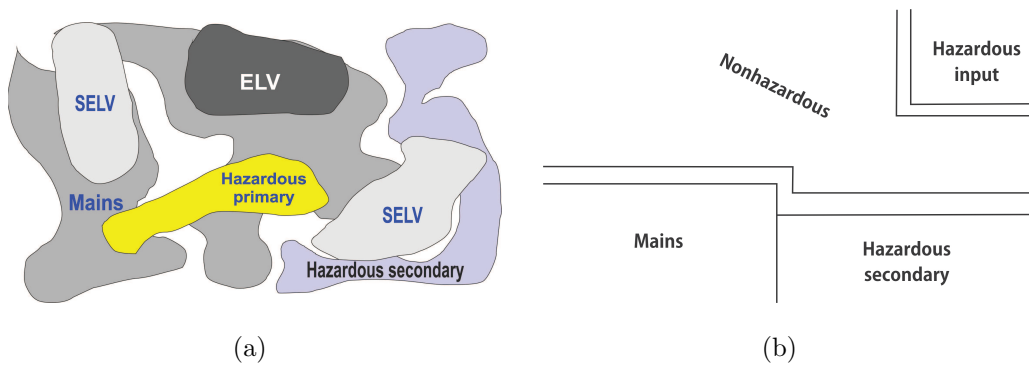


Figura 1.4: Layout caotico e layout ordinato. Un layout caotico (a) può rendere più difficile la conformità con la regolamentazione del settore medicale, mentre un prodotto con un layout ben strutturato (b) la semplifica [25].

infatti configurato per fornire la massima separazione dei circuiti pericolosi da quelli non pericolosi. Un circuito pericoloso è quello che comporta un rischio di scossa elettrica; un circuito non pericoloso invece è isolato da ogni rischio di scossa da due livelli di protezione.

### 1.3.3 Sistema di alimentazione e dispositivi di alimentazione

Una volta definiti gli aspetti che devono avere lo chassis e il layout generale del prodotto, la parte critica da considerare è il sistema di alimentazione. Si deve determinare:

- tensione e frequenza desiderate
- quante e quali diverse tipologie di alimentazione utilizzare (AC, DC, accumulatori)
- il grado di protezione dalle sovracorrenti
- che tipo di connessione avrà il dispositivo con l'alimentazione principale; se il collegamento avviene tramite cavo, si dovrà anche stabilire che configurazione dare alla presa di corrente, e quale sarà la tipologia di spina adeguata alla corrente nominale nei paesi di utilizzo del dispositivo; inoltre



si devono determinare quali altre fonti di alimentazione secondarie saranno necessarie.

Ci si deve successivamente concentrare sui dispositivi di alimentazione, determinando anzitutto se l'alimentatore scelto sia standard o personalizzato. Nel primo caso esso risulterebbe già certificato per l'applicazione a cui è destinato, nel secondo caso invece il prodotto in questione potrebbe non essere certificato, ed implicherebbe un'ulteriore spesa in termini di tempo e denaro per la sua valutazione da parte delle agenzie di certificazione autorizzate, come già menzionato in figura 1.3.

Da ultimo bisogna valutare come sono classificate le uscite degli alimentatori per i dispositivi medici: SELV (safety extra-low voltage), ELV (extra-low voltage) o pericolose. Le uscite SELV sono per definizione accessibili agli utenti e possono notevolmente ridurre le richieste per la certificazione del prodotto.

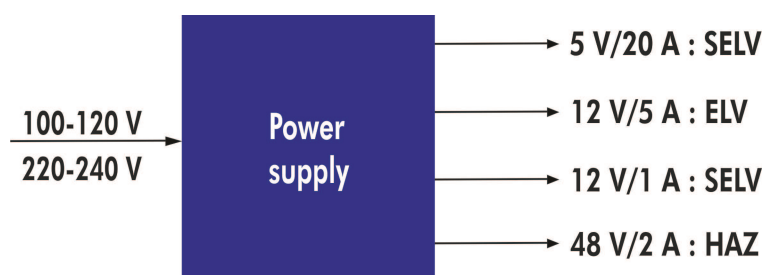


Figura 1.5: Esempio di classificazione delle uscite degli alimentatori [25].

Un esempio è fornito dalla figura 1.5.

### 1.3.4 Selezione dei componenti

Nei passi precedenti il progettista aveva individuato i componenti fondamentali per il rispetto della sicurezza: lo chassis, gli alimentatori e le componenti che forniscono l'isolamento o la separazione tra circuiti pericolosi e circuiti non pericolosi.

Questi componenti critici costituiscono una base per determinare la conformità del prodotto e, per ottenerla, il progettista deve individuare alcuni detta-

gli significativi relativi a ciascuno dei suddetti componenti. In particolare, deve determinare se il componente:

- coinvolge livelli di tensione pericolosa, al suo ingresso, alla sua uscita, o internamente;
- incorpora l'isolamento per la protezione dalle situazioni pericolose;
- incorpora materiali infiammabili;
- ha fonti di alimentazione alternative, oltre a quella principale;
- se è certificato o meno, secondo quali requisiti e per quali mercati.

Questi dati permetteranno ad ogni componente di essere facilmente valutato in relazione ai requisiti dello standard sulla sicurezza da applicare.

Tutti i componenti risultati non fondamentali per la sicurezza non devono essere inseriti nel rapporto sulla conformità allo standard. Come tali infatti, questi componenti possono essere modificati senza compromettere il rispetto della sicurezza del prodotto.

In ogni fase dello sviluppo di un prodotto, l'applicazione di tali principi di progettazione, può garantire la conformità alle normative e la certificazione del dispositivo in tempi brevi, riducendo la riprogettazione ingegneristica richiesta per ogni progetto di sviluppo, e accelerando i tempi di immissione nel mercato del prodotto. Ottenere prodotti nuovi e migliori sul mercato gradualmente e rapidamente dovrebbe migliorare sostanzialmente le prestazioni di competitività dell'azienda. [25]

# Capitolo 2

## ISO 14971

In questo capitolo verrà descritto con maggior dettaglio lo standard ISO 14971: “*Medical devices - Application of risk management to medical devices*”, che specifica la gestione del rischio per i dispositivi medici. [27]

Verrà spiegato come ISO 14971 specifichi ai fabbricanti un processo per:

- identificare i pericoli associati ai dispositivi medici (inclusi i dispositivi IDV)
- stimare e valutare i rischi associati a questi pericoli
- controllare tali rischi
- monitorare l'efficacia dei controlli.

I requisiti di questo standard pertanto saranno applicabili a tutte le fasi del ciclo di vita A.1 di un dispositivo medico.

L'utilizzo di un generico dispositivo comporta un rischio in primis per il paziente, e poi per l'operatore e per le altre persone ed attrezzature presenti in loco.

È comunemente accettato che il concetto di rischio sia composto da due fattori:

- la *probabilità* che avvenga un danno
- le conseguenze di questo danno, cioè quanto *grave* questo può essere.

Per quanto riguarda i dispositivi medici è particolarmente indicativo il concetto di gestione del rischio poiché è presente una grande varietà di *stakeholder* A.1,

tra cui personale medico, organizzazioni che forniscono assistenza sanitaria, governi, industrie e pazienti. L'accettabilità di questo rischio per un singolo stakeholder è influenzata dai due componenti prima citati ma anche da com'è percepito il rischio dal singolo stakeholder.

Mentre sarà del personale medico qualificato a decidere se utilizzare un dispositivo, considerando rischi e benefici associati alla procedura clinica e alle circostanze d'uso, il fabbricante darà il suo giudizio sulla sicurezza del dispositivo medico, per quanto riguarda la destinazione d'uso A.1 dichiarata, in base all'accettabilità del rischio e allo stato dell'arte A.1 generalmente accettato.

Lo standard quindi non si applica a decisioni cliniche e non specifica i livelli di rischio accettabili. La decisione di utilizzare un dispositivo medico nel contesto di una particolare procedura clinica richiede che i rischi residui siano bilanciati con i benefici previsti dalla procedura. Alcune di queste decisioni infatti possono essere prese solo da personale sanitario qualificato con la conoscenza dello stato di salute di un paziente e l'opinione del paziente stesso. La decisione di non specificare i livelli di rischio accettabili si basa invece sulla convinzione che:

- un livello universale sarebbe privo di senso per la grande varietà di dispositivi medici e per le situazioni contemplate dalla presente norma internazionale,
- le leggi locali, i costumi, i valori e la percezione del rischio sono più appropriati per definire l'accettabilità del rischio per una particolare cultura o per una regione del mondo.

In seguito verranno illustrate alcune tecniche per implementare il processo di gestione del rischio.

## 2.1 Il processo di gestione del rischio

Il processo di gestione del rischio deve fare parte della progettazione del dispositivo medico e, come schematizzato in figura 2.1 deve includere i seguenti elementi:

- analisi del rischio

- valutazione del rischio
- controllo del rischio
- informazioni di produzione e di postproduzione.

Le attività di gestione del rischio devono essere pianificate in accordo col processo di gestione del rischio. Tale piano deve per lo meno includere:

- lo scopo delle attività di gestione del rischio pianificate, che identificano e descrivono il dispositivo medico e le fasi del ciclo di vita cui è applicabile tale piano;
- chi ha le responsabilità e l'autorità;
- i criteri di accettabilità del rischio, basati sulla politica del fabbricante per determinare qual è il rischio accettabile, inclusi i criteri per accettare il rischio quando la probabilità che accada un danno non può essere stimata;
- le attività di verifica;
- le attività relative alla raccolta e alla revisione di informazioni di produzione e post-produzione rilevanti.

La conformità alla normativa è verificata ispezionando il fascicolo di gestione del rischio A.1. Per ogni pericolo che è stato identificato, il fascicolo di gestione del rischio deve fornire la tracciabilità per quanto riguarda:

1. Analisi del rischio
2. Valutazione del rischio
3. Controllo del rischio
4. Valutazione dell'accettabilità di ogni eventuale rischio residuo.

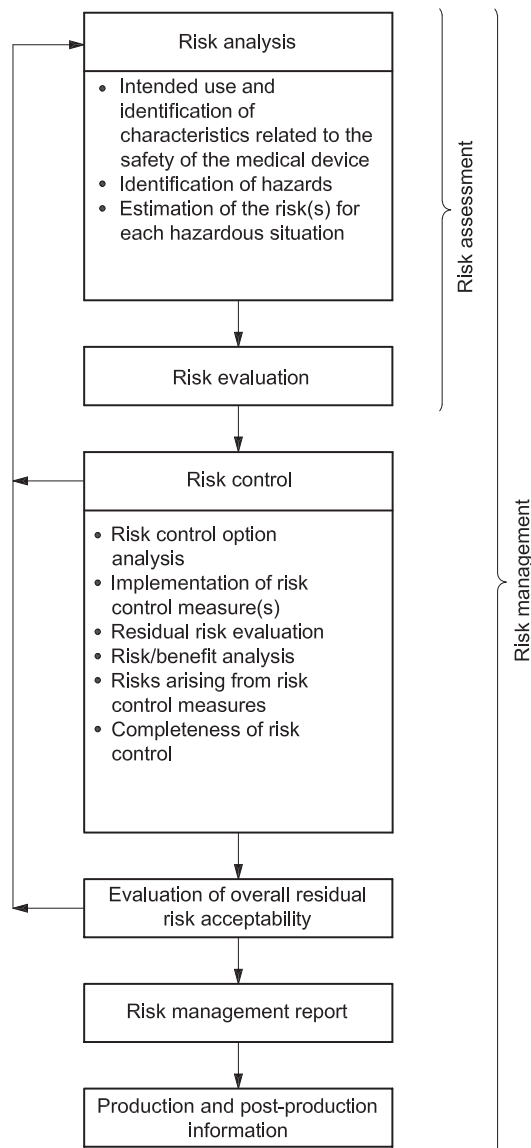


Figura 2.1: Rappresentazione schematica del processo di gestione del rischio. In dipendenza dalla specifica fase del ciclo di vita, i singoli elementi della gestione del rischio possono avere un'enfasi differente. Inoltre le attività di gestione del rischio possono essere eseguite iterativamente o in più passaggi a seconda del dispositivo medico sotto esame. [27].

### 2.1.1 Analisi del rischio

Questo passo forza i fabbricanti a pensare alle caratteristiche che potrebbero incidere sulla sicurezza del dispositivo medico. Essi devono cioè cercare di guardare al futuro per capire quali possono essere i rischi dovuti ai potenziali utilizzi del loro dispositivo medico: bisogna considerare che i dispositivi medici possono essere utilizzati in situazioni diverse da quelle previste dal fabbricante quando un dispositivo è inizialmente concepito.

Nella documentazione dell'analisi del rischio, per il particolare dispositivo medico in esame, si deve quindi prendere in considerazione:

- la destinazione d'uso e gli eventuali usi impropri prevedibili
- l'identificazione dei pericoli prevedibili
- la stima del rischio per ogni situazione pericolosa

#### La destinazione d'uso e gli eventuali usi impropri prevedibili

Devono essere inserite tutte quelle *caratteristiche qualitative e quantitative che potrebbero influenzare la sicurezza del dispositivo*, ed eventualmente quali sono i relativi limiti.

Per capire quali sono queste caratteristiche, ci si può porre una serie di domande, cercando di rispondere dal punto di vista di tutti gli individui coinvolti nell'uso del dispositivo (pazienti, operatori, manutentori...).

Tali domande possono essere:

Qual è la destinazione d'uso e come dev'essere utilizzato il dispositivo medico?

Il dispositivo medico dev'essere impiantato?

Il dispositivo medico è destinato a essere in contatto con il paziente o con altre persone?

Quali materiali o componenti sono utilizzati nel dispositivo medico o con quali di questi il dispositivo è in contatto?

L'energia è data o estratta dal paziente?

Il dispositivo medico dev'essere utilizzato assieme ad altri dispositivi, medicine o tecnologie medicali?

Il dispositivo medico è suscettibile alle condizioni ambientali in cui si trova o in cui viene utilizzato?

La manutenzione o la taratura sono necessarie?

Il dispositivo contiene software?

Ci sono effetti a lungo termine?

A quali forze meccaniche è soggetto il dispositivo medico?

Cosa determina la durata della vita del dispositivo medico?

Il dispositivo è usa e getta?

Per essere utilizzato con successo il dispositivo medico dipende criticamente da fattori umani come l'interfaccia con l'utente?

Il dispositivo medico utilizza un sistema d'allarme?

### **L'identificazione dei pericoli prevedibili**

Riguarda i pericoli prevedibili associati al dispositivo medico sia in *condizione normale* sia di *singolo guasto* <sup>1</sup>.

### **La stima del rischio per ogni situazione pericolosa**

Devono essere considerate tutte *le sequenze o le combinazioni di eventi ragionevolmente prevedibili* che possono accadere in una situazione di pericolo; se le situazioni di pericolo avvengono a causa di errori sistematici o a causa di una sequenza di eventi non si può stimare la probabilità del verificarsi di un danno, in quanto non c'è nessun accordo su come calcolare la probabilità su errori sistematici. In questo caso devono quindi essere elencate tutte le possibili conseguenze derivanti dalle situazioni pericolose, per la valutazione e il controllo dei rischi.

Questo è l'ultimo step dell'analisi del rischio e la sua difficoltà sta nel fatto che la stima del rischio è differente:

- per ogni situazione di pericolo presa in esame
- per ogni dispositivo medico in considerazione.

---

<sup>1</sup>Singolo guasto: guasto di una componente critica per la sicurezza.





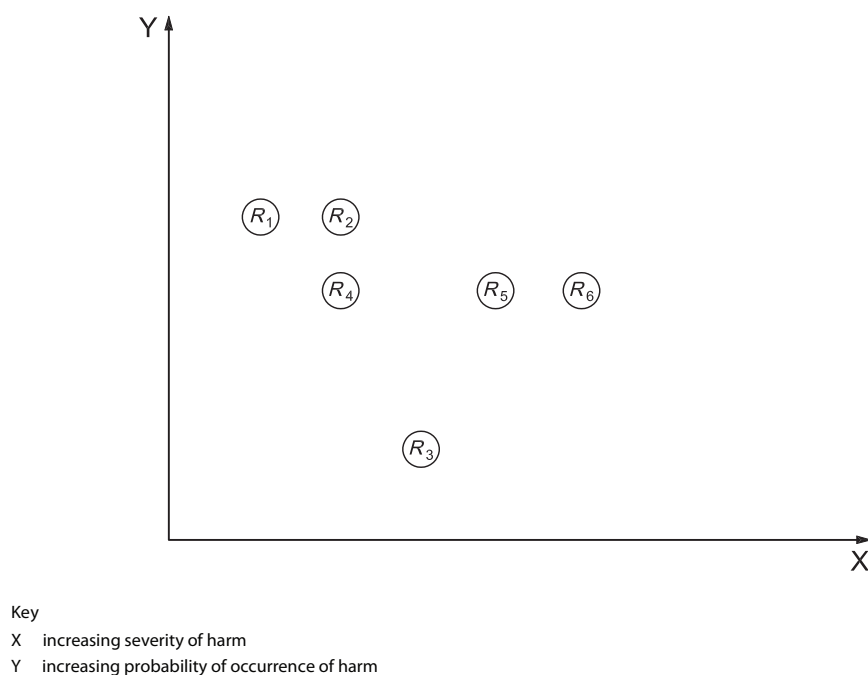


Figura 2.3: Grafico del rischio [27].

zione di pericolo la stima della gravità e della probabilità del danno può essere rappresentata come un punto del grafico.

Un dispositivo medico causa un danno solo se avviene una sequenza di eventi risultanti da una situazione pericolosa. Una sequenza di eventi include sia un singolo evento, sia una sequenza di eventi. Una situazione pericolosa avviene quando persone, beni o l'ambiente sono esposti ad un pericolo; essa può avvenire anche quando non ci sono guasti, cioè nelle normali condizioni di funzionamento del dispositivo medico. Nel caso in cui una situazione di pericolo si verifica a causa di un guasto, la probabilità di guasto non è la stessa della probabilità di verificarsi di un danno.

Ci sono due tipi di guasto che portano ad una situazione pericolosa:

- i *guasti casuali*, per i quali posso associare un valore numerico alla probabilità che avvenga il guasto.
- i *guasti sistematici*, che possono essere causati da un errore ed avvengono solo se accade una particolare combinazione di ingressi o di condizioni ambientali, altrimenti restano latenti. Gli errori che portano a guasti siste-

matici possono accadere sia nell'hardware che nel software e possono essere introdotti in qualsiasi momento, dallo sviluppo alla produzione e alla manutenzione del dispositivo. È molto difficile la stima dei guasti sistematici in quanto:

- le percentuali dei guasti sistematici sono laboriose e costose da misurare
- non esiste consenso circa un metodo per stimare quantitativamente le percentuali dei guasti sistematici.

Poiché in questo caso è molto difficile la valutazione del rischio, si preferisce avere dei robusti sistemi per prevenire le situazioni di pericolo sul nascere.

Questo standard internazionale non richiede di usare un metodo particolare per la stima del rischio; esso fa una stima quantitativa quando sono disponibili dati appropriati a sufficienza, mentre preferisce fare una stima qualitativa qualora tali dati non siano disponibili. Dalla figura 2.3 si possono sviluppare delle matrici con cui classificare i rischi studiando separatamente le sue componenti, cioè la probabilità e la gravità. Nell'analisi infatti si definiscono N livelli di probabilità e M livelli di gravità e si costruisce una matrice NxM

Per la probabilità, si utilizza un numero discreto di livelli. Il fabbricante decide quanti livelli utilizzare basandosi sugli intervalli di confidenza previsti e definendo esplicitamente cosa significano, in modo che non ci possa essere confusione sul loro significato. Per poter prendere delle decisioni devono essere utilizzati almeno tre livelli, che possono essere descrittivi (alto, medio, basso) o simbolici ( P1, P2, ... ).

Esistono sette approcci che sono comunemente utilizzati per la stima delle probabilità:

- uso di dati storici rilevanti
- previsione delle probabilità utilizzando tecniche analitiche o di simulazione
- uso di dati sperimentali
- affidabilità delle stime

- dati di produzione
- informazioni di post-produzione
- uso di stime da parte di esperti.

Tutti questi approcci possono essere utilizzati individualmente o assieme. I primi tre sono complementari. Quando è possibile si preferisce l'utilizzo di più approcci assieme in modo da controllare i risultati confrontandoli. Qualora tali approcci non possano essere utilizzati o non siano sufficienti, bisogna contare sull'uso di stime da parte di esperti.

Quando è in dubbio l'accuratezza della probabilità stimata, è spesso necessario stabilire un intervallo più ampio per la probabilità.

In assenza di dati sulla probabilità di verificarsi di un danno, è necessario valutare il rischio sulla sola natura del danno stesso: se si conclude che il pericolo è di poco conto il rischio viene giudicato accettabile e non sono necessarie ulteriori misure di controllo del rischio; se invece i rischi sono significativi, la stima del rischio dev'essere effettuata sulla base della stima delle probabilità nel caso peggiore.

Per la gravità, il fabbricante deve decidere quante categorie servono e come devono essere descritte. Anche qui i livelli possono essere descrittivi (ad esempio significativo, moderato, trascurabile) o simbolici.

In questo modo, a seconda di che tipo di livello viene utilizzato per descrivere la probabilità e la gravità, posso avere un'analisi qualitativa o semi-quantitativa, come mostrato nelle figure 2.4, 2.5.

Quando esistono già delle informazioni adeguate, esse possono e devono essere utilizzate per risparmiare tempo, fatica ed altre risorse.

### **2.1.2 Valutazione del rischio**

Usando i criteri stabiliti nel piano di gestione del rischio, il fabbricante deve decidere per ogni situazione di pericolo identificata se è necessaria la riduzione del rischio. Il fabbricante deve garantire di aver considerato i rischi derivanti da tutte le possibili situazioni di pericolo.

Questo standard internazionale non specifica quale sia il rischio accettabile, poiché questa decisione viene lasciata al fabbricante.

Tenendo in considerazione lo stato dell'arte al momento della progettazione, dei metodi per identificare quale sia il rischio accettabile sono:

- utilizzo di standard che specificano dei requisiti che, se implementati, possono indicare il raggiungimento dell'accettabilità, riguardo particolari tipi di dispositivi medici o rischi particolari;
- confronto dei livelli di rischio dei dispositivi medici già in uso;
- valutazione dei dati degli studi clinici, specialmente per le nuove tecnologie.

Inoltre è noto che la percezione del rischio spesso differisce dalle stime del rischio determinate empiricamente, per cui per decidere quale sia il livello di rischio accettabile dev'essere tenuta in considerazione la percezione del rischio da parte di un'ampia sezione trasversale di stakeholders.

Examples of qualitative severity level

Common terms	Possible description
Significant	Death or loss of function or structure
Moderate	Reversible or minor injury
Negligible	Will not cause injury or will injure slightly

Simplified examples of qualitative probability levels

Common terms	Possible description
High	Likely to happen, often, frequent
Medium	Can happen, but not frequently
Low	Unlikely to happen, rare, remote

		Qualitative severity levels		
		Negligible	Moderate	Significant
Qualitative probability levels	High	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	
	Medium		R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub>
	Low		R <sub>3</sub>	

Figura 2.4: Esempio di matrice del rischio qualitativa 3x3 [27].

Example of five qualitative severity levels

Common terms	Possible description
Catastrophic	Results in patient death
Critical	Results in permanent impairment or life-threatening injury
Serious	Results in injury or impairment requiring professional medical intervention
Minor	Results in temporary injury or impairment not requiring professional medical intervention
Negligible	Inconvenience or temporary discomfort

Example of semi-quantitative probability levels

Common terms	Examples of probability range
Frequent	$W10^{-3}$
Probable	$< 10^{-3}$ and $W10^{-4}$
Occasional	$< 10^{-4}$ and $W10^{-5}$
Remote	$< 10^{-5}$ and $W10^{-6}$
Improbable	$< 10^{-6}$

Qualitative severity levels

		Negligible	Minor	Serious	Critical	Catastrophic
Semi-quantitative probability levels	Frequent					
	Probable	$R_1$	$R_2$			
	Occasional		$R_4$		$R_5$	$R_6$
	Remote					
	Improbable			$R_3$		

Figura 2.5: Esempio di matrice del rischio semi-quantitativa 5x5 [27].

Un modo per applicare il criterio di accettabilità del rischio scelto è di indicare se il rischio delle caselle della matrice (probabilità, gravità) sia o meno accettabile, come nell'esempio di figura 2.6

### 2.1.3 Controllo del rischio

Ogni rischio deve essere valutato utilizzando i criteri definiti nel piano di gestione del rischio; il fatto che i criteri siano definiti nel piano di gestione del rischio e non nello standard derivano dalla crescente diversità dei dispositivi medici e dalle loro applicazioni, i cui rischi non possono essere completamente affrontati attraverso le norme di sicurezza dei prodotti.

Se è necessaria una *riduzione del rischio*, devono essere effettuate delle attività

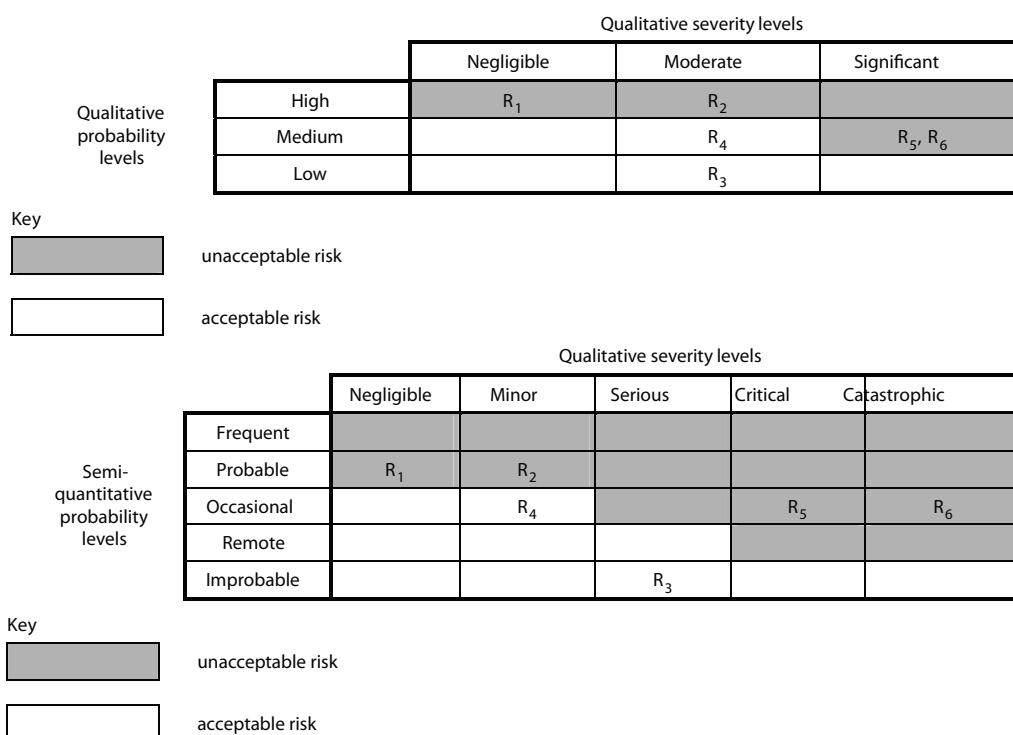


Figura 2.6: Applicazione del criterio di accettabilità del rischio alle matrici del rischio [27].

di controllo, per ridurre la gravità del danno, per ridurre la probabilità che il danno si verifichi o entrambe.

Il fabbricante può utilizzare una o più opzioni tra le seguenti per il controllo del rischio, che in ordine di priorità sono:

1. sicurezza intrinseca di progettazione
2. misure di protezione nel dispositivo stesso o nel processo produttivo
3. informazioni per la sicurezza

Se possibile, il dispositivo medico deve essere progettato per essere intrinsecamente sicuro. Se questo non è possibile, allora sono appropriate delle misure di protezione come barriere o allarmi. L'ultima misura di protezione preferibile è un ammonimento scritto o una controindicazione. Esempi di misure di controllo del rischio sono riportati in figura 2.7.

Dopo aver applicato il controllo del rischio, i risultati possibili sono tre:

Product/process	Example devices	Hazard	Inherent safe design	Protective measure	Information for safety
Single use medical device	Catheter	Bio-(cross)-contamination	Self-destruction after use	Obvious indication after first use	Warning against re-use and of the adverse consequence(s) that could arise from any such re-use
Active implant	Pacemaker	Electric fields	Use of non-electric drives and controls	Use of differential amplifiers and additional filter algorithms	Warning for commonly encountered hazardous situations
IVD medical device	Blood analyser	Incorrect result due to method bias	Implement traceable calibrators	Provide traceable trueness controls	Inform users of unacceptable deviation from assigned values
Software	Patient data management	Erroneous data	High integrity software	Use of checksums	Warnings on screen for user
Steam sterilization	Biopsy device, operation forceps	High temperature (material degradation)	Use of material that is compatible with high temperatures	Pressure and temperature monitoring and recording	Packaging and loading instructions

Figura 2.7: Esempi di misure di controllo del rischio [27].

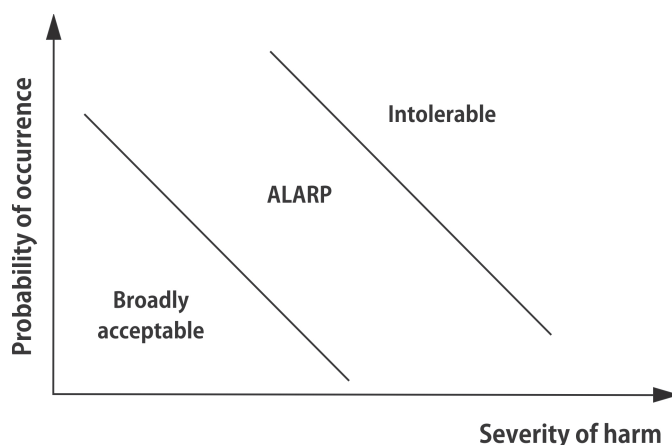


Figura 2.8: Possibili risultati per il rischio residuo [10].

1. il rischio residuo eccede i criteri del fabbricante per l'accettabilità del rischio;
2. il rischio residuo è accettabile poiché è così piccolo da poter essere considerato trascurabile;
3. il rischio residuo si trova tra la situazione 1) e la 2). In figura 2.8 è indicato con l'acronimo ALARP(As Low As Reasonably Practicable). Tale rischio non può essere stimato con certezza per cui si procede ad applicare delle opzioni per la riduzione dello stesso.



La riduzione del rischio può essere o meno attuabile, ma deve comunque essere presa in considerazione. Tutti i rischi infatti devono essere ridotti al più basso livello possibile, in relazione allo stato dell'arte, ai benefici rispetto rischi accettabili e alla possibilità di ulteriori riduzioni. L'*attuabilità* si riferisce all'abilità del fabbricante di ridurre i rischi e ha due componenti:

- l'attuabilità tecnica: si riferisce all'abilità di ridurre i rischi indipendentemente dai costi
- l'attuabilità economica: si riferisce all'abilità di diminuire i rischi in relazione ai costi (senza però ridurre il dispositivo in questione ad una mera questione economica).

Si decide cos'è attuabile considerando i costi e la disponibilità di trattamenti e di diagnosi, tenendo inoltre conto dell'impatto di queste decisioni sul mantenimento, la promozione o il miglioramento della salute umana.

		Qualitative severity levels				
		Negligible	Minor	Serious	Critical	Catastrophic
Semi-quantitative probability levels	Frequent					
	Probable	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>			
	Occasional		R <sub>4</sub>		R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
	Remote					
	Improbable			R <sub>3</sub>		

Key


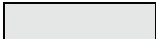
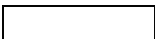
	unacceptable risk
	investigate further risk reduction
	insignificant risk

Figura 2.9: Esempio di matrice di valutazione del rischio a tre regioni [27].

Come risulta dalla figura 2.9, i rischi che sono prossimi a superare i criteri del produttore per l'accettabilità del rischio di norma devono essere ridotti, anche a costi considerevoli; vicino alla regione di rischio insignificante invece, l'ulteriore riduzione del rischio potrebbe non essere necessaria, a meno che non sia facilmente realizzabile.

### 2.1.4 Valutazione dell'accettabilità di ogni rischio residuo

Anche i *rischi residui* devono essere valutati utilizzando i criteri definiti nel piano di gestione del rischio.

Se il rischio residuo è giudicato inaccettabile allora devono essere applicate ulteriori misure di controllo del rischio, come:

- l'analisi ad albero degli eventi, per capire la sequenza di eventi che portano a rischi differenti
- la revisione di esigenze contrastanti
- l'analisi ad albero dei guasti per derivare la probabilità combinata del danno
- la revisione delle avvertenze
- la revisione delle istruzioni per l'uso
- il confronto dei rischi con quelli di dispositivi simili in commercio
- la revisione da parte di esperti.

Se non è possibile applicare neanche queste ultime, il fabbricante stabilisce che non è possibile effettuare la riduzione del rischio ai livelli accettabili richiesti. Di fondamentale importanza è il fatto che i singoli rischi residui devono essere considerati assieme nel determinare se il rischio residuo totale sia accettabile.

Per esempio, è impraticabile progettare un dispositivo medico di supporto alla vita tale da avere un rischio residuo accettabile. Si deve allora procedere con un' *analisi rischi/benefici*. L'analisi rischi/benefici è stata scelta durante la stesura di questo standard in quanto sia gli organismi di regolamentazione che i fabbricanti e gli operatori sanitari avevano riconosciuto che era impossibile raggiungere una 'sicurezza assoluta' nei dispositivi medici; tale analisi costituisce un metodo per dimostrare che dei rischi sono in realtà accettabili solamente poiché apportano dei benefici significativi, che non potrebbero sussistere senza tali rischi. [11]

Nell'analisi rischi/benefici si raccolgono ed analizzano le informazioni reperibili, per determinare se i benefici che il paziente riceve dall'utilizzo del dispositivo medico superano il rischio residuo; se tali prove non supportano la conclusione

che i benefici medici superano i rischi residui, allora il rischio rimane inaccettabile. Se invece il rischio residuo viene giudicato accettabile il fabbricante deve decidere quali rischi residui rendere noti e quali informazioni è necessario allegare nel documento di accompagnamento per divulgare i rischi residui.

Un diretto confronto tra rischi e benefici può essere valido solo se viene utilizzata una scala comune, in questo modo si può effettuare l'analisi in modo quantitativo. Se invece il confronto rischi/benefici non avviene su una scala comune, l'analisi può essere effettuata solo in modo qualitativo.

In ogni caso nell'analisi dei rischi/benefici devo tenere in considerazione:

- una ricerca nella letteratura per quanto riguarda il rischio e la classe del prodotto in questione,
- l'analisi dei rischi/benefici in rapporto ad altri prodotti già nel mercato,
- test e studi clinici, che possono quantificare rischi e benefici.

Gli effetti derivanti dalle misure di controllo del rischio devono essere rivisti per quanto riguarda:

1. l'introduzione di nuovi pericoli o situazioni di pericolo;
2. i rischi stimati per le situazioni pericolose precedentemente individuate, se essi sono influenzati dall'introduzione delle misure di controllo del rischio.

### **2.1.5 Informazioni di produzione e di post-produzione**

Il fabbricante deve stabilire, documentare e mantenere un sistema per raccogliere e revisionare le informazioni sul dispositivo medico nelle fasi di produzione e di post-produzione. Deve inoltre raccogliere e revisionare le informazioni pubblicamente disponibili su dispositivi medici simili in commercio.

Queste informazioni devono essere visionate ponendo la sicurezza come chiave di lettura e quindi valutate in base alla rilevanza che assumono, specialmente per quanto riguarda:

- la presenza di pericoli o situazioni pericolose non riconosciuti in precedenza,

- il fatto che il rischio stimato derivante da una situazione di pericolo non è più accettabile.

Se una delle condizioni di cui sopra si verificano, dev'essere condotta una revisione del fascicolo di gestione del rischio. Se c'è un potenziale cambiamento del rischio residuo o della sua accettabilità, dev'essere valutato l'impatto che hanno le misure di controllo precedentemente attuate.

In figura 2.10 si può trovare uno schema riassuntivo del processo di gestione dei rischi per i dispositivi medici. Tale processo è iterativo, ritornando ai passi precedenti se le misure di controllo del rischio introducono nuovi pericoli o se si rendono disponibili nuove informazioni.

## 2.2 Tecniche di gestione del rischio

Ci sono alcune tecniche consigliate per l'analisi del rischio; sono tra loro complementari e può essere necessario utilizzarne più di una. Il principio che sta alla base è che la catena di eventi viene analizzata passo dopo passo.

### 2.2.1 PHA (Preliminary Hazard Analysis)

È una tecnica che viene utilizzata fin dall'inizio del processo di sviluppo del prodotto per identificare i pericoli, le situazioni pericolose e gli eventi che possono causare un danno quando sono noti pochi dettagli del progetto del dispositivo medico.

È un metodo di analisi induttivo che, per una data attività, impianto o sistema, identifica gli eventi che possono causare un danno.

Nella PHA, si formula una lista di pericoli e di generiche situazioni pericolose considerando caratteristiche come:

- i materiali utilizzati o i prodotti e la loro reattività
- l'attrezzatura utilizzata
- l'ambiente di lavoro
- il layout

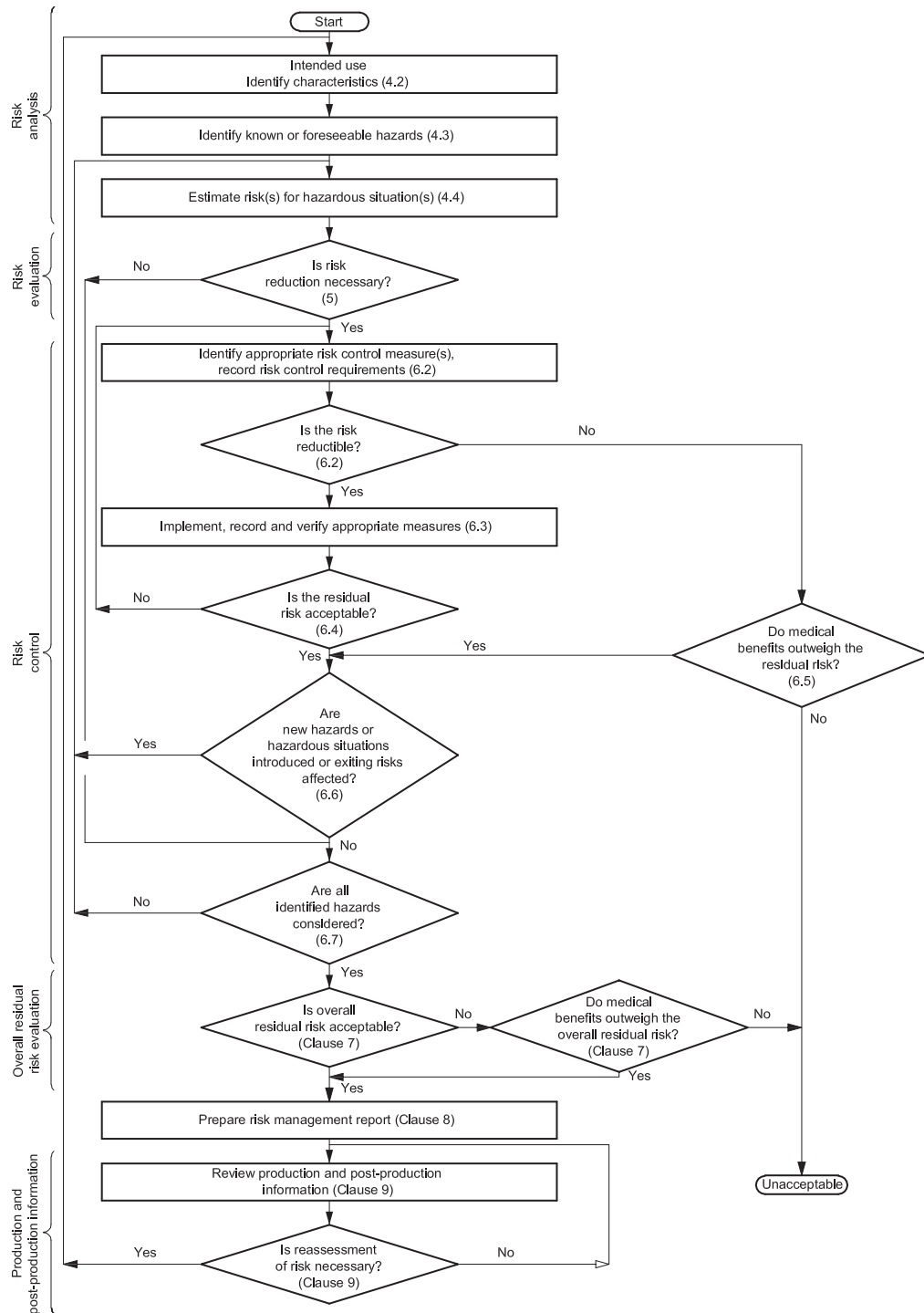


Figura 2.10: Schema riassuntivo del processo di gestione dei rischi per i dispositivi medici [27].

- le interfacce tra i componenti del sistema.

In seguito si stimano le probabilità che accadano incidenti, si fa una valutazione qualitativa delle possibili lesioni o danni alla salute risultanti, e si identificano le possibili misure correttive. I risultati ottenuti possono essere presentati in diversi modi, ad esempio tramite tabelle o alberi.

### 2.2.2 FTA (Fault Tree Analysis)

È utile per l'identificazione dei pericoli e situazioni pericolose all'inizio delle fasi di sviluppo e per analizzare le possibili situazioni avverse. Tale tecnica non si limita allo studio in condizione di singolo guasto.

FTA inizia da una conseguenza indesiderata che viene postulata: top event. In maniera deduttiva, iniziando dal top event, vengono identificate le possibili modalità con cui avviene il guasto che causa conseguenze indesiderate, e poi si passa al livello funzionale del sistema immediatamente inferiore. Il processo continua fino ad arrivare al livello più basso possibile, al quale vanno applicate le misure di controllo.

I risultati vengono visualizzati tramite un grafo ad albero, in cui ad ogni livello la combinazione delle modalità con cui avviene un guasto è descritta tramite gli operatori logici *AND, OR*. . . Le cause del guasto possono essere guasti all'hardware, fattori umani o qualsiasi altro evento indesiderato.

### 2.2.3 FMEA (Failure Mode and Effect Analysis)

È una tecnica più appropriata nelle fasi avanzate di progettazione, in cui le conseguenze di una condizione per la quale si verifica un singolo guasto sono sistematicamente identificate e valutate. Consiste infatti in una tecnica induttiva in cui si prosegue ponendosi domande del tipo cosa succederebbe se. . . ?

Dapprima i componenti sono analizzati uno alla volta, considerando le condizioni di singolo guasto, e poi si procede man mano ad analizzare il sistema funzionale immediatamente superiore.

FMEA non si limita a considerare guasti dovuti alla progettazione del componente, ma include anche i guasti dovuti alla fabbricazione e all'assemblaggio dei

componenti, considerando inoltre l'eventuale uso scorretto da parte dell'utilizzatore finale. FMEA può inoltre includere la probabilità che accada un guasto, la sua rilevanza e la gravità delle sue conseguenze.

Per esempio, per il pericolo causato da 'livelli di tensione potenzialmente dannosi', l'analisi del rischio va ad identificare ogni fattore scatenante che permetta alla tensione di provocare un danno. I fattori scatenanti andranno ricercati non solo nell'hardware, ma anche nel software, nell'interfaccia con l'utente, nelle condizioni ambientali in cui verrà utilizzato, negli errori di fabbricazione, nella scarsa manutenzione e nelle informazioni di marketing ingannevoli. [11]

#### **2.2.4 HAZOP (Hazard and Operability Study)**

Viene solitamente utilizzata nelle ultime fasi di sviluppo del prodotto per verificare e ottimizzare il progetto e gli eventuali cambiamenti che esso ha subito. HAZOP si basa sulla teoria secondo la quale gli incidenti sono causati da deviazioni della progettazione o delle intenzioni di utilizzo (operating intentions).

La tecnica HAZOP può essere utilizzata nelle funzioni del dispositivo medico (ad esempio per i metodi e per i processi utilizzati nella diagnosi, nel trattamento e nell'alleviamento della malattia secondo l'intento del progetto).

Gli obiettivi di tale tecnica sono:

- dare una descrizione globale del dispositivo medico e dire qual è la sua destinazione d'uso;
- revisionare ogni aspetto della destinazione d'uso, secondo quanto era stato progettato, per trovare quali possono essere le deviazioni dalle normali condizioni di utilizzo;
- identificare le conseguenze di tali deviazioni e decidere se queste possono comportare dei rischi o problemi che limitano l'operabilità del dispositivo.

#### **2.2.5 HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point)**

Consiste in un approccio sistematico per identificare, valutare e controllare i rischi. È una tecnica utilizzata per controllare e monitorare le cause iniziali dei pericoli che hanno origine nel processo di fabbricazione.

HACCP si basa su sette principi:

1. condurre un'analisi dei rischi e identificare le misure di prevenzione
2. determinare i critical control point (CCPs)
3. stabilire quali sono i limiti delle criticità per il corretto funzionamento
4. monitorare ogni CCP
5. stabilire le azioni correttive
6. stabilire le procedure di verifica
7. stabilire il mantenimento di registri e le procedure di documentazione.

Ogni prodotto ha dei rischi in relazione alla propria destinazione d'uso. Le cause delle situazioni pericolose hanno origine nei differenti stadi di vita del dispositivo, come la progettazione, la produzione, l'utilizzo e lo smaltimento. HACCP conduce un monitoraggio continuo dei rischi identificati, e il fabbricante deve stabilire un processo che documenti metodicamente l'analisi dei rischi per dimostrare l'efficacia delle misure di controllo.



# Capitolo 3

## IEC 60601-1

Ad oggi le norme per le apparecchiature elettromedicali di molti Paesi si basano sulla terza edizione dell'IEC 60601-1: *'Medical Electrical Equipment - Part 1: General Requirements for Safety and Essential Performance'*, che rappresenta la revisione più importante nella famiglia degli standard per la sicurezza delle apparecchiature elettromedicali.

In questo capitolo si approfondirà questa normativa, che è il documento fondamentale che affronta molti dei rischi associati ai dispositivi medici che richiedano energia elettrica, sia essa fornita da rete di alimentazione o da accumulatori; ad essa fanno riferimento anche la compatibilità elettromagnetica, le radiazioni e la sicurezza del software. [28]

Pubblicata per la prima volta nel 1977, IEC 60601-1 è diventata la bibbia per la sicurezza dei dispositivi elettromedicali e lo standard progenitore di oltre 60 standard specifici per i dispositivi, che spaziano dagli elettrocardiografi ad uso diagnostico agli acceleratori di elettroni usati in radioterapia. Questi ultimi standard, che sono classificati come collaterali e particolari, cercano quindi di indirizzarsi ai singoli aspetti di una specifica applicazione.

Gli *standard collaterali*, identificati come: *60601-1-X*, vengono chiamati anche standard orizzontali poiché aggiungono ad una classe di apparecchiature elettromedicali delle considerazioni addizionali, al di fuori dello standard di base. A partire dalla data della loro pubblicazione gli standard collaterali diventano parte della normativa e, qualora necessario, devono essere applicati congiuntamente

ad essa. Essi rappresentano quindi un modo per aggiungere ulteriori requisiti alla IEC 60601-1.

I due standard collaterali che vengono maggiormente presi in considerazione sono IEC 60601-1-8 per quanto riguarda i tipi di allarmi richiesti nelle apparecchiature, IEC 60601-1-6 per quanto riguarda la usability ed IEC 60601-1-2 per la compatibilità elettromagnetica.

Gli *standard particolari* sono invece identificati da *60601-2-X* e sono anche chiamati standard verticali perché aggiungono requisiti dettagliati per i dispositivi medici specifici. Gli standard particolari possono modificare, rimpiazzare o cancellare i requisiti contenuti nello standard generale a seconda del particolare tipo di dispositivo sotto esame; possono inoltre aggiungere ulteriori requisiti inerenti la sicurezza ed i requisiti essenziali del particolare dispositivo.

È importante sottolineare che, nella loro applicazione, gli standard particolari hanno priorità rispetto a quelli collaterali. [29, 30]

### 3.1 Definizione di Apparecchiatura Elettromedicale

La terza edizione dello standard da questa definizione di apparecchiatura elettromedicale:

È definita apparecchiatura elettromedicale un'apparecchiatura utilizzata per diagnosticare, trattare, monitorare un paziente o per compensare o alleviare il disagio per infortunio o disabilità attraverso un contatto fisico ed elettrico con il paziente e/o trasferendo energia dal/al paziente.

Le parti dell'attrezzatura che entrano in contatto con il paziente o quelle che il paziente può toccare sono chiamate parti applicate.

Un paziente è un qualsiasi essere vivente, animale o umano, che deve subire un trattamento medico/dentale o che è sotto controllo medico.

Lo standard prevede tutt'al più una connessione agli approvvigionamenti principali per ogni pezzo dell'attrezzatura sotto controllo. [31, 32]

Ci sono due importanti aspetti da considerare, che hanno portato alla definizione attuale:

- Il primo è stato la *rimozione dalla definizione di apparecchiatura elettromedicale della frase 'sotto supervisione medica'*.

Questa modifica terminò il dibattito se un'apparecchiatura che soddisfaceva tutte le caratteristiche di un'apparecchiatura elettromedicale, ma non veniva dichiarata di essere utilizzata sotto supervisione di un esperto qualificato, rientrava nello scopo della IEC 60601-1. Il defibrillatore esterno automatico, ora così comune negli aeroporti ed in altri spazi pubblici ne è un buon esempio.

- Il secondo è stato quello di *aggiungere alla definizione di apparecchiatura elettromedicale: 'o per compensare o alleviare il disagio per infortunio o disabilità'*.

Storicamente la definizione di apparecchiatura elettromedicale si limitava a coprire quei dispositivi che il fabbricante dichiarava di utilizzare per 'diagnosticare, trattare, monitorare un paziente'. Una stretta interpretazione di questa definizione aveva però come conseguenza l'esclusione di alcune attrezzature di manipolazione e di supporto al paziente. Fino alla seconda edizione dell'IEC 60601-1 questo tipo di attrezzatura non era coperta dallo standard, trattandosi di aiuto ai disabili. Nella comunità molti capirono che escludere questi dispositivi lasciava un grande vuoto normativo.

Per i dispositivi di diagnostica in vitro che non rientrano nella definizione di apparecchiatura elettromedicale e per le parti impiantabili dei dispositivi medici impiantabili attivi tale standard invece non è applicabile. I primi rientrano nell'IEC 61010, i secondi invece sono coperti dall'ISO 14708-1. [30]

## 3.2 Struttura di IEC 60601-1

La terza edizione è strutturata nella maniera seguente:

La clausola 3: contiene le definizioni.

La clausola 4: si occupa dei requisiti generali.

La clausola 5: individua i requisiti dei test a cui devono essere sottoposte le apparecchiature elettromedicali.

La clausola 6: contiene i requisiti relativi alla classificazione;

La clausola 7: include i requisiti per le informazioni da fornire all'utente, come l'etichettatura, le istruzioni per l'uso, e le descrizioni tecniche o manuali di servizio.

La clausola 8: si indirizza ai rischi di natura elettrica.

La clausola 9: si indirizza ai rischi meccanici.

La clausola 10: riguarda le questioni relative agli effetti fisiologici dovuti alle radiazioni.

La clausola 11: individua i pericoli legati al calore e al fuoco.

La clausola 12: si indirizza all'accuratezza dei controlli e dei possibili output pericolosi.

La clausola 13: contiene le possibili condizioni di errore che devono essere affrontate.

La clausola 14: incorpora i requisiti relativi ai sistemi elettromedicali programmabili (precedentemente contenuti nello standard collaterale 60601-1-4).

La clausola 15: definisce i requisiti generali per la costruzione delle apparecchiature.

La clausola 16: riprende il contenuto dello standard collaterale 60601-1-1 per quanto riguarda i sistemi.

La clausola 17: contiene i riferimenti alla norma collaterale 60601-1-2 per la compatibilità elettromagnetica. [29]

I principali cambiamenti apportati dalla terza edizione sono contenuti nelle clausole:

- 4 - Requisiti generali

- 8 - Sicurezza elettrica
- 9, 15 - Sicurezza meccanica
- 11 - Sicurezza dal calore e dal fuoco

#### **4 - Requisiti generali**

In questa clausola viene specificatamente richiesto di applicare al dispositivo un processo di gestione del rischio, in conformità con ISO 14971, per determinare se ci siano ulteriori pericoli non presi in considerazione dalla normativa, specialmente quelli che vanno ad influenzare i requisiti essenziali.

La clausola 4 richiede inoltre di stabilire la durata della vita prevista del dispositivo e di valutare quali siano le parti del dispositivo che possono andare a contatto col paziente.

Tale clausola fornisce infine una chiara descrizione di come gli enti di certificazione debbano decidere se sia stato applicato al dispositivo sotto esame un adeguato processo di gestione del rischio.

#### **8 - Sicurezza elettrica**

Già dalla seconda edizione dello standard era prevista la protezione delle persone dalle scosse elettriche tramite l'isolamento delle tensioni pericolose, che veniva realizzato con uno o più strati di materiale isolante. Nell'ultima edizione è stata introdotta una distinzione nelle misure di protezione da adottare: a seconda che la persona da proteggere sia l'operatore A.1, il paziente o entrambe.

#### **9, 15 - Sicurezza meccanica**

Nella seconda edizione i requisiti meccanici erano generici e si indirizzavano:

- alla resistenza dell'attrezzatura qualora dovesse sorreggere il paziente,
- alle parti dell'attrezzatura sufficientemente pesanti da creare un pericolo in caso di caduta,
- ad un eventuale guasto dello chassis A.1 che potesse creare pericoli, come tagli o abrasioni in caso di spigoli vivi.

## 11 - Sicurezza dal calore e dal fuoco

La terza edizione tratta sia i requisiti riguardanti la temperatura dei componenti e delle superfici che possono essere toccate dall'operatore o dall'utente, sia quelli riguardanti i materiali infiammabili utilizzati. La novità più importante in questo caso riguarda le massime temperature consentite, che variano in dipendenza sia dalle proprietà termiche del materiale utilizzato, sia dalla durata del contatto. La determinazione della durata del contatto dev'essere inserita nel fascicolo di gestione del rischio. [33]

### 3.3 Requisiti generali

Il concetto cardine dello standard è che l'attrezzatura medica non deve causare rischi di sicurezza in condizioni normali o in condizioni di guasto singolo A.1 durante il trasporto, l'immagazzinamento o mentre opera in accordo con le istruzioni del fabbricante. La definizione di cosa costituisce 'rischio per la sicurezza' è larga. Lo standard afferma che un rischio per la sicurezza può essere qualsiasi cosa che ha un 'potenziale effetto dannoso sull'operatore o sul paziente'. [31]

A questo scopo nel processo di approvazione di un dispositivo, oltre a considerare la sicurezza di base A.1, il nuovo standard introduce dei nuovi concetti riguardo l'analisi del rischio:

1. il primo e più importante è l'inclusione della gestione dei rischi in conformità con ISO 14971,
2. un secondo importante concetto è quello dei requisiti essenziali, che va ad associarsi a quello della sicurezza base .

#### 3.3.1 Il programma di gestione dei rischi

Il programma di gestione dei rischi della terza edizione dell'IEC 60601 richiede ai fabbricanti di stabilire un sistema di gestione dei rischi in conformità con ISO 14971, che fu sviluppato in comune con lo standard in questione. Per questo motivo i due standard sono strettamente legati nel definire le procedure e i requisiti dei dispositivi medici.

IEC 60601-1 fa infatti continui riferimenti ad ISO 14971 nel determinare l'accettabilità del rischio: il fabbricante deve stimare il rischio del dispositivo e agire di conseguenza, a seconda di come compare lo stesso nei livelli predefiniti di accettabilità.

Infatti per assolvere i requisiti della terza edizione dell'IEC 60601-1, i produttori devono fornire prova che:

- sia stato applicato un processo di gestione del rischio al dispositivo, in conformità con ISO 14971;
- il fabbricante abbia stabilito quali siano i livelli di rischio accettabili e che tutti i rischi residui (non solo quelli trattati dall'IEC 60601-1) siano stati ridotti ad un livello accettabile;
- tutte le analisi e i dati facenti parte dei requisiti della IEC 60601-1 siano stati inseriti nel fascicolo di gestione del rischio.

Quindi, qualora la terza edizione richieda l'utilizzo di un processo di gestione del rischio, le organizzazioni di certificazione devono solamente assicurare che siano state effettuate le analisi richieste e che i dati richiesti siano stati salvati nel fascicolo di gestione del rischio. Tali enti quindi devono attenersi a confermare che i livelli di rischio accettabili sono stati stabiliti secondo la normativa, senza poter esprimere giudizi circa la qualità dei risultati ottenuti dall'applicazione della gestione del rischio.

Step 1: Risk analysis
Step 2: Risk evaluation
Step 3: Risk control
Step 4: Overall residual risk
Step 5: Risk-management report
Step 6: Post-production information

Figura 3.1: Passi fondamentali del processo di gestione del rischio [34].

I passi fondamentali del processo di gestione del rischio sono riassunti nella tabella di figura 3.1

La terza edizione contiene ancora test oggettivi e criteri di promozione / bocciatura, tuttavia permette ai fabbricanti di cucire su misura i requisiti dell'IEC 60601-1 ai bisogni del dispositivo (e al suo uso dichiarato) piuttosto che aggiustare il progetto del dispositivo ai requisiti dello standard. Il costo di questa ritrovata libertà di azione è appunto che, per sostenere la conformità con la terza edizione, un fabbricante deve stabilire un sistema di gestione dei rischi in conformità con ISO 14971. Come già notato, tale sistema di gestione dei rischi deve indirizzarsi all'intero ciclo di vita del dispositivo, non solo al progetto, permettendo un feedback sulla sua sicurezza. In più, questo processo di gestione del rischio dev'essere documentato e il fabbricante deve stabilire i rischi accettabili per il dispositivo basandosi su regolamentazioni standard, prodotti innovativi e su altri fattori rilevanti. Così, applicare un processo di gestione del rischio permette al fabbricante di essere all'avanguardia sui cambiamenti tecnologici, provvedendo a dispositivi sempre più sicuri. [10]

Per la sua importanza, ISO 14971 non può essere inclusa nello standard IEC 60601 e viene ampiamente trattata nel secondo capitolo.

### 3.3.2 Requisiti essenziali

I requisiti essenziali per la sicurezza identificano le caratteristiche di base, inerenti al funzionamento del dispositivo, che possono direttamente influenzare la salute dell'operatore, del paziente o di altre eventuali persone. [28, 33]

IEC 60601-1 è uno standard che, inizialmente centrato sulla sola sicurezza di base, ha saputo evolversi in uno standard che tiene conto sia di quest'ultima, sia dei requisiti essenziali. [10]

Molti dispositivi elettromedicali infatti sono o di supporto o di sostentamento alla vita ed un guasto nel funzionamento di tali dispositivi può comportare un rischio molto significativo per il paziente, rispetto ai pericoli associati a fuoco, scosse elettriche o problemi di tipo meccanico. Per questo motivo, le caratteristiche dei requisiti essenziali avevano già cominciato ad essere largamente trattate negli standard particolari delle precedenti edizioni dell'IEC 60601, tanto che ad oggi tali norme fanno parte dello standard generale IEC 60601-1, il cui titolo si è evoluto da 'norme per la sicurezza' a 'norme per la sicurezza ed i requisiti-



ti essenziali' [13]; nella clausola 4.3 della IEC 60601-1 in particolare si richiede al fabbricante di individuare i requisiti essenziali mediante l'applicazione della gestione del rischio.

Per determinare quali requisiti di un dispositivo sono essenziali, è prima necessario elencare tutte le caratteristiche di funzionamento del dispositivo che sono ritenute potenziali fonti di danno. Per ciascuno di questi aspetti, il fabbricante deve determinare quando, dato uno specificato livello di performance, il funzionamento al di sopra o al di sotto di tale livello si traduce in un danno. I livelli di performance a cui si verifica il danno stabiliscono l'intervallo di funzionamento che costituisce i *requisiti essenziali*. Se la variazione di una data caratteristica di rendimento non causa lesioni, allora tale caratteristica non viene considerata come prestazione essenziale. Alcuni tipi di dispositivi medici potrebbero non avere requisiti essenziali.

Ad esempio, una coperta termica è usata per trattare l'ipotermia. I requisiti essenziali per questo prodotto potrebbero essere stabiliti seguendo un procedimento di questo tipo: è stato studiato che un aumento non intenzionale della temperatura al di sopra del livello di riferimento (set point) di oltre il 10% può avere un effetto dannoso (ad esempio bruciature). Un'ulteriore analisi indica che una riduzione non intenzionale della temperatura della coperta di oltre il 30% comporta invece lesioni al paziente. Questo perché nel trattamento di ipotermia, è fondamentale il ritorno della temperatura interna del paziente ad un livello accettabile il più velocemente possibile. È inoltre improbabile che i medici riescano immediatamente a rilevare il guasto nel funzionamento della coperta. Pertanto, l'analisi teorica suggerisce che l'operatività della coperta abbia requisiti essenziali compresi tra il 10% e il -30% del set point. (Si prega di notare che tutti i numeri sono solo a scopo illustrativo e non rispecchiano i parametri del mondo reale.) Tutte le informazioni che giustifichino tale conclusione, compresi i dati di test, la ricerca clinica e la letteratura scientifica, devono essere inseriti nel fascicolo di gestione del rischio.

Si tiene presente che la mancata presentazione della determinazione dei requisiti essenziali fornisce per definizione il risultato di rischio inaccettabile per il dispositivo. E perché il rischio risulti accettabile, il costruttore deve mantenere

i requisiti essenziali sia durante il normale funzionamento sia durante il guasto di una componente del dispositivo. Ciò significa che la coperta deve mantenere la temperatura impostata (tra 10% e -30%), anche se un componente non funziona. In questo modo, mantenere le requisiti essenziali diventa un compito significativo.

La valutazione iniziale sulla coperta ha stabilito che gli aumenti indesiderati di temperatura superiori al 10% possono causare danni ai tessuti, ma non è stato considerato un fattore come il *tempo*. Ai fini di questo esempio, si supponga che (nel caso peggiore) un aumento del 10% al di sopra del set point possa essere sopportato per un periodo di 1 minuto prima che si verifichi l'ustione. Si supponga inoltre che il funzionamento del 30% al di sotto della temperatura impostata possa essere sopportata senza danno per un massimo di 10 minuti.

A questo punto il sistema potrebbe comprendere un *dispositivo di protezione*, che interrompa l'erogazione di energia al circuito di riscaldamento in 45 secondi dal superamento della temperatura impostata e dovrebbe essere in grado di prevenire i danni causati da surriscaldamento. Inoltre, una volta che il dispositivo di protezione è messo in funzione, l'operatore deve essere informato dell'interruzione del riscaldamento della coperta in modo da poter provvedere prima che insorga un eventuale infortunio (ad esempio potrebbe sostituire la coperta). Tale segnalazione potrebbe essere considerata un *allarme tecnico*.

Poiché questo allarme tecnico è studiato per evitare la condizione di ipotermia, può essere utilizzato anche per avvisare l'operatore di guasti nei circuiti o nel termostato di regolazione della temperatura che inducano l'interruzione del riscaldamento. Sulla base delle ipotesi di cui sopra, il circuito di protezione termica e il segnale di allarme tecnico sono misure per la riduzione a livelli accettabili del rischio associato al sotto-riscaldamento o al surriscaldamento del paziente. Inoltre, per mantenere la sicurezza in condizioni di guasto singolo, il dispositivo di protezione deve funzionare in modo affidabile e indipendente dal termostato e dai circuiti di regolazione della temperatura. Se gli stessi componenti che causano un errore di temperatura sono utilizzati anche per controllare le misure di protezione, l'attenuazione è ritenuta insufficiente.

La progettazione di un sistema di allarme che sia indipendente dal controllore

termico assicura che il segnale di allarme funzioni in modo affidabile quando si verifica un errore nel sistema di controllo della temperatura. Ma si può riconoscere ciò che il segnale di allarme sta cercando di dire agli operatori? Sanno quali azioni devono prendere? Hanno la presenza di spirito di prendere questa azione?

I requisiti essenziali della coperta sono quindi definiti da più termini:

1. le temperature, che devono essere mantenute entro il 10% e -30% del set point,
2. un segnale di allarme, che permette di adottare delle misure prima che si verifichino infortuni,
3. usability degli operatori.

### Allarmi

Lo standard collaterale IEC 60601-1-8 è lo standard per la sicurezza dei sistemi di allarme e fu pubblicato in risposta alla grande confusione creata dall'utilizzo degli allarmi nei dispositivi medici richiesti dagli standard particolari, spesso in conflitto tra loro. La norma permette ai fabbricanti di fornire segnali di allarme univoci e affronta anche le questioni connesse con gli allarmi dati da voci sintetiche e con altri nuovi tipi di allarmi, in aggiunta a quelli acustici e visivi tradizionali. Questo standard definisce il processo per la classificazione di diverse *condizioni di allarme* (fonte di danno potenziale che avvia il segnale di allarme), utilizzando un approccio simile a quello di analisi dei rischi. Ogni condizione di allarme, qualora si verificasse, viene valutata in base alla *gravità* ed alla *rapidità* con cui avviene il danno. Sulla base di questi criteri, ad ogni condizione di allarme ed al relativo segnale di allarme viene assegnata una *priorità*, che può essere alta, media o bassa ed un'arelativa descrizione.

Un sistema di allarme di base consiste in una segnalazione acustica a toni intermittenti. Il picco e la frequenza del tono aumentano a seconda della priorità assegnata all'allarme: tono basso e meno frequente per gli allarmi di bassa priorità, tono alto e più frequente per l'alta priorità.

La norma prevede inoltre i cosiddetti segnali di allarme intelligenti, cioè la priorità dell'allarme si intensifica con il tempo: se il danno associato a una con-

dizione di allarme è significativo, ma l'allarme suona ben prima che si possa verificare qualsiasi danno, allora potrebbe cominciare con priorità bassa o media. Quando invece il tempo di reagire diminuisce, la priorità del segnale di allarme aumenta automaticamente.

## Usability

Usability è la caratteristica che stabilisce l'efficacia, l'efficienza e la soddisfazione dell'operatore nel capire l'utilizzo di un dispositivo. L'FDA e molti altri organismi di regolamentazione di tutto il mondo hanno riconosciuto che le lesioni causate da molte apparecchiature medicali nascono dalla confusione degli utenti. Per questo motivo è stato creato lo standard collaterale IEC 60601-1-6, che si riferisce ai possibili errori umani nell'uso del dispositivo. Lo standard stabilisce i requisiti di base per sviluppare le interfacce con gli utenti in fase di progettazione, e chiarisce il significato di 'uso improprio prevedibile', definito come 'qualsiasi cosa possano fare gli utenti basandosi su valutazioni influenzate da fattori umani, o qualsiasi cosa abbiano fatto basandosi sulla storia di dispositivi simili'.

Ad esempio si può prevedere che un ventilatore artificiale progettato per adulti possa essere utilizzato in pazienti in età pediatrica, qualora non ci fossero altri respiratori disponibili.

Secondo 60601-1-6 però, l'abuso delle attrezzature da parte dell'utente non è responsabilità del produttore. Un possibile abuso può essere, ad esempio, la disconnessione volontaria del dispositivo dal sistema di allarme oppure l'utilizzo del dispositivo dopo che sia stata segnalata la necessità di effettuare una ritaratura. [29]

*Usability Engineering* è quindi il processo che contribuisce a garantire che le interazioni tra l'operatore e le attrezzature avvengano in modo sicuro e secondo quanto previsto nella destinazione d'uso.

IEC 60601-1-6, come la maggior parte degli standard della serie, dice di iniziare tale processo con l'analisi del rischio. Tutti i rischi connessi con le interazioni tra le attrezzature (comprese l'etichettatura e i documenti di accompagnamento) e gli operatori devono essere valutati, includendo i casi in cui le azioni non intenzionali da parte dell'operatore (ad esempio, la selezione di un controllo o

un'impostazione non corretti) possono causare danni, e i casi in cui le informazioni fornite dalle apparecchiature (come informazioni poco chiare o fuorvianti visualizzate dall'attrezzatura, o contenute nell'etichettatura o nelle istruzioni per l'uso) fanno sì che l'operatore compia azioni inopportune e pericolose. Per ogni pericolo associato all'interfaccia uomo-macchina, il fabbricante deve individuare i requisiti che siano in grado di mantenere i rischi ad un livello accettabile sin dalla progettazione.

Studiare come gli operatori interagiscono con le apparecchiature durante l'uso reale o in quello simulato consente di verificare se le specifiche dell'usability riducano adeguatamente il rischio. Nel pianificare la convalida di usability, è necessario anzitutto determinare quante persone devono partecipare allo studio (dimensione del campione), quali scenari (simulazioni di condizioni di vita reale) saranno utilizzati, e quali risultati sono considerati accettabili. Nella maggioranza dei casi per queste attività si possono sfruttare gli studi analoghi effettuati nell'ambito delle attività di marketing (in cui i clienti sono invitati a interagire con il dispositivo per determinare se esso soddisfi le loro aspettative).

Ad esempio, gli studi sull'usability possono indirizzarsi a verificare se gli operatori sono in grado di discernere il significato dell'allarme in un ambiente in cui altre apparecchiature possono simultaneamente generare altri segnali di allarme. Gli studi su dispositivi simili a quello che si sta progettando possono anche aiutare a chiarire la differenza tra *uso improprio prevedibile* e *abuso* dell'attrezzatura: si può dire che se l'errore è effettuato da un certo numero di persone allora si ricade nel primo caso, altrimenti se l'errore è isolato si ricade nel secondo caso.

Durante gli studi sull'usability un ingegnere dovrebbe riconoscere facilmente che le icone in figura 3.2(a) rappresentano rispettivamente l'alimentazione AC e DC. Tuttavia se l'utilizzatore non è un tecnico probabilmente non capirà il significato dei due simboli. In tal caso le icone di figura 3.2(b) rappresentano una migliore alternativa come simbolo. Lo standard non dà una specifica guida sulle icone tuttavia ne suggerisce l'utilizzo nel regolare, silenziare o disabilitare gli allarmi. [36, 35]

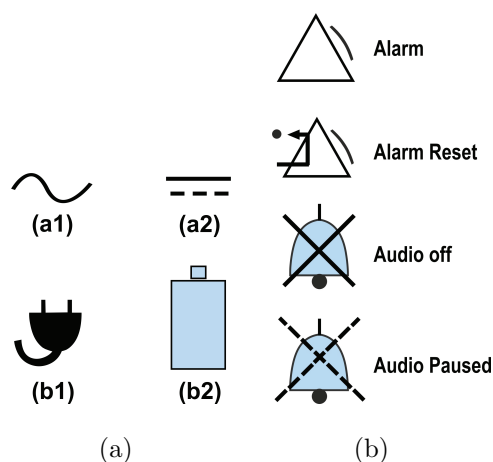


Figura 3.2: Esempi di icone nell'IEC 60601-1-8 [35].

## 3.4 Sicurezza elettrica

Il rischio più rilevante nel caso delle apparecchiature elettromedicali è la scarica elettrica, in quanto ci può essere un contatto deliberato tra le parti in tensione ed il paziente e/o l'utilizzatore. Ci si deve quindi preoccupare della tensione che può entrare in contatto con il paziente/operatore e dell'ammontare della corrente di dispersione che può passare attraverso il loro corpo.

Per quanto riguarda la sicurezza di base, dal punto di vista elettrico verrà preso in considerazione l'*isolamento di base*, cioè l'isolamento applicato alle parti elettricamente attive, o meglio alle *parti applicate*, per fornire protezione dallo shock elettrico. I *mezzi di protezione* isoleranno elettricamente dalle *correnti di dispersione*, a loro volta misurate tramite i test sulla sicurezza elettrica. A.1

### 3.4.1 Parti Applicate

La terza edizione richiede che tutte le parti del dispositivo che possono entrare in contatto con il paziente vadano valutate come parti applicate, considerando come tali sia le parti del dispositivo che vanno a contatto col paziente durante il normale utilizzo A.1 del dispositivo stesso, sia quelle che potrebbero andare a contatto col paziente in maniera accidentale o indiretta. In figura 3.3 vi è un esempio di come individuare le parti applicate di un elettrocardiografo (ECG), comprendente monitor, cavi, derivazioni ed elettrodi:

- le parti applicate in senso stretto sono gli elettrodi (che rappresentano le vere e proprie connessioni col paziente) e le derivazioni, cioè le parti che entrano fisicamente in contatto col paziente durante il normale utilizzo dell'ECG
- l'applicazione della gestione del rischio può identificare altre parti, come i cavi di connessione al paziente, che devono essere comunque trattate come parti applicate in quanto è probabile che vadano a contatto col paziente.

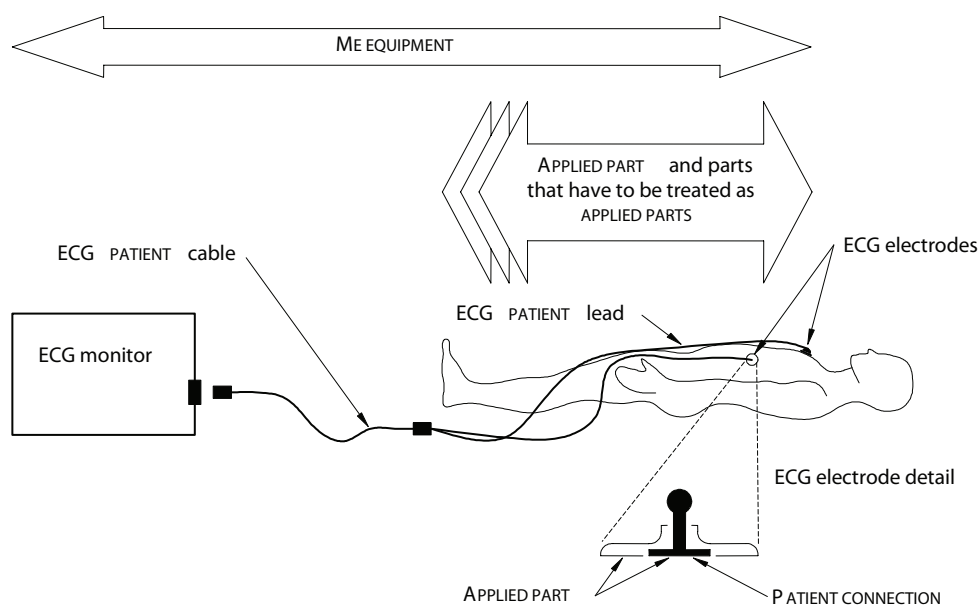


Figura 3.3: Identificazione delle parti applicate in un ECG [37].

Le parti applicate possono essere fondamentalmente di due tipi: B oppure F (BF o CF):

- B si riferisce al fatto che le parti applicate in questione sono collegate a massa e sono di tipo non-cardiaco <sup>1</sup>Sono particolarmente adatte alla protezione da shock elettrico per le correnti di dispersione attraverso il paziente e per le correnti di dispersione ausiliarie attraverso il paziente, di seguito trattate.
- F si richiama al fatto che il riferimento sia flottante. In questo caso la parte applicata non è riferita a massa ma bensì isolata, in modo che nessuna corrente ,superiore a quella ammissibile in condizioni di singolo guasto, possa

<sup>1</sup>Cardiaco si riferisce al fatto che può entrare in contatto diretto col cuore del paziente.

scorrere da una fonte di tensione esterna, attraverso la parte in questione, fino al paziente. Le parti applicate di tipo F si distinguono in BF, se sono non cardiache, e in CF se invece sono cardiache. I simboli per distinguere le parti applicate sono in figura 3.4

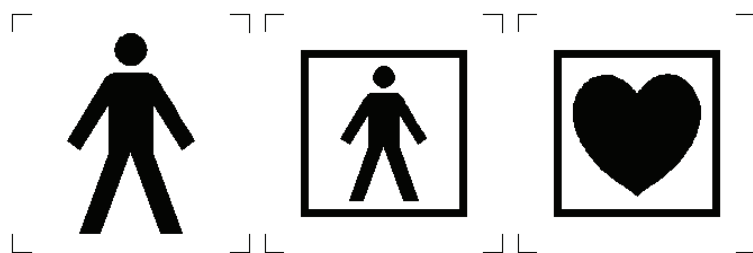


Figura 3.4: Simboli per distinguere le parti applicate. In ordine sono: B, BF, CF [37].

In accordo con la terza edizione, sarà il fabbricante a stabilire quali siano le parti applicate del dispositivo. [38]

### 3.4.2 Mezzi di protezione

I mezzi di protezione descrivono come effettuare l'isolamento della circuiteria carica elettricamente che può entrare in contatto con un utilizzatore, ed il nuovo standard introduce il concetto di livelli di protezione molteplici, a seconda che le parti in questione entrino in contatto con il paziente oppure con l'operatore. I mezzi di protezione includono:

- materiali isolanti
- air clearances: percorso più breve in aria tra due parti conduttrici
- creepage distances: distanza più breve lungo la superficie del materiale isolante tra due parti conduttrici
- impedenze
- connessioni alla messa a terra



New classifications	Third Edition IEC 60601-1
One MOOP Basic, or one layer of insulation (at 240 Vac)	Test voltage: 1500 Vac, Creepage: 2.5 mm
Two MOOP Double, or two layers of insulation (at 240 Vac)	Test voltage: 3000 Vac, Creepage: 5 mm
One MOPP Basic, or one layer of insulation (at 240 Vac)	Test voltage: 1500 Vac, Creepage: 4 mm
Two MOPP Double, or two layers of insulation (at 240 Vac)	Test voltage: 4000 Vac, Creepage: 8 mm

Figura 3.5: Esempi numerici a cui riferirsi per i MOOP e per i MOPP [34].

Il significato di protezione è infatti separato in due categorie: mezzi di protezione per l'operatore (MOOP) e mezzi di protezione del paziente (MOPP). La classificazione prevede una maggiore protezione per il paziente, che a causa della sua condizione può essere più vulnerabile dal dispositivo medico in uso. Per la protezione dell'operatore invece i requisiti sono meno rigidi e in molti casi si permette l'utilizzo di componenti ideati per la tecnologia dell'informazione (IT), come ad esempio alimentatori, trasformatori e personal computer. La classificazione dei MOOP e dei MOPP si può vedere nella tabella di figura 3.5.

Nell'edizione precedente infatti i livelli di sicurezza appropriati per il paziente dovevano essere applicati a tutto il dispositivo, indipendentemente dalle parti che potevano effettivamente andare a contatto col paziente. Questo significava che se era necessario un PC per far funzionare un dispositivo, allora anche quest'ultimo doveva essere progettato, fabbricato e testato in accordo con gli standard di sicurezza per le apparecchiature elettromedicali, facendone inevitabilmente accrescere il costo. Ora invece le limitazioni andranno applicate solamente alle parti che vanno in contatto col paziente, quindi nell'esempio del PC, se questo verrà utilizzato dall'operatore senza andare in contatto col paziente, verrà considerato un semplice PC per cui non saranno necessari ulteriori livelli di protezione.

Per determinare se utilizzare MOOP o MOPP il fattore discriminante è individuare quali siano le parti applicate, e per tali porzioni di strumentazione

applicare i limiti più stringenti dei MOPP. Si ricorda che, in accordo con la terza edizione, sarà il fabbricante a stabilire quali siano le parti applicate del dispositivo. [28, 33, 34].

### 3.4.3 Correnti di dispersione

La corrente di dispersione è una componente indesiderata che viene misurata per assicurare che l'isolamento elettrico sia in grado di provvedere ad un'adeguata protezione dagli shock elettrici.

Infatti dei qualsiasi conduttori posti ad un potenziale rispetto a massa, anche se isolati, avranno della corrente di dispersione che tende a scorrere tra i conduttori, oppure dai conduttori verso la messa a terra, a causa della non idealità dell'isolamento. Quindi se una persona tocca un dispositivo elettromedicale che sta funzionando, il cui isolamento è inadeguato, è possibile che parte della corrente di dispersione scorra anche attraverso il suo corpo. È stato stimato che solo se tale corrente è molto bassa (inferiore a 0.5mA) un adulto non è in grado di percepirla. I test per la misura delle correnti di dispersione rappresentano una delle prove più importanti per assicurare che un dispositivo elettromedicale sia sicuro e, durante tali test, le correnti di dispersione sono misurate sia in condizioni normali sia in condizioni di guasto singolo:

- in *condizioni normali* significa che il dispositivo è alimentato sia in condizione di pieno funzionamento sia in standby
- per *guasto singolo* invece si intende la condizione in cui un singolo mezzo di protezione è difettoso oppure presenta una condizione anormale. I livelli di corrente di dispersione accettabili dipendono dalla classificazione del particolare tipo di dispositivo e il principio base della protezione dagli shock elettrici è quello di avere almeno due livelli di protezione.

I dispositivi di *Classe I* sono quelli che hanno i cavi di alimentazione ad una fase più terra, ed il loro piantone di terra dev'essere collegato ad ogni parte metallica accessibile del dispositivo. Essi utilizzano un isolamento di base (Basic Insulation) in combinazione con la protezione di messa a terra (Protective Earth).

Esempi di guasto singolo nei dispositivi di Classe I, come quello di figura 3.6, possono essere l'interruzione del conduttore di messa a terra o l'interruzione del neutro a cui è collegato il dispositivo.

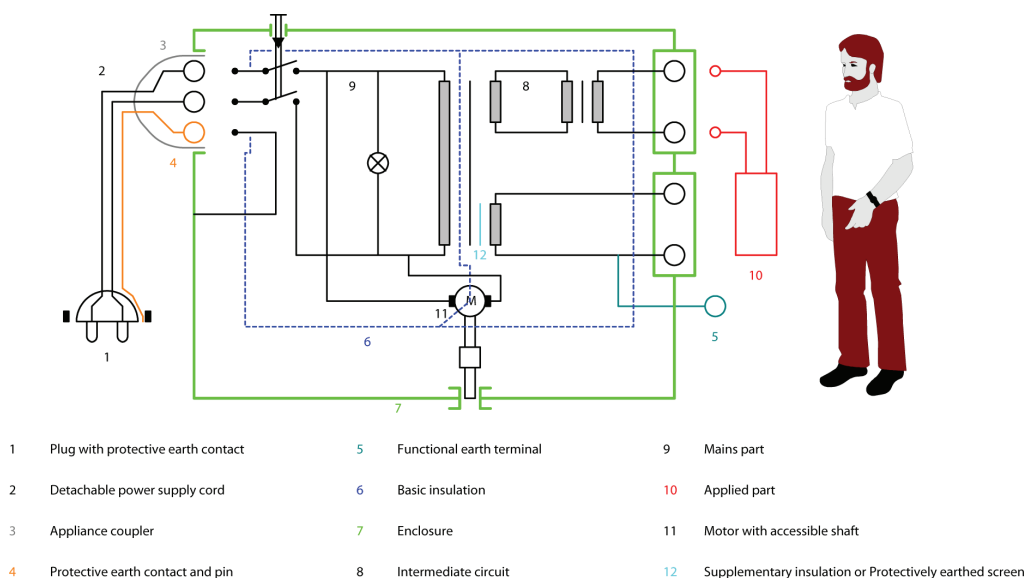


Figura 3.6: Esempio di dispositivo di Classe I [38].

I dispositivi di *Classe II* invece sono quelli aventi i cavi di alimentazione monofase, senza conduttore di messa a terra. Per questi dispositivi la protezione di base è rinforzata da un isolamento supplementare. Si dice quindi che tali dispositivi hanno un doppio isolamento e vengono indicati con il simbolo di figura 3.7.

Un esempio di dispositivo di Classe II si ha in figura 3.8.



Figura 3.7: Simbolo per il doppio isolamento. [38]

Nella terza edizione della 60601-1 è stata introdotta un'importante distinzione tra le correnti di dispersione dovute al *contatto* e quelle di dispersione verso *terra*. Le prime rappresentano le correnti di dispersione che possono fluire attraverso un paziente o un operatore a causa di un contatto con lo chassis o altre parti del

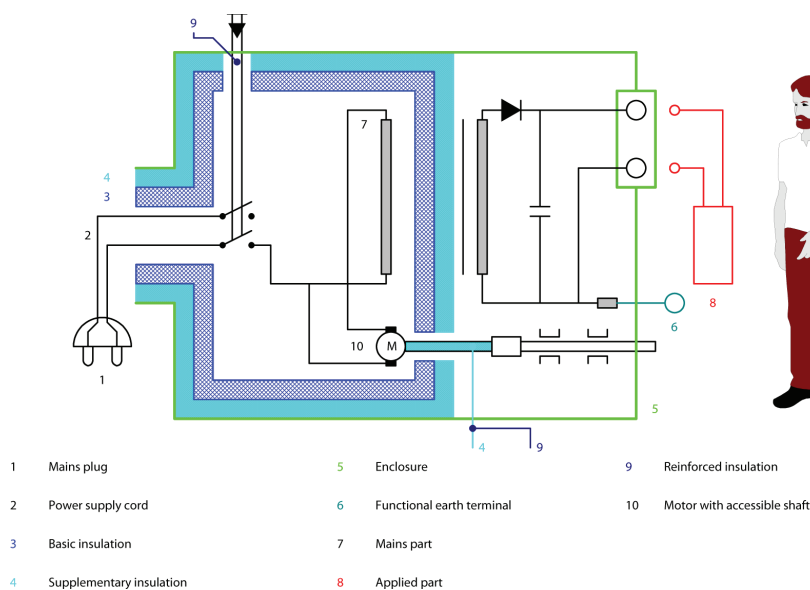


Figura 3.8: Esempio di dispositivo di Classe II [38].

dispositivo. I livelli della terza edizione IEC 60601-1 per tale corrente sono  $100\mu\text{A}$  in condizioni normali di utilizzo e  $500\mu\text{A}$  in condizioni di guasto singolo.

Le correnti di dispersione verso terra invece sono definite come le correnti che scorrono tra l'interno dell'attrezzatura e il sistema di distribuzione, e non sono quindi pericolose per l'operatore o per il paziente. Per questa ragione, nello standard IEC, le correnti di dispersione verso terra vengono limitate solo in relazione al fatto che esse non devono andare a danneggiare i dispositivi compromettendone il sistema di messa a terra o causando interruzioni dovute allo squilibrio di corrente negli interruttori. [39, 40, 38]

Leakage Test	Normal	Single Fault
Touch/Chassis (Enclosure)	$100\mu\text{A}$	$500\mu\text{A}$
Earth (permanently attached power cord)	5mA (Max Limit)	10mA (Max Limit)
Earth	0.5mA	1mA

Figura 3.9: Limiti di corrente in condizioni normali e di singolo guasto [38].

I limiti per queste correnti vengono posti a 5mA in condizioni normali e 10mA in condizioni di guasto singolo, come si può notare dalla tabella di figura 3.9 .

### 3.4.4 Prove di sicurezza elettrica

Per determinare se un dispositivo è elettricamente sicuro si conducono delle prove differenti, a seconda del tipo di cammino che può seguire la corrente presa in considerazione. [17, 40, 38, 41] Tali prove sono:

1. verifica dell'impianto di messa a terra,
2. rigidità dielettrica,
3. elevata resistenza,
4. corrente di dispersione.

Di seguito verrà riportata una descrizione di tali prove, ulteriori dettagli su come condurre le prove nei dispositivi elettromedicali, basandosi sulla terza edizione dell'IEC 60601-1, si possono trovare nella guida IEC/TR 62354 'Testing procedures of medical electrical equipment based on the third edition of IEC 60601-1'.

**Verifica dell'impianto di messa a terra** Si controlla che tutte le parti conduttive di un dispositivo esposte ad un contatto con l'utente siano connesse col sistema di messa a terra, facendo in modo che una persona che si avvicina e tocca un dispositivo elettromedicale non prenda una scossa. I due test per provare la sicurezza dell'impianto di messa a terra sono chiamati Ground Continuity (GC) e Ground Bond (GB). Il test GC verifica che ci sia continuità di connessione tra le parti conduttive esposte del dispositivo e la messa a terra del cavo di alimentazione tramite un segnale a bassa corrente, il test GB invece determina la solidità della messa a terra tramite un segnale ad elevata corrente. Un esempio è illustrato in figura 3.10.

**Rigidità dielettrica** La rigidità dielettrica di un materiale è il rapporto tra la tensione per la quale avviene la scarica all'interno del materiale e la distanza tra i due punti soggetti alla tensione applicata. La prova più comunemente utilizzata prende il nome di Dielectric Whitstand Test, durante la quale è applicata un'elevata tensione in AC o in DC, per determinare se avviene una scarica nel materiale di isolamento del dispositivo sotto esame. Il Dielectric Whitstand Test si può vedere in figura 3.11.

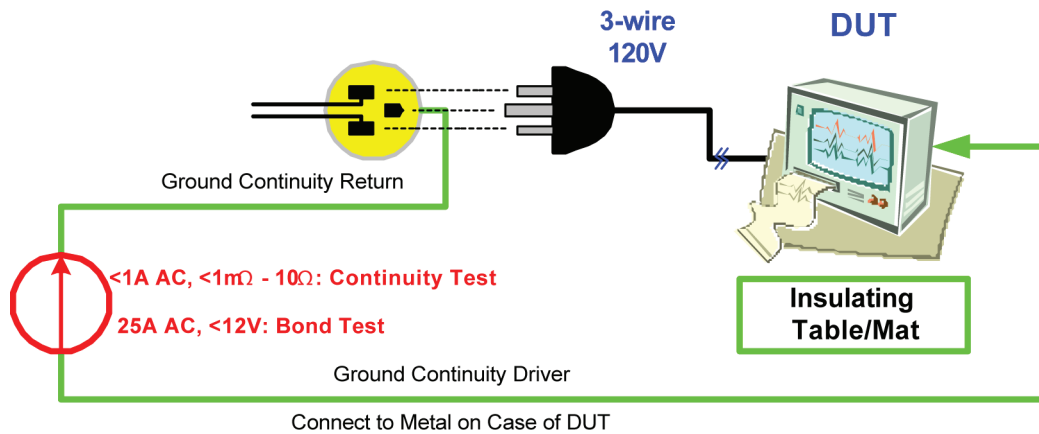


Figura 3.10: Verifica dell'impianto di messa a terra [40].

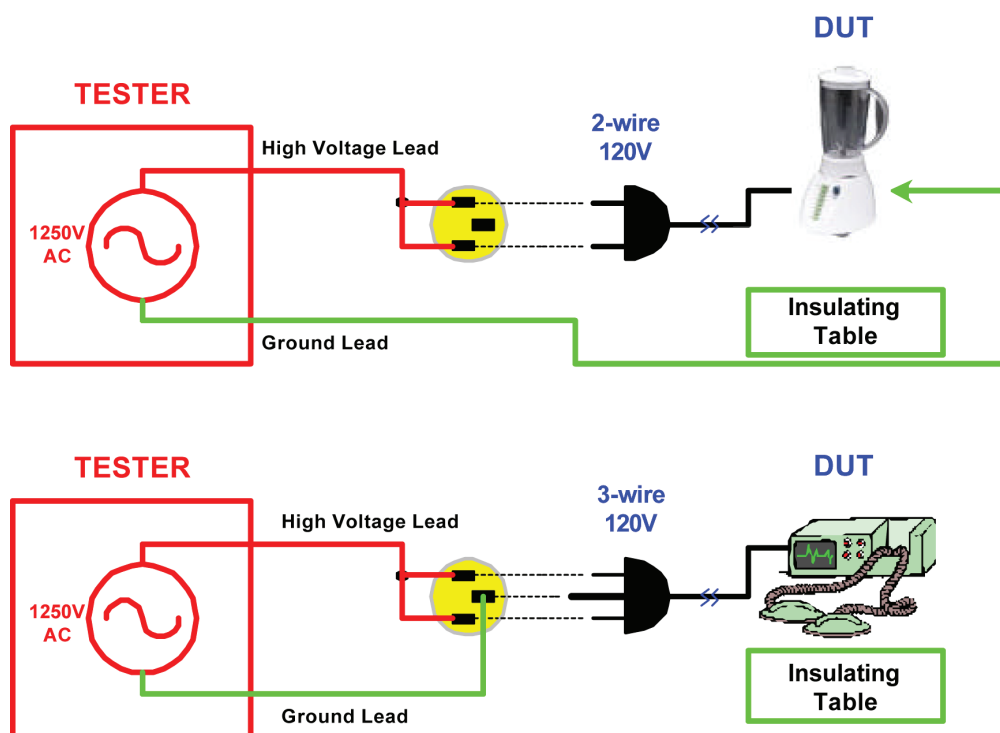


Figura 3.11: Dielectric Withstand Test per spine a due o tre terminali [40].

**Elevata resistenza** La prova di Insulation Resistance (IR) misura la totale resistenza tra due qualsiasi punti che vengano separati da materiale di isolamento elettrico. Lo scopo è quello di misurarne la capacità di isolamento sottoponendolo ad un'elevata tensione(DC). Le correnti misurate nel test

sono costituite da tre componenti:

1. assorbimento dielettrico, che si riferisce al fenomeno fisico, dovuto alla non idealità del materiale, per il quale l'isolamento trattiene parte della carica elettrica e la rilascia lentamente nel tempo;
2. corrente di carica, equivalente a quella di un condensatore, raggiunge un valore elevato appena viene applicata tensione all'isolatore e poi decade esponenzialmente a zero;
3. corrente di dispersione è quella che scorre attraverso il materiale d'isolamento in seguito alla carica iniziale del dispositivo, ed è equivalente al rapporto tra la tensione applicata e la resistenza d'isolamento del dispositivo sotto esame.

**Corrente di dispersione** La corrente di dispersione è il flusso di corrente residua misurato dopo aver applicato un'elevata tensione al dispositivo sotto esame. La prova da effettuare è il Line Leakage Current test, che misura la corrente di dispersione al 110% della massima tensione e frequenza nominali, attraverso un circuito che simula l'impedenza di un corpo umano. Un esempio si trova in figura 3.12.

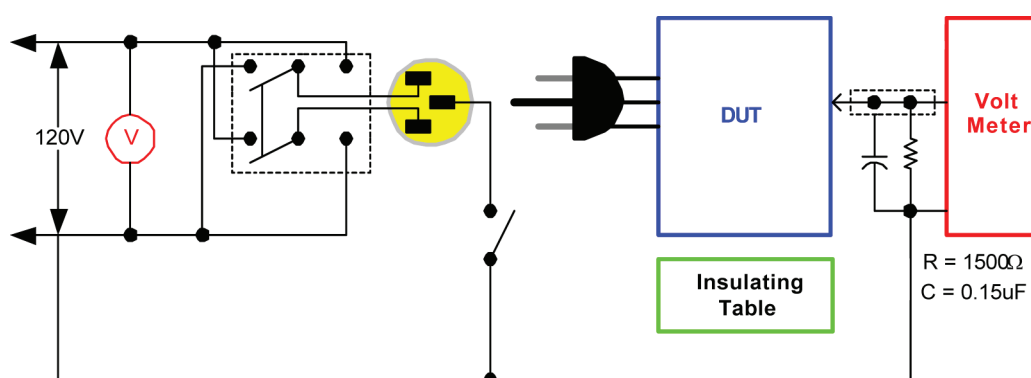


Figura 3.12: Line Leakage Current test [40].

Nella IEC 60601-1 sono presenti quattro tipi test, a seconda della tipologia del cammino che può effettuare la corrente di dispersione.

1. *Corrente di dispersione verso terra* è la corrente di dispersione totale di tutte le componenti con un sistema di messa a terra, misurata quando è aperta la connessione con la messa a terra. Si ha un esempio in figura 3.13.
2. *Corrente di dispersione dovuta al contatto* è la corrente di dispersione misurata connettendo il circuito che simula l'impedenza di un corpo umano con una qualsiasi parte esposta dello chassis; viene simulata quindi una persona che tocca parte dello chassis (ad esclusione delle parti applicate). La corrente misurata sarà quella che scorre tra lo chassis e la messa a terra, senza passare attraverso il piantone della messa a terra. Si ha un esempio in figura 3.14.
3. *Corrente di dispersione attraverso il paziente* è la corrente di dispersione che scorre attraverso il paziente e viene misurata:
  - tra ogni parte applicata e il riferimento di terra,
  - tra il paziente ed una parte applicata di tipo F, causata da una tensione creatasi inaspettatamente nel corpo del paziente da una fonte esterna.

Si ha un esempio nelle figure 3.15 e 3.16.

4. *Corrente di dispersione ausiliaria attraverso il paziente* è la corrente che, durante il normale utilizzo, scorre all'interno del corpo del paziente tra le parti applicate e non è destinata a produrre alcun effetto fisiologico. Si ha un esempio in figura 3.17.

Vengono inoltre riportate le figure illustrative della IEC 60601-1, che mostrano gli schemi elettrici equivalenti per la misura delle correnti di dispersione descritte. L'indice con i riferimenti delle figure è riportato in figura 3.18.



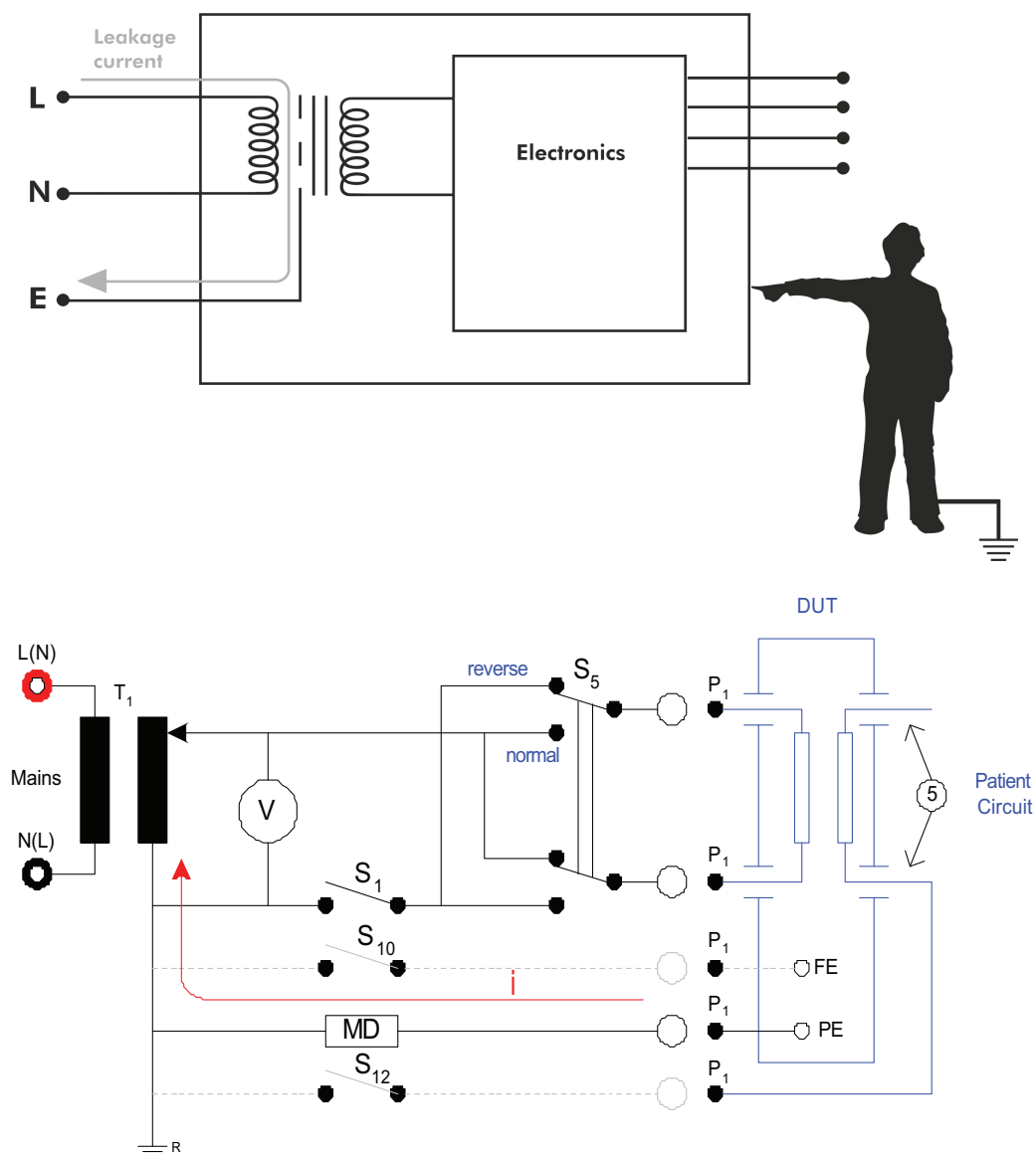


Figura 3.13: Corrente di dispersione verso terra per un dispositivo di Classe I ed il relativo test per effettuare la misurazione [42, 41].



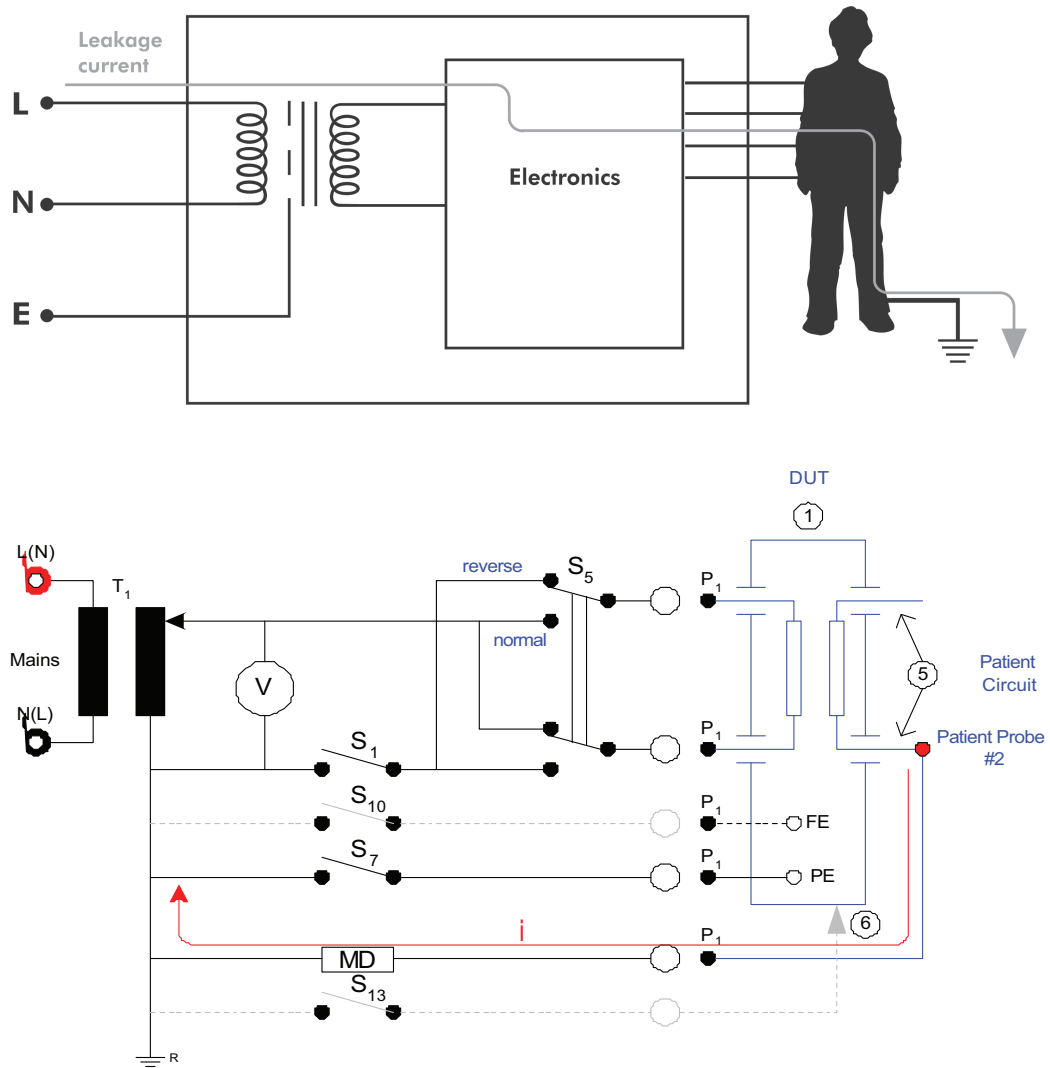


Figura 3.15: Corrente di dispersione tra ogni parte applicata e il riferimento di terra, ed il relativo test per effettuare la misurazione [42, 41].

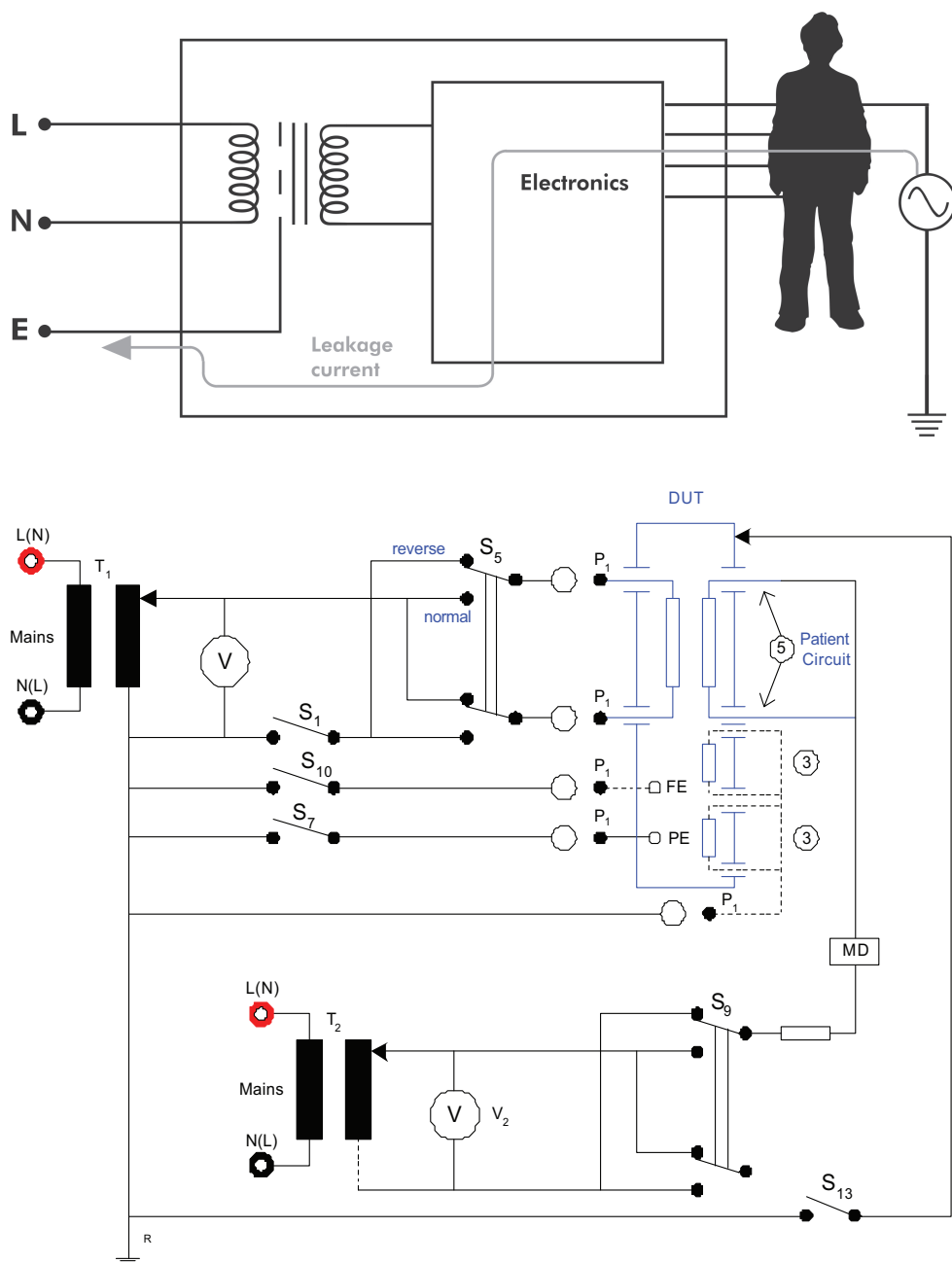


Figura 3.16: Corrente di dispersione tra il paziente ed una parte applicata di tipo F, ed il relativo test per effettuare la misurazione [42, 41].

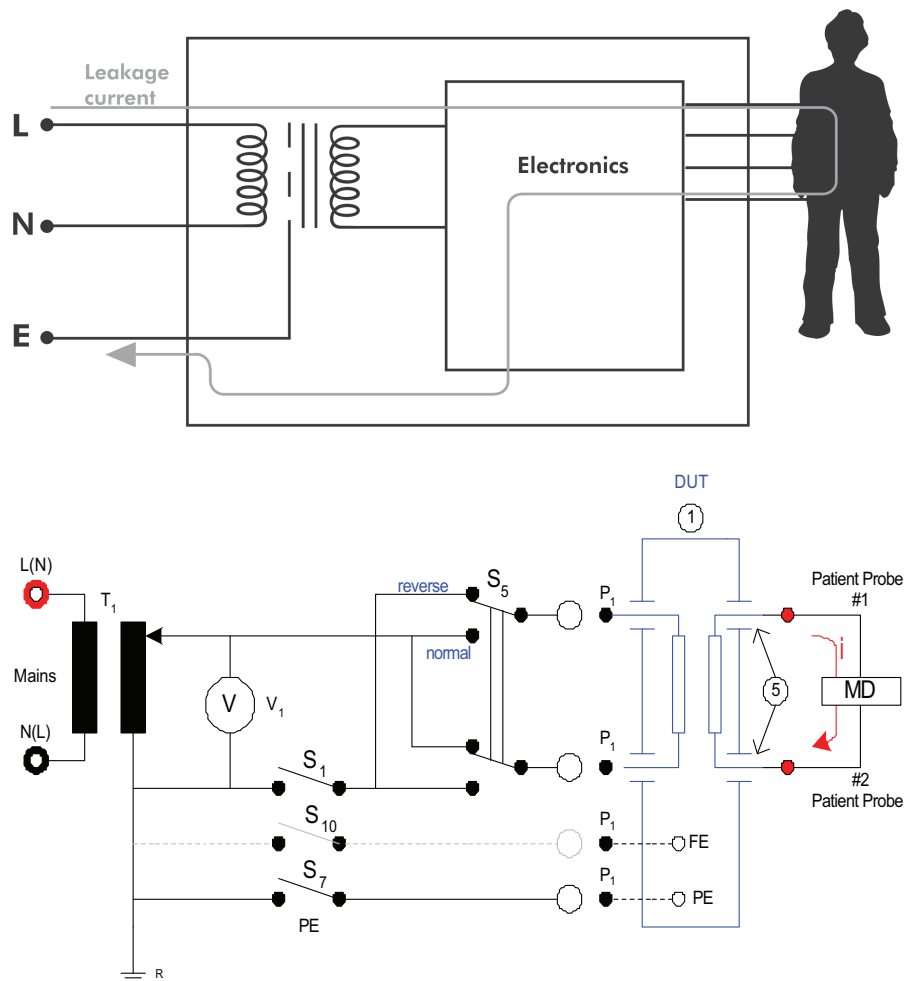


Figura 3.17: Corrente di dispersione dovuta al contatto con lo chassis ed il relativo test per effettuare la misurazione. [42].

FE		Functional Earth
PE		Protective Earth
MD		Measuring Device
S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	Single pole switch simulates the interruption of power supply conductor
S <sub>5</sub>	S <sub>9</sub>	Commutator switch reverses polarity of MAINS voltage
S <sub>8</sub>		Single pole switch simulates interruption of single PE conductor
S <sub>10</sub>	S <sub>11</sub>	Switches to connect FE terminal to earthed point of measuring supply system
S <sub>12</sub>		Switch to connect F-type Applied Part to earthed point of measuring supply system
S <sub>13</sub>		Switch to connect earth to metal Accessible Part that is not an Applied Part or PE
T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	1-, 2- or polyphase isolation transformers
V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	Voltmeter including rms value
P <sub>1</sub>		Socket, plug or terminal for supply connection of medical electrical equipment
P <sub>2</sub>		Socket, plug or terminal for connection to other equipment in a medical electrical system
-----		Optional Connection
①		Medical electrical equipment enclosure
②		Separate power supply
③		SIP/SOP (medical device I/O jacks other than patient leads)
④		Internal electrical power source
⑤		Patient Circuit (medical device)
⑥		Metal Accessible Part: not an Applied Part nor Protectively Earthed

Figura 3.18: Indice. [41]

## 3.5 Sicurezza meccanica

La terza edizione contiene informazioni più dettagliate circa i requisiti meccanici, considerando inoltre un ampio spettro di rischi possibili.

In particolar modo i rischi trattati sono quelli della tabella di figura 3.19.

MECHANICAL HAZARD	Covered by subclause
Crushing HAZARD	9.2, 9.4 and 9.8
Shearing HAZARD	9.2 and 9.8
Cutting or severing HAZARD	9.2, 9.3 and 9.8
Entanglement HAZARD	9.2
Trapping HAZARD	9.2
Stabbing or puncturing HAZARD	9.2, 9.3 and 9.8
Friction or abrasion HAZARD	9.2 and 9.3
Expelled parts HAZARD	9.5
High pressure fluid ejection HAZARD	9.7
Falling HAZARD	9.8
Instability HAZARD	9.4
Impact HAZARD	9.2 and 9.8
Moving and positioning of PATIENT	9.2 and 9.4
Vibration and noise	9.6

Figura 3.19: Rischi meccanici trattati dalla Clausola 9 dell'IEC 60601-1 [37].

Nell'ultima edizione si ha avuto l'introduzione dei pericoli causati dalle **parti meccaniche in movimento**. Le apparecchiature elettromedicali devono essere tali per cui i rischi associati alle parti meccaniche in movimento siano ridotti ad un livello accettabile tramite l'utilizzo di misure protettive, che tengano in considerazione la facilità di accesso, la forma dei componenti, l'energia e la velocità di movimento del dispositivo.

Per ovviare a tali rischi vengono forniti dei *dati biometrici* di un corpo umano standard a cui fare riferimento per impostare un raggio di azione massimo e minimo del macchinario. In questo modo si può garantire che, durante il movimento, lo spazio tra le parti azionate sia sufficientemente ampio da prevenire danni da schiacciamento o da taglio. Dati biometrici standard sono forniti in figura 3.20.

Per la sicurezza delle parti meccaniche in movimento si deve inoltre progettare il dispositivo con la predisposizione a consentire il rilascio del paziente in modo

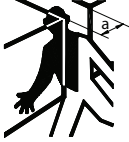
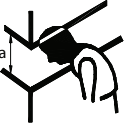


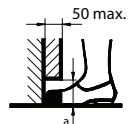

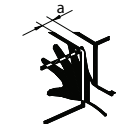
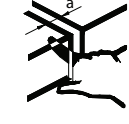
Part of body	Adult gap a mm	Children gap a mm	Illustration
Body	>500	>500	
Head	>300 or <120	>300 or <60	
Leg	>180	>180	
Foot	>120 or <35	>120 or <25	
Toes	>50	>50	
Arm	>120	>120	
Hand, wrist, fist	>100	>100	
Finger	> 25 or < 8	> 25 or < 4	

Figura 3.20: Intervalli accettabili tra le parti meccaniche in movimento [37].



rapido e sicuro, nel caso in cui avvenga un guasto all'alimentazione del dispositivo.

Un altro aspetto della sicurezza meccanica non considerato nella seconda edizione è quello del **rumore** e delle **vibrazioni**, nello standard si afferma infatti che 'le apparecchiature elettromedicali devono essere progettate in modo tale che l'esposizione ai rumori (associati alle operazioni effettuate dal dispositivo), alle vibrazioni e all'energia acustica non provochino rischi inaccettabili'. I segnali di allarme sono esenti dalle limitazioni previste per i rumori, ma devono essere conformi allo standard collaterale IEC 60601-1-8 specifico per gli allarmi.

### 3.6 ANSI/AAMI ES 60601-1

La versione statunitense dello standard IEC è ANSI/AAMI ES 60601-1:2005 "Attrezzatura elettromedicale-Parte 1: Requisiti generali per la sicurezza base ed i requisiti essenziali".

Il documento fu pubblicato nel Febbraio 2006, e contiene delle deviazioni rispetto allo standard IEC, che incorporano i requisiti necessari a soddisfare agli NFPA 99 e NFPA 70 e ai requisiti del NEC.

In sintesi tali deviazioni sono:

- Clausola 4.8: gli standard devono essere utilizzati in modo che, quando non ci sono standard ISO/IEC di rilievo dev'essere applicata la normativa ANSI, mentre se non esistono standard ANSI di rilievo vanno applicati i requisiti dell'IEC 60601-1.
- Clausola 4.10.2: l'alimentazione polifase non deve superare i 600 V (contrariamente al limite di 500 V nel documento IEC).
- Clausola 8.2: tutti gli impianti fissi, installati in modo permanente, devono essere di Classe I.
- Clausola 8.7.3: in accordo con NFPA 99, i valori consentiti della corrente di dispersione verso terra sono 5mA in condizioni normali e 10mA in caso di guasto singolo.

- Clausola 8.11: le attrezzature installate in modo permanente (eccetto le apparecchiature a raggi X, collegate ad un ramo del circuito impostato 30 A o meno) devono consentire il collegamento all'impianto elettrico in conformità con il NEC. La connessione dei cavi tra le parti delle attrezzature devono soddisfare i requisiti del NEC. Infine, le prese di corrente facenti parte di apparecchiature utilizzate in reparti pediatrici devono essere resistenti alle manomissioni o includere una copertura a prova di manomissione.
- Clausola 8.11.3.2: i cavi di alimentazione flessibili devono soddisfare i requisiti del NEC (tensione del cavo in conformità con quello delle attrezzature).

Si noti inoltre che, riguardo ai limiti di corrente di dispersione dovuta al contatto, vi è un'incongruenza tra la normativa 60601-1 e lo standard NFPA 99. Mentre la IEC pone i limiti a  $100\mu\text{A}$  in condizioni normali di utilizzo e  $500\mu\text{A}$  in condizioni di guasto singolo, per lo standard NFPA 99 i limiti sono rispettivamente  $100\mu\text{A}$  e  $300\mu\text{A}$ . Si attende un'armonizzazione di questi valori con la terza edizione entro il 2011. [39, 30]

## Capitolo 4

# Registrazione dei dispositivi medici nel mercato USA

Interessarsi al mercato degli Stati Uniti significa avvicinarsi alla prima economia del mondo, per PIL totale, terziario avanzato, efficienza industriale ed influenza diretta ed indiretta su tutti gli altri Paesi del pianeta. Ci si trova infatti di fronte ad un mercato di oltre 300.000 milioni di consumatori, che nel settore sanitario muove un giro d'affari di 2.200 miliardi di dollari l'anno ed offre lavoro, fra addetti al settore ed indotto, ad una persona su nove. Per le particolarità del sistema sanitario americano, in corso di riforma in quest'ultimo periodo, la spesa per le famiglie è piuttosto alta, si stima intorno al 17% del reddito complessivo. Per questo motivo gli USA rappresentano la 'terra promessa' per le aziende del settore medicale, ed il mercato statunitense, fortemente liberista, in teoria dovrebbe facilitare qualsiasi tipo di libera concorrenza. In realtà invece risulta piuttosto facile fallire nel proposito di conquistare detto mercato per una molteplicità di fattori, quali le dimensioni e le peculiarità socio-economiche, legislative e culturali del paese.

Anzitutto, per fare affari negli Stati Uniti, occorrono capacità manageriali, serietà, pianificazione e conoscenza del mercato. Il cliente americano vuole prima di tutto trarre dei vantaggi da una relazione commerciale, per cui intende guadagnare se si tratta di un importatore o di un rivenditore, e desidera avere un prodotto efficiente, facile all'uso, sicuro e conveniente sia che si tratti di un

commerciante, sia che si tratti di un utente finale.

Un altro punto debole è rappresentato dall'assistenza post vendita che non sempre viene garantita in modo adeguato da un produttore straniero e che può rappresentare la discriminante principale che opera il partner commerciale americano.

La situazione legislativa è piuttosto complessa e in taluni casi volutamente intricata per le aziende straniere. Gli USA sono il paese più severo al mondo per quanto riguarda le regole di tutela del consumatore e le cause per il mancato rispetto di norme, anche implicite, possono essere terribilmente costose.

In questo capitolo quindi verrà trattata la corretta procedura da seguire per ottenere la possibilità di commercializzare un dispositivo medico nel mercato statunitense.

## 4.1 La disciplina dei dispositivi medici negli USA

La disciplina dei dispositivi medici negli Stati Uniti è regolamentata dal *Center for Devices and Radiological Health (CDRH)* della Food and Drug Administration (FDA).

L'FDA è l'ente statunitense i cui ruoli sono la tutela della salute del consumatore, lo sviluppo e la diffusione di prodotti e di dispositivi di beneficio potenziale per la salute pubblica e la sorveglianza, la regolamentazione ed il monitoraggio dell'immissione in commercio di prodotti alimentari, cosmetici, dispositivi medici, di prodotti biologici, farmaceutici e ad emissione di radiazioni A.1.

Il CDRH è il riferimento per tutte le aziende americane che producono, confezionano, rietichettano, esportano o importano dispositivi medici da e per gli Stati Uniti. Inoltre il CDRH regola tutti i dispositivi ed i macchinari elettrici che emettono radiazioni come i laser, le apparecchiature a raggi X, gli apparecchi ad ultrasuoni (inclusi forni a microonde e televisori a colori).

Il riferimento normativo dell'FDA è il Federal Food Drug & Cosmetic Act (FD&C Act), un insieme di leggi approvate dal Congresso nel 1938 per dare autorità all'FDA in termini di supervisione sulla sicurezza degli alimenti, dei

farmaci e dei cosmetici . A tale Act seguirono i Medical Device Amendments nel 1976 ed il FDA Modernization Act nel 1997.

Al fine di adempiere alle 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 o avvisi da parte di Agenzie Federali o di organizzazioni, così come di ordinanze esecutive o documenti presidenziali in tutti i campi.

Le proposte vengono quindi inizialmente pubblicate sul Federal Register per essere al vaglio di commenti dopo di 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, coprendo i seguenti argomenti:

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

La maggior parte delle norme che riguardano i dispositivi medici ed i dispositivi che emettono radiazioni, si trova quindi nel *Titolo 21, Parts 800-1299*.

Queste norme coprono vari aspetti che vanno dal progetto di un dispositivo, alla valutazione clinica, alla produzione, al confezionamento, all'etichettatura ed alla 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: Electronic Code of Federal Regulations (e-CFR), e aggiornato su base giornaliera.

Negli Stati Uniti il livello di regolamentazione dell'industria medica è così alto che, nello stabilire la produzione e la vendita di un dispositivo, il rispetto della conformità alle norme spesso supera tutte le altre considerazioni tecniche e finanziarie. Le ragioni della Food and Drugs Administration's (FDA) consistono nel fatto che tali oneri normativi sono assolutamente necessari per garantire la sicurezza e l'efficacia di un nuovo dispositivo medico prima che venga utilizzato dalla popolazione in generale.

Gli utenti di un dispositivo, di solito i medici e pazienti, non hanno le competenze e il tempo necessario per valutare autonomamente la sicurezza e l'efficacia di ogni dispositivo che utilizzano. Per questo motivo, l'FDA richiede al produttore di dimostrare scientificamente la sicurezza e l'efficacia del dispositivo.

Per l'FDA:

- '*sicuro*' significa che i benefici attesi alla salute del paziente, grazie all'uso previsto del dispositivo, devono prevalere sui probabili rischi di danni o di lesioni;
  
- '*efficace*' significa che il dispositivo ha l'effetto clinico sostenuto dal produttore in modo affidabile; non è sufficiente dimostrare che il dispositivo compia qualche effetto fisiologico, ma bisogna che esso fornisca qualche beneficio medico.

Quando un fabbricante presenta dati tecnici e scientifici che dimostrino la sicurezza e l'efficacia, l'FDA conduce un esame indipendente di tutte le informazioni e prende decisioni di marketing e di etichettatura sulla base di queste valutazioni.

Per poter commercializzare un dispositivo negli USA è quindi necessario ottenere dall'FDA una *Marketing Clearance*, cioè un'autorizzazione a vendere nel mercato statunitense. Il processo per ottenere una Marketing Clearance viene specificato nei prossimi paragrafi.

## 4.2 Marketing Clearance 1: Dispositivo Medico

Si deve essere sicuri che il prodotto che si vuole commercializzare negli USA corrisponda effettivamente alla definizione di dispositivo medico fornita al punto 201(h) del FD&C Act:

Un dispositivo medico è ‘Un apparecchio, un’attrezzatura, uno strumento, una macchina, un congegno, un impianto, un reagente in vitro, o qualsiasi altro oggetto simile o correlato, tra cui componenti e accessori, che sia:

- riconosciuto nel National Formulary ufficiale, o nell’United States Pharmacopoeia, o in un qualsiasi altro loro supplemento
- destinato ad essere utilizzato nella diagnosi di malattie o di altre condizioni, o nella cura, nell’attenuazione, nel trattamento e nella prevenzione delle malattie per l’uomo o altri animali
- destinato a incidere sulla struttura o su una qualsiasi funzione del corpo dell’uomo o di altri animali; 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 a cui è destinato il prodotto è ottenuto attraverso l’azione chimica o attraverso la metabolizzazione da parte del corpo, il prodotto di solito rientra nella definizione di farmaco.

È inoltre necessario notificare al CDRH le apparecchiature medicali che emettono radiazioni e seguire specifiche regolamentazioni per queste ultime, al fine di evitare l’inutile esposizione alle radiazioni dovute all’uso di questi prodotti. Esempi di apparecchiature che emettono radiazioni sono: macchine a raggi X, microscopi elettronici, dispositivi di sterilizzazione, sistemi di allarme, *apparec-*

*chiature elettromedicali*, dispositivi per il taglio ed attrezzature di diagnostica non distruttiva.

Function	Form
Therapeutic	Durable
Monitoring	Implantable
Diagnostic	Disposable

Figura 4.1: Tipi di dispositivi medici [43].

Ad oggi esiste una grande varietà di dispositivi medici, e nella tabella di figura 4.1 si può facilmente caratterizzare la maggior parte di essi attraverso la determinazione della *funzione* del dispositivo (dalla colonna di sinistra) e poi la sua *forma* (dalla colonna di destra). In questo modo, un pacemaker potrebbe essere considerato un dispositivo impiantabile terapeutico, e così via.

### 4.3 Marketing Clearance 2: Classificazione

In questa fase è necessario capire come l'FDA può classificare il prodotto.

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 figura 4.2. 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. I dispositivi medici sono infatti classificati dall'FDA secondo il grado di rischio che essi presentano per il paziente e / o l'utente, e secondo il livello di controllo regolamentare che l'FDA ritiene necessario per fornire sufficienti garanzie sulla sicurezza ed efficacia. La classificazione dell'apparecchio dipende dalla *destinazione d'uso* del dispositivo e anche dalle *indicazioni per l'uso*.

I dispositivi medici seguono la classificazione in Classe I, II, e III.

- I dispositivi di **Classe I** sono quelli per i quali l'FDA richiede il più basso livello di controllo regolamentare. Questa classificazione è data a dispositivi



Device Classification Panel or Specialty Group	21 CFR Part
Anesthesiology	868
Cardiovascular	870
Clinical Chemistry and Clinical Toxicology	862
Dental	872
Ear, Nose, and Throat	874
Hematology and Pathology	864
Immunology and Microbiology	866
Gastroenterology and Urology	876
General and Plastic Surgery	878
General Hospital and Personal Use	880
Neurology	882
Obstetrical and Gynecological	884
Ophthalmic	886
Orthopedic	888
Physical Medicine	890
Radiology	892

Figura 4.2: Tipi di dispositivi medici [43].

per i quali si dispone di informazioni sufficienti per concludere che la sicurezza e l'efficacia possono essere garantite dai soli 'controlli generali'. I controlli generali danno all'FDA autorità per imporsi contro le sofisticazioni.

In aggiunta, l'FDA richiede ai produttori di registrarsi e di elencare i propri dispositivi, informare i consumatori dei problemi connessi ai dispositivi, e seguire le pratiche di buona fabbricazione (good manufacturing practices: GMP) nelle loro attività produttive.

Esempi di dispositivi di Classe I sono gli spazzolini da denti, le maschere di ossigeno, e le siringhe. L'FDA stima che circa la metà dei dispositivi medici che disciplina sono di Classe I.

- I dispositivi di **Classe II** sono quelli per i quali l'FDA non ritiene che bastino i controlli generali, ma che vi siano sufficienti informazioni per stabilire dei 'controlli speciali' in modo da garantire la sicurezza e l'efficacia di tali dispositivi.

I dispositivi di classe II quindi non sono soggetti solo ai controlli generali, ma

anche al rispetto delle linee guida e degli standard internazionali riconosciuti dall'FDA, ed ai controlli successivi una volta immessi sul mercato.

Sistemi di imaging a ultrasuoni, elettrocardiografi Holter, kit di analisi per la gravidanza e cateteri sono tutti dispositivi di Classe II. L'FDA stima che poco meno della metà dei dispositivi medici che regola sono dispositivi di Classe II.

- I dispositivi di **Classe III** sono quelli per i quali l'FDA richiede il più stretto controllo normativo.

Questa classe è riservata ai dispositivi per i quali i controlli generali e speciali non possono fornire una ragionevole garanzia di sicurezza ed efficacia o per i quali non vi sono sufficienti informazioni per effettuare tale valutazione. In genere, un dispositivo di Classe III è 'un dispositivo il cui uso consiste nel supportare o sostenere la vita umana o per un uso che è di sostanziale importanza a prevenire una disabilità, o presenta un potenziale rischio irragionevole di malattia o di lesioni'.

Per capire come classificare il dispositivo sotto esame bisogna fare riferimento ai pannelli di classificazione 4.2 come descritto nella sezione 21CFR 862-892, che contengono la descrizione di una vasta gamma di dispositivi organizzati per area di pratica medica: se una descrizione è coerente con le caratteristiche del nuovo dispositivo, allora si procede con l'applicazione della classificazione stessa.

Il database di classificazione nel sito CDRH può anche essere un utile strumento per determinare la classificazione del dispositivo, se si conosce il codice assegnato al prodotto registrato nel sito dell'FDA. Un esempio di come classificare un dispositivo si trova in B.

I controlli di tipo regolatorio aumentano dalla Classe I alla Classe III.

Infatti la classificazione del dispositivo individua il processo di commercializzazione (premarket notification 510(k) o premarket approval (PMA)) che il produttore deve assolvere per ottenere dall'FDA una Marketing Clearance.

## 4.4 Marketing Clearance 3: Marketing Applications

Stabilita la classe, si procede con lo sviluppo dei dati e delle informazioni necessarie a presentare all'FDA una *Marketing Application*, cioè una richiesta per ottenere l'approvazione a commercializzare il dispositivo. Si ricordi che, indipendentemente dalla loro classificazione, tutti i dispositivi medici devono essere autorizzati dall'FDA prima della loro distribuzione commerciale.

I requisiti dei dispositivi medici, per essere utilizzati nei pazienti umani, variano a seconda della classificazione normativa del dispositivo. La maggior parte dei dispositivi vengono resi idonei alla vendita sia attraverso la domanda PMA, sia attraverso la presentazione di una 510(k).

Uno schema riassuntivo di come scegliere il tipo di domanda da presentare all'FDA per immettere sul commercio un dispositivo, è riportato in figura 4.3.

### 4.4.1 Premarket Notification 510(k)

I dispositivi di bassa e media classe possono essere soggetti alla procedura 510(k), a meno che non risultino esenti da qualsiasi tipo di notifica.

Tale procedura viene specificata nel 'Titolo 21 CFR - Part 807 - Subpart E'.

Per poter presentare una 510(k) bisogna dimostrare che il dispositivo sia '*sostanzialmente equivalente*' ad un altro dispositivo in commercio negli Stati Uniti, basandosi sulla *destinazione d'uso* del dispositivo, sulle sue *caratteristiche tecnologiche*, nonché sugli aspetti di sicurezza ed efficacia.

Tale procedura consiste nella redazione di un vero e proprio fascicolo tecnico contenente le informazioni richieste esplicitamente dall'ente, strutturate secondo modalità precise.

Se conclusa positivamente, al termine della procedura viene emessa la Marketing Clearance: la pratica è stata approvata ed il prodotto può essere immesso sul mercato americano.

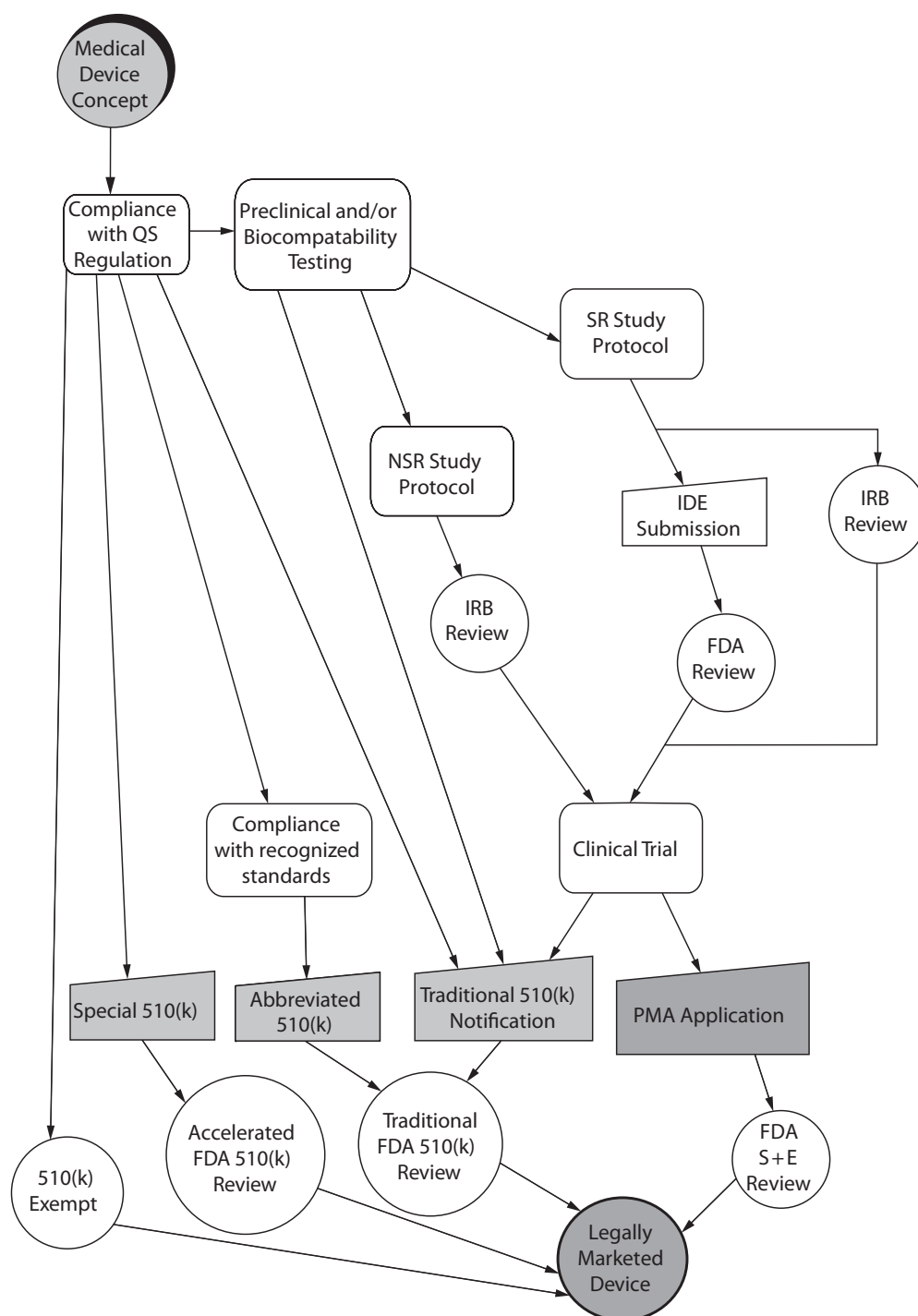


Figura 4.3: Schema riassuntivo su come commercializzare un dispositivo medico negli USA [43].

### **Cos'è la SE?**

La 510(k) si basa sull' 'equivalenza sostanziale' con un altro dispositivo legalmente commercializzato negli USA che sia:

1. legalmente in commercio negli Stati Uniti prima del 28 maggio 1976 (pre-amendments device), non soggetto alla procedura PMA
2. riclassificato dalla Classe III alle Classi I o II (postamendments device).

Il dispositivo con il quale si dimostra una sostanziale equivalenza si definisce anche *predicate device*. Per trovare il predicate device si fa riferimento al database fornito nel sito dell'FDA. Perché il dispositivo possa essere dichiarato sostanzialmente equivalente al predicate, esso deve avere:

- la stessa destinazione d'uso e le stesse caratteristiche tecnologiche del predicato;
- la destinazione d'uso stesso del predicato ma diverse caratteristiche tecnologiche che però:
  1. non sollevano nuove questioni di sicurezza e di efficacia
  2. mantengono il dispositivo altrettanto sicuro ed efficace del predicate

Si deve inoltre dimostrare la sicurezza e l'efficacia del dispositivo nelle parti non coperte dalla similitudine con il predicate.

Il termine 'equivalenza sostanziale' infatti non significa che il nuovo dispositivo ed il predicate devono essere identici; l'equivalenza viene stabilita rispetto all'utilizzo previsto, al design, all'energia utilizzata o liberata, ai materiali, alla composizione chimica, ai processi di fabbricazione, alle prestazioni, alla sicurezza, all'efficacia, all'etichettatura, alla biocompatibilità e ad altre caratteristiche simili.

Se il dispositivo si trova ad essere sostanzialmente equivalente (SE), questo può essere commercializzato non appena l'FDA non avrà inviato una lettera di 'sostanziale equivalenza' con la quale si è autorizzati ad immettere sul mercato il prodotto stesso, mentre per un nuovo dispositivo non risultato sostanzialmente equivalente (NSE) si richiede di passare attraverso il processo di PMA.

In sostanza il vantaggio della 510(k) è quello di essere più veloce e meno costosa della PMA application. In figura 4.4 viene schematizzato il processo di determinazione dell'equivalenza sostanziale (SE) del dispositivo sotto esame con un predicate.

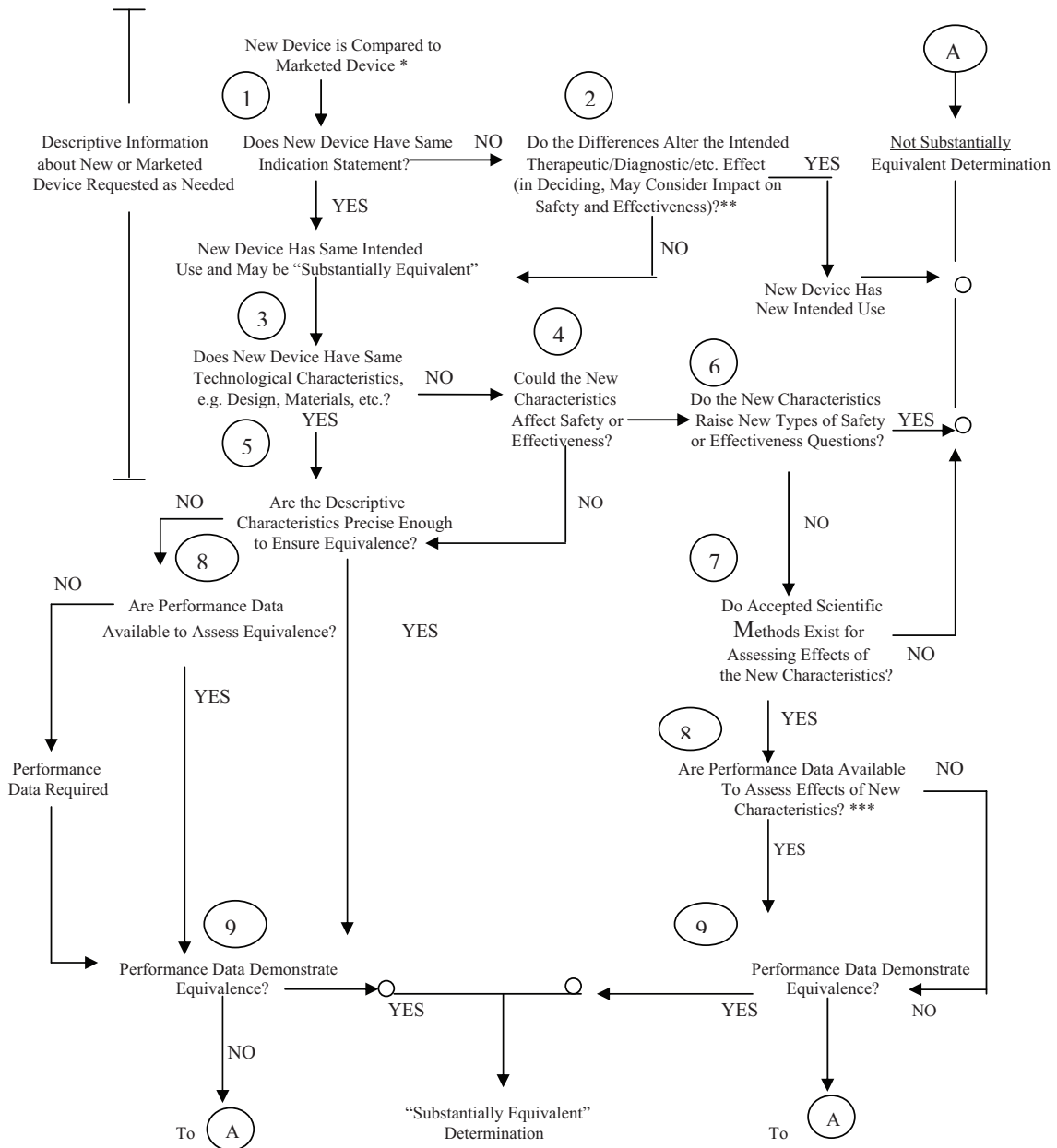


Figura 4.4: Processo di valutazione dell'equivalenza sostanziale (SE) [44].

**Chi può presentare una 510(k)?**

Non viene specificato chi deve presentare una domanda per una 510(k), tuttavia le categorie di soggetti interessati risultano essere 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 un dispositivo, se viene cambiata l'etichetta in modo significativo
4. i fabbricanti esteri, gli esportatori ed i rappresentanti negli USA di fabbricanti esteri.

**Quando presentare una 510(k)?**

- Se si commercializza un dispositivo per la prima volta negli USA.
- Se la destinazione d'uso del dispositivo risulta diversa da quella approvata.
- Se viene apportata una modifica ad un dispositivo legalmente immesso sul mercato che incide significativamente sulla sicurezza e sull'efficacia del dispositivo stesso.

**Quando non presentare una 510(k)?**

- Se si commercializzano con gli USA dei componenti che non risultino di per sé prodotti medicali, che vengano in seguito riassemblati da un produttore locale; se però il commercio avviene non con un'azienda ma con l'utente finale, allora si è soggetti alla 510(k).
- Se il fine ultimo del dispositivo non è l'immissione in commercio ma ad esempio la sperimentazione clinica; bisogna fare particolarmente attenzione alle fiere, in quanto ogni organizzatore fa da sé nell'imporre i regolamenti: a Chicago ad esempio la 510(k) è obbligatoria.
- Se nell'etichetta si scrive 'prodotto dalla ditta ABC...'

- Se l'etichetta non viene modificata.
- Se è un dispositivo medico distribuito negli USA prima del 28 Maggio 1976.
- Se il dispositivo è esente dalla 510(k).
- Se si è un distributore americano ed esiste un fabbricante straniero che abbia già ottenuto la 510(k) per lo stesso prodotto che si commercializza.

### **Tipi di procedura 510(k)**

Esistono tre tipi di procedura per presentare una 510(k):

1. *Traditional*: è il contenuto originale completo, come previsto in 21 CFR 807; il metodo 510(k) tradizionale può essere utilizzato in qualsiasi circostanza.
2. *Abbreviated*: può essere presentata per una modifica ad un dispositivo che è già stato approvato tramite il processo 510(k); tale modifica non deve apportare cambiamenti che mettano a rischio la sicurezza e l'efficacia del dispositivo, influenzando sull'uso previsto o sulla tecnologia del dispositivo stesso.
3. *Special*: se si possono seguire dei documenti guida basati su degli standard di consenso rilevanti; in sostanza la si può presentare se si segue il protocollo fornito dall'FDA.

L'FDA ha accreditato 10 organizzazioni A.1 (Third Party Review) per eseguire una revisione primaria della 510(k) application per 670 tipi di dispositivi. Tali organizzazioni sono:

BRITISH STANDARDS INSTITUTION

CHEIROON BV

KEMA QUALITY B.V.

REGULATORY TECHNOLOGY SERVICES, LLC

TUV SUD AMERICA INC.

CENTER FOR MEASUREMENT STANDARDS OF INDUSTRIAL

INTERTEK TESTING SERVICES

NIOM - NORDIC INSTITUTE OF DENTAL MATERIALS



TUV RHEINLAND OF NORTH AMERICA, INC.

UNDERWRITERS LABORATORIES, INC.

In questo modo un fabbricante può sottoporre la sua domanda ai 'Third Party': il vantaggio si ha in termini di tempo risparmiato in quanto, per legge, l'FDA deve rispondere entro 30 giorni dal ricevimento della raccomandazione da parte di un ente accreditato, e non entro 90 giorni come invece accadrebbe presentando tale domanda direttamente al CDRH. In questo caso non è dovuto all'FDA il pagamento previsto, ma la terza parte in questione può richiedere un compenso per la revisione.

Il processo con cui si decide la presentazione di una 510(k) è schematizzato in figura 4.5.

#### **4.4.2 Premarket Approval (PMA)**

Sono soggetti ad una Premarket Approval (PMA), secondo il Titolo 21 CFR - Part 814, tutti i dispositivi di Classe III considerati ad alto rischio, o quelli di Classe I e II trovati non sostanzialmente equivalenti secondo i predicate del processo 510(k).

Il processo per un PMA è più complesso e prevede la presentazione di dati clinici a supporto delle affermazioni relative alla sicurezza ed all'efficacia del dispositivo.

La domanda PMA deve includere:

- le relazioni complete di tutte le informazioni note al fabbricante (indipendentemente dal fatto che siano buone o cattive) per quanto riguarda tutte le ricerche fatte per dimostrare la sicurezza e l'efficacia del dispositivo
- la descrizione dettagliata di tutti i componenti, le proprietà ed i principi di funzionamento del dispositivo
- i dati di produzione, in modo dettagliato
- la proposta di etichettatura (che include i testi e le figure informative sul dispositivo, l'imballaggio, e la documentazione)

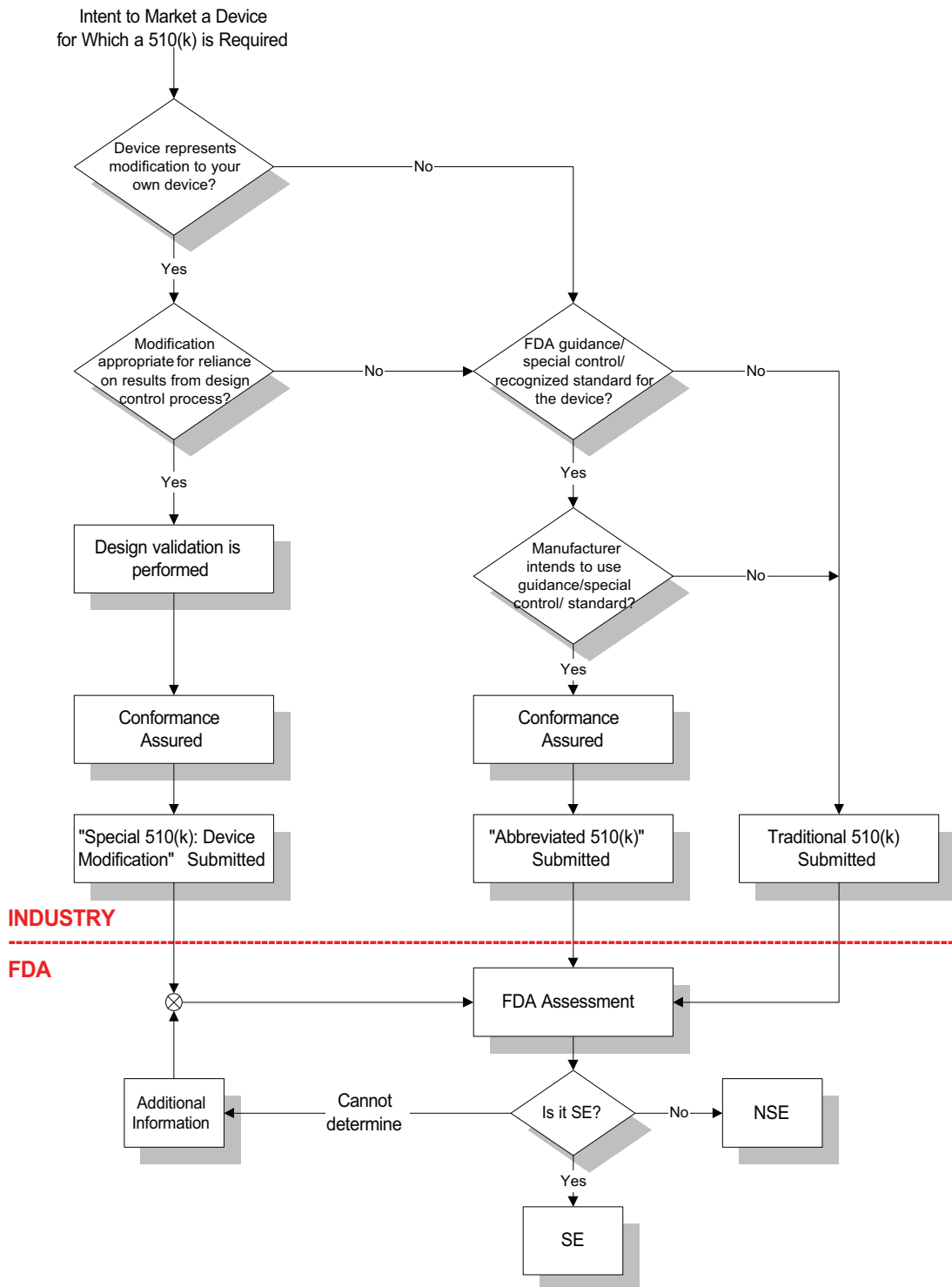


Figura 4.5: Processo di decisione di una 510(k) application [43].

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 rivedere la PMA e fare una determinazione, ma solitamente i tempi sono più lunghi.

### **Product Development Protocol (PDP)**

La sezione 515(f) del FD&C Act offre un'alternativa al processo PMA per i dispositivi di classe III.

Dev'essere presentato dal costruttore un Product Development Protocol (PDP) all'FDA molto presto nel ciclo di sviluppo di un dispositivo. Il PDP 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.

### **Premarket application 513(f)**

La sezione 513(f) è stata pensata per i dispositivi di Classe I e II non trovati equivalenti ad alcun predicate.

Entro trenta giorni dal ricevimento di una determinazione di equivalenza non sostanziale (NSE), si può chiedere la determinazione della classificazione del dispositivo basandosi sul rischio. La richiesta deve fornire una descrizione del dispositivo e fornire informazioni dettagliate circa le ragioni della classificazione richiesta. L'FDA provvede in seguito a classificare il dispositivo basandosi sulla sezione 513(a)(1) dell'Act, che stabilisce i criteri utilizzati per classificare e riclassificare i dispositivi.

Entro e non oltre sessanta giorni dalla data di presentazione di tale richiesta, l'FDA deve fare una determinazione della classificazione per ordine scritto, ponendo il dispositivo in una delle tre classi previste.

Un dispositivo posto in Classe I o II può quindi essere distribuito in commercio, fatte salve le altre disposizioni applicabili dell'Act. Un dispositivo classificato in Classe I o II, sotto questa nuova disposizione, diventa un dispositivo predicate per eventuali future 510(k), il che significa che ogni produttore può dimostrare che un nuovo dispositivo è sostanzialmente equivalente a questo predicato.

Un dispositivo classificato in Classe III non può essere commercializzato in base all'ordine di classificazione e richiederà una PMA o un PDP prima di poter procedere con la distribuzione commerciale.

Il processo decisionale per presentare una PMA, un PDP oppure una richiesta di classificazione in base al rischio è schematizzato in figura 4.6.

Se non viene richiesta una PMA, si deve inoltrare all'FDA una 510(k), a meno che l'FDA stessa non assicuri che il dispositivo sotto esame sia esente.

Per alcune procedure 510(k) e per la maggior parte delle PMA si devono presentare i dati relativi alla sperimentazione clinica per ottenere l'approvazione. In questi casi, la condotta del processo deve essere effettuata in accordo con l'Investigational Device Exemption (IDE) dell'FDA, in aggiunta alla Marketing Clearance.

## 4.5 Dispositivi esentati dalla Marketing Clearance

Ci sono alcune eccezioni a queste regole.

Anzitutto si deve sottolineare che *la quasi totalità dei dispositivi di Classe I e molti dispositivi di Classe II sono esentati dal presentare una Marketing Clearance all'FDA*. La lista di tali dispositivi si può trovare nel sito dell'FDA, nella lista '510(k) Exempt Devices'. Tuttavia, questi dispositivi non sono esenti da altri controlli in generale. Tutti i dispositivi medici devono infatti essere costruiti sulla base di un programma di garanzia della qualità (QSR) e devono essere adatti per l'uso previsto, inoltre devono essere adeguatamente imballati ed etichettati, e devono effettuare la registrazione dello stabilimento e delle apparecchiature nell'archivio dell'FDA.

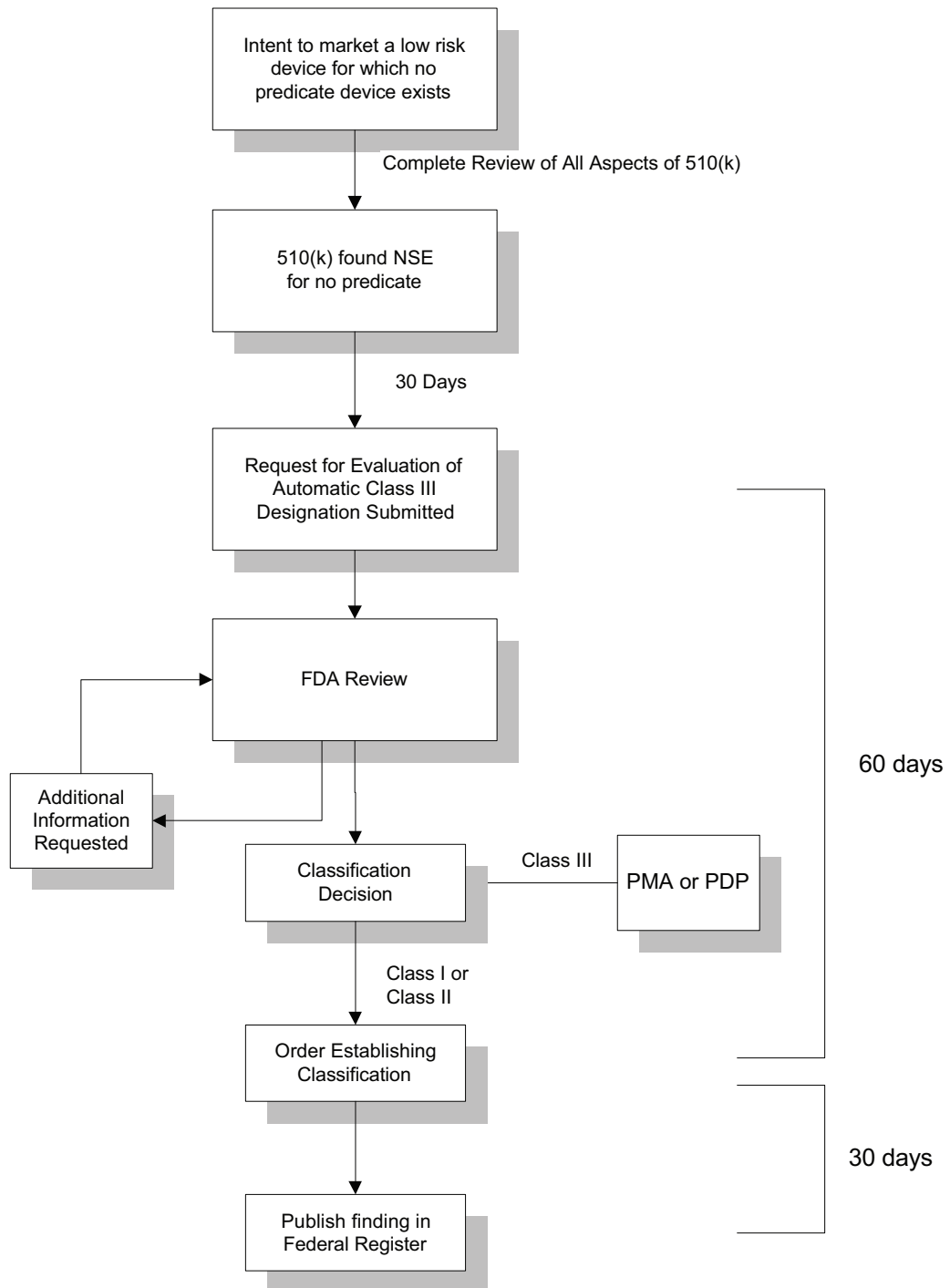


Figura 4.6: Processo di decisione per una PMA [43].

I dispositivi medici non esenti che non sono stati approvati dall'FDA per la commercializzazione possono essere utilizzati su soggetti umani attraverso: un Investigational Device Exemption (IDE) o un Humanitarian Device Exemption (HDE).

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

Investigational Device Exemption (IDE), regolamentato nel Titolo 21CFR - Part 812, è una sorta di esenzione per tutti quei prodotti non ancora sul mercato, che devono essere studiati al fine di raccogliere dati sulla sicurezza ed efficacia a supporto della richiesta di Premarket Approval (PMA) o di Premarket Notification 510(k).

Un'IDE application richiede una sufficiente prova di sicurezza del dispositivo e una ragionevole aspettativa di efficacia per giustificare la sua sperimentazione sugli esseri umani. L'FDA riconosce la natura sperimentale di un'indagine clinica effettuata in virtù di un'IDE, che permette meno rigore di una domanda PMA; ciononostante, le questioni importanti per la sicurezza devono essere affrontate attraverso approfondite prove di banco e sperimentazioni sugli animali prima di utilizzare il dispositivo su soggetti umani.

L'uso di un dispositivo medico nell'ambito di un IDE è molto limitato:

- il dispositivo può essere reso disponibile solo per gli investigatori designati
- il dispositivo dev'essere utilizzato solo sotto i termini della domanda IDE approvata
- gli investigatori designati sono tenuti a garantire che l'inchiesta aderisca al programma di tali indagini, nonché a tutte le condizioni imposte dall'Institutional Review Board (IRB) dell'azienda ospedaliera di accoglienza e dall'FDA.
- i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti sono mantenuti in base alle linee guida etiche della Dichiarazione dell'Associazione Medica Mondiale di Helsinki.
- è mantenuto un controllo rigoroso sui dispositivi in esame.

Gli studi clinici con i dispositivi considerati a *rischio significativo* devono essere approvati sia dall'FDA che dal Comitato Etico (Institutional Review Board (IRB)) degli ospedali/istituti all'interno dei quali si intende svolgere lo studio, prima che questo possa iniziare, mentre gli studi con dispositivi a *rischio non significativo* necessitano della sola approvazione di un Comitato Etico (Institutional Review Board (IRB)).

Lo *sponsor*<sup>1</sup> dovrebbe presentare una spiegazione all'IRB sul perché lo studio condotto ha portato a determinare il dispositivo a rischio non significativo. Se l'IRB non è d'accordo e determina che il dispositivo comporta un rischio significativo, lo sponsor deve riferire questo dato all'FDA entro cinque giorni lavorativi. L'FDA ritiene che un'indagine IDE su un dispositivo a rischio non significativo risulta approvato quando l'IRB concorda con la determinazione del rischio non significativa e approva lo studio.

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 la malattia o prevenire una lesione. Alcuni esempi sono suture, stimolatori cardiaci e protesi ortopediche.

I dispositivi a *rischio non significativo* sono dispositivi che non presentano un rischio significativo per i soggetti umani. Alcuni esempi sono le lenti a contatto e soluzioni per lenti, ablatori dentali ad ultrasuoni e cateteri.

Esiste una guida sulla distinzione tra studi a rischio significativo e non significativo, descritta nel documento 'Significant Risk and Nonsignificant Risk Medical Device Studies'.

Uno schema riassuntivo sul processo da condurre per gli studi clinici su un dispositivo è riportato in figura 4.7.

Una volta che un'applicazione IDE è stata approvata, devono essere soddisfatti i seguenti requisiti al fine di condurre l'inchiesta in conformità con il regolamento IDE:

---

<sup>1</sup>Sponsor è una persona o altro ente che avvia ma in realtà non conduce l'inchiesta.

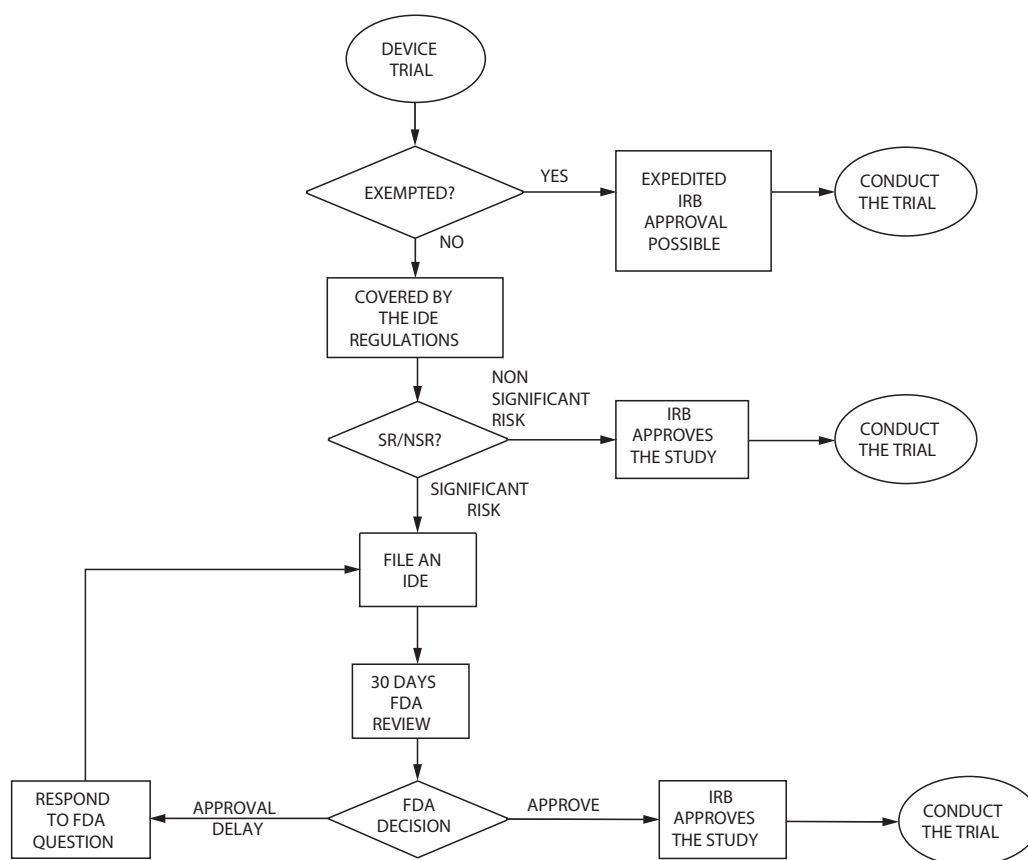


Figura 4.7: Percorsi di regolamentazione per la ricerca medica clinica [43].

- Labeling (Etichettatura): i dispositivi devono essere etichettati secondo le disposizioni di etichettatura del regolamento IDE e devono recare la dicitura ‘CAUTION - Investigational Device. Limited by Federal (or United States) law to investigational use’
- Distribuzione: i dispositivi sotto esame possono essere distribuiti solo ai ricercatori qualificati
- Consenso Informato: i soggetti devono essere informati e firmare un consenso prima di essere arruolati nello studio
- Monitoraggio: tutte le indagini devono essere adeguatamente monitorate per proteggere i soggetti umani e assicurare la conformità con i protocolli approvati



- Divieti: sono vietati commercializzazione, promozione e false dichiarazioni di un dispositivo sperimentale ed il prolungamento dello studio
- Verbali e relazioni: gli sponsor e gli investigatori sono tenuti a mantenere i registri ed a presentare i rapporti agli investigatori, quali IRB e FDA.

### **Esenzioni dalle indagini IDE**

Tutte le indagini cliniche sui dispositivi devono avere un IDE approvato o essere esenti dal regolamento IDE.

Gli studi esenti dal regolamento IDE sono relativi a:

1. un dispositivo legalmente commercializzato, quando viene utilizzato in conformità alla relativa etichettatura;
2. 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,
  - secondo il progetto 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;
3. prove che non vengano effettuate al fine di determinare la sicurezza o l'efficacia del dispositivo, e senza mettere i soggetti a rischio;
4. un dispositivo destinato esclusivamente ad uso veterinario;
5. un dispositivo utilizzato unicamente per la ricerca su animali da laboratorio e che ha scritto nell'etichettatura 'CAUTION - Device for investigational use in laboratory animals or other tests that do not involve human subjects'.

### 4.5.2 Humanitarian Use Devices (HUD)

I dispositivi ad uso umanitario (Humanitarian Use Devices: HUD) sono dispositivi destinati a diagnosticare o curare una condizione che colpisce meno di 4.000 pazienti americani all'anno. La domanda di HDE è simile a una PMA ma non impone al produttore di dimostrare l'efficacia, solo la sicurezza. Questo percorso è stato fornito dal Safe Medical Devices Act 1990 come un modo per ridurre gli oneri finanziari delle attività di Ricerca & Sviluppo nello studio di dispositivi con limitate potenzialità di mercato, ma che possono fornire benefici ai pazienti che ne hanno bisogno.

Una sperimentazione clinica di un dispositivo HUD può essere condotta attraverso una deroga sperimentale alle restrizioni sulla distribuzione commerciale di dispositivi medici non autorizzati.

## 4.6 Requisiti pre-marketing

Prima di ottenere una Marketing Clearance un fabbricante deve garantire il *Labeling* (etichettatura) secondo i regolamenti dell'FDA.

Una volta ottenuta la Marketing Clearance, prima di poter avviare il commercio del dispositivo, il fabbricante deve effettuare un *Establishment Registration*, cioè la registrazione presso l'FDA di tutti gli stabilimenti che sono sede del processo produttivo del dispositivo.

Infine deve effettuare il *Device Listing*, cioè la registrazione presso l'FDA di tutti i dispositivi che intende commercializzare nel mercato statunitense.

### 4.6.1 Labeling

Questa parte, contenuta nel Titolo 21 CFR - Part 801, si occupa non solo delle etichette da porre sui dispositivi ma anche delle brochures, delle istruzioni di utilizzo e di tutta la letteratura che accompagna ciascun dispositivo.

### 4.6.2 Establishment registration

I produttori (sia americani che stranieri) e gli importatori di dispositivi medici devono registrare la propria azienda presso l'FDA, secondo quanto riportato nel Titolo 21 CFR - Part 807.

Ogni stabilimento in cui vengano svolte operazioni di produzione, distribuzione, importazione e commercializzazione di dispositivi medici negli USA dev'essere registrato presso l'FDA. Le registrazioni devono essere effettuate per via elettronica.

Le informazioni contenute nella registrazione devono essere verificate annualmente nel periodo 1 Ottobre 31 Dicembre, pena l'annullamento della 510(k) ed il ritiro del dispositivo dal commercio. In aggiunta alla registrazione, I produttori stranieri devono anche designare un agente negli Stati Uniti (US Agent) A.1. L'US Agent serve solo per facilitare i rapporti tra l'azienda estera e l'FDA, non ha alcuna responsabilità sul dispositivo.

### 4.6.3 Medical Device Listing

Tutti i dispositivi che devono essere commercializzati negli USA, che siano o meno approvati, devono essere registrati nel database dell'FDA.

## 4.7 Requisiti post-marketing

Una volta immesso il dispositivo nel mercato, ci sono controlli di sorveglianza post-marketing che il produttore deve rispettare. Questi requisiti comprendono il Quality System Regulation (QSR) (noto anche come Good Manufacturing Practices, GMP) ed il Medical Device Reporting (MDR).

Il QSR è un requisito di qualità che comprende la progettazione, imballaggio, etichettatura e la produzione di un dispositivo medico.

Il MDR è un programma di segnalazione degli eventi avversi.

### 4.7.1 Quality System Regulation (QSR)

Il QSR regola sia lo sviluppo sia il processo di fabbricazione del dispositivo per tutti i dispositivi di Classe II e III, a partire dall'inizio della fase di sviluppo fino a quando il dispositivo non è più supportato dal produttore. Esso copre anche il processo di fabbricazione per molti dispositivi di Classe I, ma non riguarda il processo tramite il quale vengono fatti degli studi sui dispositivi. L'obiettivo del QSR è quello di creare un sistema di auto-correzione che produca dei metodi di sviluppo e di produzione robusti, assicurando che il dispositivo operi in modo coerente con la sua destinazione d'uso.

Ottenuta la Marketing Clearance il fabbricante dev'essere quindi pronto a subire un'ispezione da parte dell'FDA, per ottenere la conformità secondo quanto specificato nel Titolo 21 CFR - Part 820, che obbliga l'azienda ad assicurare la qualità del dispositivo in commercio. Il QSR si riferisce ai metodi ed ai controlli presso i luoghi relativi alla progettazione ed allo studio del dispositivo, all'acquisto di componenti, alla produzione, al confezionamento, all'etichettatura, all'immagazzinamento, all'installazione ed ai servizi vari dello stesso.

L'azienda risulta avvantaggiata se possiede già una certificazione ISO 9001 e/o ISO 13485 <sup>2</sup>.

L'FDA organizza ispezioni di verifica comunicando l'arrivo dei suoi ispettori circa tre mesi prima. L'audit è effettivo e, come detto prima, coinvolge tutti gli stadi di produzione del dispositivo.

Le imprese devono dimostrare di avere dei sistemi di gestione in atto, tali da poter controllare adeguatamente tutti i processi che hanno luogo nel ciclo di vita dei loro prodotti sin dalla fase di sviluppo. Come mostra la figura 4.8 , la gestione è al centro del Sistema di Qualità. Il QSR ritiene che 'la gestione abbia delle responsabilità esecutive', che sia cioè il responsabile ultimo per i compiti specificati nel regolamento. Quindi, la gestione ha la responsabilità di assicurare che ci siano le risorse e le strutture organizzative adeguate a svolgere tutte le attività indicate nel regolamento.

---

<sup>2</sup>ISO 9001 è uno standard generale per creare e mantenere un processo di gestione della qualità, mentre ISO 13485 si riferisce sempre alla gestione della qualità però è specifico per i dispositivi medici.

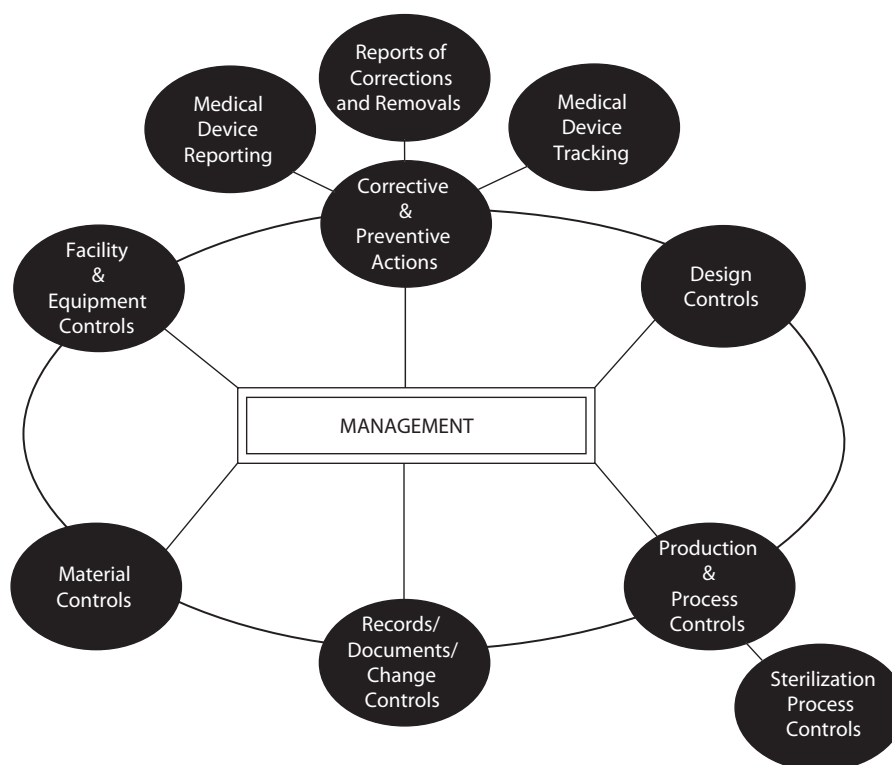


Figura 4.8: I sette sottosistemi primari del QSR elencati dalla Guida per il Controllo dei Sistemi di Qualità dell'FDA [43].

### 4.7.2 Medical Device Reporting (MDR)

Questa parte, trattata nel Titolo 21 CFR - Part 803, si occupa degli incidenti nei quali un dispositivo può essere stato la causa o può aver contribuito alla morte o all'occorrenza di un evento avverso serio. Questi incidenti devono essere segnalati all'FDA secondo quanto stabilito dal piano Medical Device Reporting (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. Ci si pone come obiettivo quello di identificare e risolvere i problemi in maniera appropriata e tempestiva.

Il riassunto del processo con cui svolgere il MDR è riportato in figura 4.9.

Le parole chiave da utilizzare nel processo sono le seguenti:

- Lesione grave: pericolo di vita, invalidità o danni permanenti, o intervento

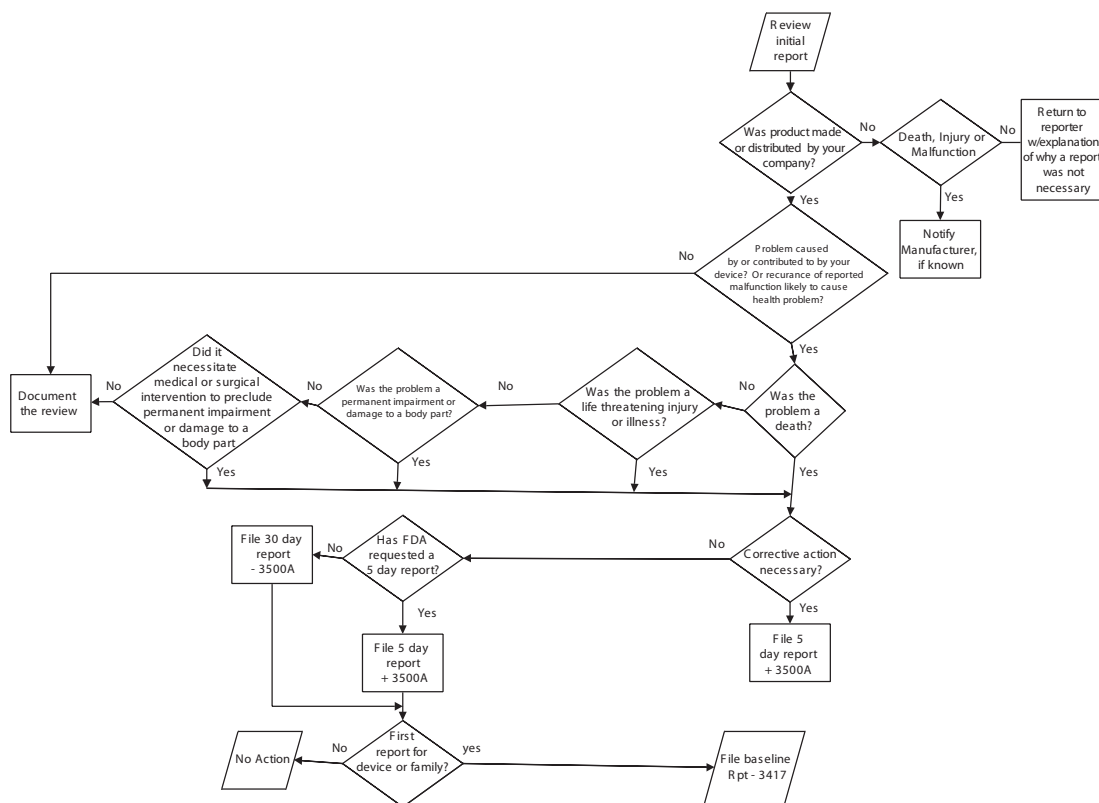


Figura 4.9: Schema riassuntivo del MDR [43].

medico/chirurgico necessario per evitare tali danni. Non sono considerati gravi i danni estetici o banali irreversibili.

- Malfunzionamento: Il fallimento del dispositivo nel soddisfare le sue specifiche prestazioni o prestazioni del dispositivo differenti da quelle attese.
- ‘Becomes aware (rendersi conto)’: quando un dipendente, a qualsiasi livello della società, viene a conoscenza di un evento da segnalare.
- ‘Reasonably Suggests (suggerimento ragionevole)’: un parere medico in materia di nesso causale tra l’evento avverso ed il dispositivo medico. Se un medico che lavora per il produttore conclude che un evento non è collegato al dispositivo, non è necessario nessun Report. Questa decisione deve essere documentata.

- ‘Caused or Contributed to (causato o contribuito da)’: nesso di causalità che può essere attribuito a guasti del dispositivo o a malfunzionamenti dovuti ad un progetto, a dei metodi di fabbricazione, all’etichettatura inadeguati oppure ad errori da parte dell’operatore.
- Rimedio: Ogni azione che non sia di manutenzione ordinaria e che sia destinata a impedire il ripetersi dell’evento.

## 4.8 Marchi di certificazione di sicurezza

Tutti i prodotti elettrici ed elettronici che vengono immessi nel mercato nordamericano devono rispettare le norme internazionali di sicurezza previste per il prodotto e la cui conformità è attestata dalla marcatura. Un esempio dei marchi utilizzati (cCSAus o UL) è riportato in figura 4.10.

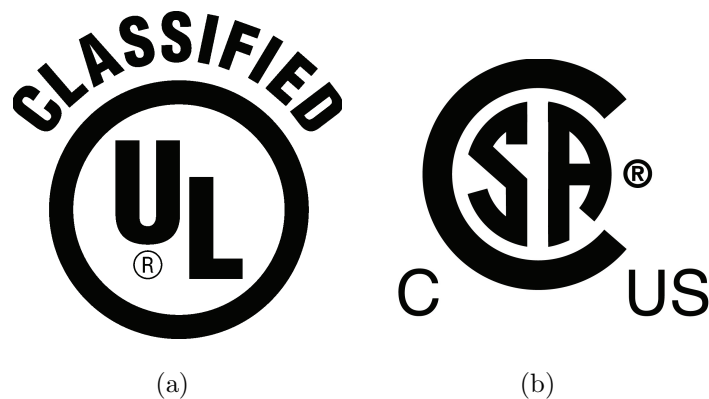


Figura 4.10: Marchi di certificazione di sicurezza [7].

Negli Stati Uniti molte autorità competenti (Authorities Having Jurisdiction: AHJ) 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 (come UL, CSA, TUV, ETL, etc.).

La mancata marcatura può comportare ritardi nella commercializzazione e nella messa in esercizio della macchina, pagamento di penali qualora previste contrattualmente, obbligo di apportare costose modifiche su un apparecchio pronto per essere commercializzato o infine divieto di immissione nel mercato se, all’atto

dell'ispezione effettuata dall'Ente di sorveglianza preposto, il prodotto dovesse risultare non allineato alla normativa.

Se, al contrario, al momento della verifica effettuata dai funzionari del paese importatore, viene ravvisata la presenza della certificazione degli enti preposti A.1 (ad es UL o CSA), nessun ostacolo può essere frapposto alla messa in servizio del macchinario.

Tutte le informazioni riportate in questo capitolo si riferiscono a [43, 44, 45].



## Capitolo 5

# Commercializzare un dispositivo negli USA

Considerando la commercializzazione di un dispositivo medico dal punto di vista di un produttore europeo, si vuole anzitutto capire qual è il percorso da seguire per importare un dispositivo negli Stati Uniti.

Si vuole poi vedere quali sono le affinità e le differenze con le Direttive europee. Se, come già spiegato nel capitolo 1, le norme internazionali di riferimento per i dispositivi medici vengono recepite a livello dei singoli paesi con delle deviazioni nazionali, anche le leggi con cui vengono regolamentati tali dispositivi, che si basano proprio sugli standard, seguiranno dei percorsi simili per alcuni aspetti e differenti per altri.

Seguirà quindi una descrizione del panorama normativo europeo per evidenziare le diversità tra USA ed Europa. In particolare evidenza risulteranno la differente classificazione dei dispositivi ed il fatto che, mentre per commercializzare in Europa è sufficiente apporre al dispositivo la marcatura CE, negli USA si ottiene il permesso ad immettere nel mercato un dispositivo solo se quest'ultimo viene approvato dall'FDA A.1 tramite un rigido protocollo 4; negli Stati Uniti la marcatura verrà resa necessaria solamente qualora le autorità locali richiedano ulteriori garanzie in materia di sicurezza.

Infine, visto che la regolamentazione dei dispositivi medici negli USA è particolarmente severa, si vuole vedere se, per commercializzare un prodotto nel mercato

statunitense sia preferibile passare attraverso le regolamentazioni vigenti nei paesi che confinano con gli Stati Uniti, cioè Canada e Messico, con i quali gli USA hanno degli stretti accordi commerciali. Verrà fatta una panoramica sulle disposizioni in materia di apparecchiature mediche in questi due paesi, scoprendo che entrambe hanno buone affinità con le Direttive europee e dispongono di vantaggiosi scambi reciproci con gli USA.

## **5.1 Importare un dispositivo negli USA**

Le imprese estere che producono dispositivi medici e / o prodotti che emettono radiazioni che vengono importati negli Stati Uniti devono essere conformi alle normative vigenti negli Stati Uniti prima, durante e dopo l'importazione negli Stati Uniti o nei suoi territori. Per importare i dispositivi medici e / o prodotti che emettono radiazioni A.1 negli Stati Uniti, il prodotto deve soddisfare i requisiti normativi dell'FDA. L'FDA non riconosce le approvazioni regolamentative di altri paesi.

### **5.1.1 I produttori esteri**

Anche se il prodotto è autorizzato per la commercializzazione in un altro paese, al fine di importare i dispositivi negli USA i produttori esteri devono rispettare i requisiti normativi applicabili negli Stati Uniti in materia di dispositivi medici. Questi requisiti includono la registrazione dello stabilimento e dei dispositivi che si intende commercializzare nell'elenco dell'FDA, la fabbricazione in conformità con la regolamentazione del sistema di qualità, la segnalazione degli eventi avversi dei dispositivi medici, e la presentazione della Premarket Notification 510 (k) o della Premarket Approval PMA, qualora risultino applicabili. Inoltre, i produttori esteri devono designare un US Agent A.1. Come per i produttori nazionali, i siti di produzione estera sono soggetti all'ispezione da parte dell'FDA.

### 5.1.2 Importatore iniziale

L'importatore iniziale del dispositivo negli USA deve registrare il proprio stabilimento all'FDA. Un importatore iniziale è l'importatore che promuove la commercializzazione di un dispositivo da un produttore straniero alla persona che effettua la consegna finale o la vendita del dispositivo al consumatore finale o all'utilizzatore, ma che non riconfeziona/modifica il contenitore, l'involucro o l'etichettatura della confezione o del dispositivo stesso.

Gli importatori iniziali sono inoltre soggetti al MDR 4.7, riferendo le correzioni e le segnalazioni dei dispositivi medici. Ai sensi della normativa MDR, gli importatori sono infatti tenuti a segnalare gli incidenti in cui un dispositivo può aver causato o contribuito ad un decesso o a lesioni gravi, nonché a riportare le relazioni di determinati malfunzionamenti. Gli importatori devono mantenere un fascicolo MDR per ogni evento avverso. Tutte le denunce riguardanti i prodotti (eventi MDR e non MDR) devono comunque essere trasmesse al produttore.

### 5.1.3 I prodotti che emettono radiazioni

I produttori esteri che esportano prodotti elettronici (dispositivi medici o non medici) che emettono radiazioni verso gli Stati Uniti sono soggetti alle prescrizioni della legge federale Food, Drug, and Cosmetic Act, Subchapter C - Electronic Product Radiation Control. Questi requisiti comprendono le prestazioni standard, l'etichettatura e la presentazione delle relazioni sulla sicurezza del prodotto che emette radiazioni. Quando i produttori di prodotti emittenti radiazioni presentano le relazioni sulla sicurezza dei prodotti, queste relazioni vengono inserite in un database e viene loro assegnato un *accession number*. Gli importatori possono presentare i rapporti di sicurezza sui prodotti che emettono radiazioni per conto dei produttori.

### 5.1.4 Processo di importazione

Tutti i dispositivi medici che vengono importati negli Stati Uniti devono rispondere ai requisiti del Bureau of Customs and Border Protection (CBP), in aggiunta a quelli dell'FDA. I prodotti che non soddisfino i requisiti di regolamentazione del-

l'FDA possono essere trattenuti al loro ingresso. Vi è un accordo di collaborazione tra FDA ed CBP. La responsabilità principale del CBP è quella di amministrare il Tariff Act del 1930 e le successive modifiche. Gli oneri primari comprendono:

- la valutazione e la raccolta di tutti i dazi, le tasse e le imposte sulla merce importata;
- l'amministrazione e la revisione dei moduli di iscrizione di importazione;
- l'applicazione del CBP e leggi simili;
- la gestione dei trattati.

Il processo di importazione comincia quando l'importatore fornisce le necessarie informazioni d'ingresso al locale ufficio distrettuale del CBP. Le informazioni d'ingresso dovrebbero identificare il prodotto e contenere le informazioni adeguate per dimostrare che tale prodotto è conforme alle norme dell'FDA.

Le informazioni sul prodotto devono includere il nome del dispositivo e il codice del prodotto.

L'affermazione di conformità deve comprendere:

- il numero di registrazione dell'importatore
- il numero di registrazione degli stabilimenti esteri ed il nome dell'US Agent
- il numero del dispositivo medico nella lista dell'FDA
- il numero della Premarket Notification 510 (k) o Premarket Approval PMA, qualora applicabili.

Una volta assolate le procedure con il CBP, quest'ultimo passa una copia della richiesta al locale ufficio distrettuale dell'FDA, che determina se il prodotto è conforme ai requisiti dell'FDA. Alla dogana infatti, l'FDA può esaminare alcuni dispositivi per garantire la loro sicurezza ed efficacia, ed il FD&C Act 4.1 l'autorizza a detenere un prodotto regolamentato che sembra essere fuori del rispetto della legge. Se il proprietario o il destinatario del prodotto non riesce a fornire una prova evidente di conformità alle regolamentazioni statunitensi e non

presenta alcuna domanda per portare il dispositivo ad essere in conformità con l'Act, l'FDA si riserva il diritto di rifiutarsi a procedere con l'importazione di tale dispositivo, che dovrà essere esportato o distrutto entro novanta giorni. In caso contrario, entro 90 giorni verrà emesso un avviso di riconsegna doganale e una valutazione per la liquidazione dei danni, per un massimo di tre volte il valore del lotto.

Una persona che importa un dispositivo sperimentale è considerato un US Agent per l'esportatore estero e può agire sia in qualità di sponsor della sperimentazione clinica, sia garantire che un'altra persona agisca come sponsor delle indagini. Quindi, lo sponsor di un IDE deve essere situato negli Stati Uniti. Qualsiasi dispositivo sperimentale importato negli Stati Uniti deve essere contrassegnato e utilizzato in conformità alle norme dell'FDA. [43].

Si noti inoltre che per poter importare un prodotto negli USA è obbligatoria l'etichettatura in lingua inglese.

## 5.2 **Regolamentazione dei dispositivi in Italia ed in Europa**

In base alla direttiva europea 93/42/CE del 14 Giugno 1993 (recepita in Italia dal Decreto legislativo del 24 Febbraio 1997, n 46):

si definisce **dispositivo medico** qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento, e destinato dal fabbricante a essere impiegato nell'uomo a scopo di:

- diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia;
- diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap;
- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico;

- intervento sul concepimento, la cui azione principale voluta nel o sul corpo umano non sia conseguita con mezzi farmacologici né immunologici né mediante metabolismo, ma la cui funzione possa essere assistita da tali mezzi.

La definizione di cui sopra viene modificata dalla recente direttiva europea 2007/47/CE pubblicata il 5 Settembre 2007, che aggiunge il *software* oltre agli strumenti, apparecchi, impianti e sostanze. La nuova direttiva europea in oggetto, recepita dagli Stati Membri entro Dicembre 2008, è entrata in vigore a partire da Marzo 2010.

### 5.2.1 Classificazione

I dispositivi medici sono raggruppati, in funzione della loro complessità e del potenziale rischio per il paziente, in **quattro classi: I, IIa, IIb, III**. La classificazione dipende dalla *destinazione d'uso* indicata dal fabbricante e va attribuita consultando le regole di classificazione riportate nell'Allegato IX del Decreto legislativo 24 febbraio 1997, n 46.

La classificazione si attua fundamentalmente tenendo conto:

- dell'invasività del dispositivo,
- della sua dipendenza da una fonte di energia (dispositivo attivo),
- 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 *emphinvasivi* sono invece quelli destinati a penetrare anche solo parzialmente nel corpo, tramite un orifizio o una superficie corporea.

A livello nazionale, l'approvazione della Classificazione nazionale dei dispositivi medici (CND), con decreto ministeriale del 20 febbraio 2007, ha messo a disposizione di tutti gli operatori interessati uno strumento che consente di classificare univocamente i numerosissimi tipi di dispositivi in commercio: il 'Repertorio' dei Dispositivi Medici, che ha posto le basi per la creazione di una banca

dati generale dei dispositivi medici commercializzati in Italia, a cui dovranno essere iscritti tutti i prodotti di questo genere utilizzati nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale.

Nel 2007 infatti il Ministero della Salute Italiano ha attivato la Banca Dati / Repertorio al fine di registrare, con procedura on-line, e di tenere monitorati tutti i dispositivi medici commercializzati in Italia, in attesa dell'implementazione dell'EUDAMED, il database per dispositivi medici della Comunità Europea.

Il decreto, in vigore dal 6 Febbraio 2010 stabilisce che i dispositivi medici commercializzati in Italia a partire dal 6 Febbraio 2010 debbano essere registrati nella Banca Dati all'atto dell'immissione in commercio.

Ovviamente dopo la registrazione iniziale, tutti i cambiamenti in materia di informazione o di revisione dei documenti devono essere comunicati e inviati al Ministero della Salute. Pertanto eventuali modifiche e /o aggiornamenti a manuali d'uso, etichette, certificati CE, nomi commerciali del dispositivo inserito ecc...devono obbligatoriamente essere aggiornati anche nella Banca Dati del Ministero.

Nella parte B vi è un esempio di classificazione di robot a scopo riabilitativo.

### **5.2.2 Direttive europee**

A livello europeo, il settore dei dispositivi medici è interamente regolamentato da direttive europee il cui duplice obiettivo è di garantire innanzitutto la sicurezza dei prodotti e di favorirne la libera circolazione all'interno dell'Unione Europea. In questo contesto sono tre le direttive che interessa richiamare:

- *Direttiva 93/42/CE* - Medical Device Directive (MDD), modificata dalla *2007/47/CE*, riguardante tutti quei dispositivi medici che non rientrassero nel campo di applicazione delle due direttive riportate di seguito;
- *Direttiva 90/385/CE* - Active Implantable Medical Device Directive (AIMDD), riguardante i dispositivi medici impiantabili attivi A.1;
- *Direttiva 98/79/CE* - In Vitro Diagnostic Medical Devices Directive (IVDDD), riguardante i dispositivi medico-diagnostici in vitro A.1.

Ciascuna di queste tre direttive, in base ai prodotti a cui si riferisce, si prefigge in sintesi di raggiungere alcuni obiettivi, tra cui:

- la *sicurezza* del prodotto, intesa come la minimizzazione dei rischi connessi all'utilizzo dello stesso e comparati al suo possibile beneficio;
- l'*idoneità* rispetto alla destinazione d'uso;
- l'*affidabilità* delle prestazioni.

Le direttive attualmente in vigore fissano dei *requisiti essenziali* 3.3 che i dispositivi medici devono rispettare per poter essere immessi nel mercato comunitario. I requisiti essenziali non sono altro che le specifiche che definiscono i limiti di sicurezza e il livello di accettabilità di rischio del dispositivo, tenuto conto del beneficio apportato al paziente. Pertanto, i dispositivi medici devono soddisfare i pertinenti requisiti essenziali prescritti in considerazione della rispettiva destinazione d'uso.

La nuova direttiva europea 2007/47/CE, che è entrata in vigore da Marzo 2010, introduce il concetto di *efficacia clinica* (usability 3.3) tra gli obiettivi da raggiungere nella progettazione e costruzione di un dispositivo medico. La dimostrazione dell'efficacia clinica passa attraverso la definizione di valutazioni cliniche che si basino su dati e risultati clinicamente rilevanti (dimostrati e dimostrabili).

### 5.2.3 La marcatura CE

La marcatura CE, attestando il rispetto del dispositivo alla normativa europea di riferimento, ne garantisce la sicurezza e ne consente la libera circolazione nell'intero territorio della UE.

La verifica dei requisiti essenziali per l'applicazione del marchio CE è effettuata dai cosiddetti *Organismi Notificati* A.1 che hanno la facoltà di svolgere le procedure di certificazione. Il fabbricante può rivolgersi a qualsiasi Organismo Notificato accreditato in Italia o in un altro Paese comunitario, a sua scelta.

Qualunque dispositivo medico, per poter recare la marcatura CE, deve corrispondere ai cosiddetti *requisiti essenziali*: '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’.

Si tratta di requisiti di sicurezza e di efficacia, che sia i dispositivi sia il loro sistema produttivo devono possedere; questo significa che, per produrre un dispositivo medico, 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. 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.

Un elemento chiave è la classificazione dei dispositivi medici, ovvero l’attribuzione del dispositivo alla classe di appartenenza in funzione delle sue caratteristiche e destinazione d’uso.

- 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. 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. Le valutazioni saranno sottoposte all’esame di un Organismo Notificato, il cui intervento si limiterà:

- nel caso dei prodotti sterili, ai soli aspetti della fabbricazione che

- riguardano il raggiungimento e il mantenimento dello stato sterile;
- nel caso di dispositivi con funzione di misura, ai soli aspetti della fabbricazione che riguardano la conformità dei prodotti ai requisiti metrologici.
- Per la classe IIa il fabbricante chiederà all'Organismo Notificato l'approvazione delle proprie strutture produttive e/o del proprio 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.
  - 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, o il mandatario A.1 stabilito nella Comunità Europea, di dispositivi medici destinati a sperimentazioni cliniche non devono essere muniti di marcatura CE; essi devono però inviare una comunicazione al Ministero della Salute. La comunicazione è dovuta anche se le sperimentazioni cliniche riguardano destinazioni del dispositivo diverse da quelle che sono state oggetto di marcatura CE.

Si noti che, mentre negli USA era necessario effettuare una Marketing Application A.1 per ottenere l'autorizzazione alla vendita, nell'UE si deve riportare un Fascicolo Tecnico, che ha uno specifico valore legale per dimostrare validità della marcatura CE e la conformità del prodotto alle prescrizioni di legge (Direttiva 93/42/CEE); esso dovrebbe rappresentare per il fabbricante uno strumento di lavoro in cui raccogliere ed ordinare tutta la documentazione costruttiva di prodotto, seguendone la storia durante tutta la sua vita produttiva.

Marketing Application e Fascicolo Tecnico sono quindi, per la loro natura, documenti diversi tra loro. [46]

Il marchio CE è riportato in figura 5.1.

### 5.2.4 Enti di normazione europei

L'applicazione corretta delle direttive può essere ritenuta uno strumento fondamentale per fornire prestazioni sanitarie di qualità in quanto implica una totale revisione non solo dei processi produttivi a carico del fabbricante, ma di tutta la filiera dell'utilizzo del dispositivo medico.

A corredo delle direttive europee esistono una serie di norme tecniche che definiscono i requisiti specifici per determinate tipologie di prodotti o tipologie di prove da eseguire sui prodotti. Secondo la direttiva 98/34/CE una **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, e appartiene a una delle seguenti categorie:

1. Norma Internazionale (elaborata dall'ISO, oppure dall'IEC per il settore elettrico <sup>1</sup> )
2. Norma Europea (elaborata rispettivamente da CEN o CENELEC <sup>2</sup> )
3. Norma Nazionale (elaborata, in Italia, da UNI o CEI <sup>3</sup>).

---

<sup>1</sup>ISO (International Organization for Standardization); IEC (International Electrotechnical Commission).

<sup>2</sup>CEN (Comité Européen de Normalization); CENELEC (Comité Européen de Normalisation Electrotechnique).

<sup>3</sup>UNI (Ente Nazionale Italiano di Unificazione); CEI (Comitato Elettrotecnico Italiano).



Figura 5.1: Schema riassuntivo del MDR [7].

### 5.3 Confronto tra FD&C Act e MDD

I Medical Device Amendments del 1976 introdussero molti nuovi concetti che vennero poi recepiti nella Medical Device Directive, talvolta con qualche modifica.

I principali esempi sono:

#### **Classificazione .**

La classificazione dei dispositivi, in accordo con la percezione del rischio e con diverse procedure di valutazione della conformità a seconda della classe, è sicuramente uno dei punti di somiglianza. In origine era inteso che la MDD dovesse avere tre classi corrispondenti a quelli dell'FDA. Tuttavia l'idea dei pannelli classificazione, come quelli utilizzati negli Stati Uniti, era inaccettabile per la Commissione Europea a causa del del costo in termini di tempo e di burocrazia. Il dover comunque formulare una serie di regole con cui condurre la classificazione dei dispositivi ha portato all'introduzione di quattro classi. Nonostante l'impossibilità di far corrispondere tre classi a quattro, vi è una corrispondenza generale nella gradazione dei dispositivi medici nei due sistemi.

#### **Norme di buona fabbricazione .**

La Medical Devices Directive incorpora in sé le norme di buona fabbricazione, che si richiamano alle GMP statunitensi. La differenza rispetto ai Medical Device Amendments del 1976 consiste nel fatto che nella MDD le norme di buona fabbricazione sono divise in tre livelli, secondo le direttive delle serie ISO 9000<sup>4</sup>. La revisione dell'US Regulation nel 1996 ha riportato le GMP in linea con le corrispondenti europee. Ad oggi quindi tali norme sono simili nei contenuti, ma vengono applicate in modo diverso: mentre nell'Unione Europea le norme di buona fabbricazione sono un requisito pre-marketing, negli USA le GMP fanno parte dei requisiti post-marketing,

---

<sup>4</sup>Con la sigla ISO 9000 si identifica una serie di normative e linee guida sviluppate dall'Organizzazione internazionale per la normazione, le quali definiscono i requisiti per l'implementazione, in una organizzazione, di un sistema di gestione della qualità, al fine di condurre i processi aziendali, migliorare l'efficacia e l'efficienza nella realizzazione del prodotto e nell'erogazione del servizio, ottenere ed incrementare la soddisfazione del cliente.

a meno che, conducendo un'ispezione presso gli stabilimenti dell'azienda, l'FDA non l'abbia giudicata insufficiente.

### **Vigilanza .**

I requisiti di segnalazione degli eventi avversi e di sorveglianza post - marketing della MDD sono tratti dal sistema statunitense e sono essenzialmente gli stessi.

Ci sono anche delle differenze fondamentali tra il modello europeo e quello statunitense:

**La prima differenza** sta proprio nella ragione per cui viene effettuata la regolamentazione.

Negli stati Uniti i dispositivi sono regolamentati per essere sicuri ed efficaci, dove l'efficacia di un dispositivo viene determinata sulla base di indagini ben controllate, inclusi eventuali studi clinici da parte di personale esperto; per attestare l'efficacia si deve arrivare alla conclusione che il dispositivo fornisca l'effetto clinico sostenuto dal produttore in modo affidabile. Non è sufficiente dimostrare che il dispositivo compia qualche effetto fisiologico, ma bisogna che esso fornisca qualche beneficio medico.

La MDD invece non fa nessun accenno al termine 'efficacia' o ad un termine equivalente. Nell'Unione Europea infatti il requisito fondamentale è che 'non comprometta le condizioni cliniche dei pazienti, la sicurezza e la salute dell'operatore o di altre eventuali persone, a condizione che gli eventuali rischi, che possono essere associati con l'utilizzo, costituiscano dei rischi accettabili in rapporto ai benefici per il paziente e che siano compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza '. Questa affermazione, contenuta nella MDD, identifica dei casi particolari in cui determinare i benefici offerti dal dispositivo (che possono essere interpretati come la sua 'efficacia'). In entrambe i casi invece i dispositivi sono tenuti a realizzare 'le prestazioni previste dal costruttore'.

### **Sperimentazione .**

La Direttiva 2007/47/EC, entrata in vigore il 21 Marzo 2010, ha stabilito l'obbligatorietà dei dati clinici per TUTTI i dispositivi medici, compresi quelli di Classe I, mentre negli USA la sperimentazione clinica è necessaria solo per alcune 510(k) e per la maggior parte delle PMA.

### **Riferimenti agli standard .**

L'essere 'ritenuto conforme' agli standard è una caratteristica fondamentale in tutte le direttive europee.

Negli USA invece le valutazioni delle 510(k) e delle PMA vengono effettuate basandosi sull'equivalenza sostanziale' e sui requisiti di 'sicurezza ed efficacia'. Il Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) del 1997 ha introdotto il concetto di 'standard di consenso' da utilizzare nelle valutazioni, ma l'utilizzo reale è piuttosto ristretto.

### **Flessibilità nella valutazione della conformità .**

La MDD offre un certo grado di libertà del produttore nel scegliere il metodo di valutazione della conformità da utilizzare per i dispositivi in tutte le classi diverse dalla Classe I.

Non esiste invece una tale flessibilità nel sistema statunitense.

### **Valutazione della conformità da parte di terzi .**

Ad oggi sono stati identificati in Europa 62 organismi notificati. Ognuna di essi può essere indifferentemente scelto dal costruttore per effettuare le procedure di valutazione che portano all'apposizione della marcatura CE. La maggior parte di questi organismi sono organizzazioni del settore privato.

Le leggi degli Stati Uniti invece permettono solo all'FDA di determinare l'accettabilità dei dispositivi medici, anche se dal 1996 è stato introdotto un 'progetto pilota' dal FDAMA secondo il quale alcuni organismi del settore privato possono svolgere una prima revisione di una domanda 510(k) e riferire l'esito all'FDA, che prenderà poi la sua decisione in merito. [47]

## 5.4 **Regolamentazione dei dispositivi in Canada**

I dispositivi medici sono stati regolati in Canada dai Medical Device Regulations, del 1978, e dal Food and Drugs Act, del 1985. I Regulations sono amministrati dal Medical Devices Bureau del Ministero della Salute canadese.

I dispositivi devono essere sicuri ed efficaci, tuttavia la revisione della prove che attestino la sicurezza e l'efficacia sono richieste solo per un numero limitato di dispositivi, come descritto dalla Part V dei Regulations. Per tutti gli altri dispositivi è sufficiente presentare una notifica al Bureau e tenere a disposizione per l'ispezione le prove che dimostrino la sicurezza e l'efficacia.

Delle nuove regolamentazioni, in vigore a partire dal 1998 hanno portato il Canada ad essere in linea con molti aspetti della MDD:

- Tutti i dispositivi devono essere conformi ai requisiti essenziali, gli stessi della MDD.
- Nel soddisfare i requisiti essenziali, viene considerata la conformità agli standard specifici.

Tutti i dispositivi medici devono essere registrati nel Medical Devices Program; le informazioni da fornire per poter effettuare la registrazione dipendono dalla classificazione del dispositivo.

- I dispositivi vengono classificati in quattro classi tramite delle regole che sono praticamente identiche a quelle della MDD.
- Produttori di dispositivi di Classe II, III e IV devono avere le licenze del dispositivo; gli importatori ed i distributori di dispositivi medici devono avere le licenze dello stabilimento.
- Ci sono i requisiti per l'etichettatura, per i verbali sugli eventi che hanno causato incidenti, nonché le condizioni specifiche per l'utilizzo di dispositivi in via di sperimentazione. [47]

## 5.5 Regolamentazione dei dispositivi in Messico

Per poter essere importati in Messico, tutti i dispositivi medici o i prodotti sanitari che entrano in contatto con il corpo umano devono essere registrati presso il Segretariato della Salute (Secretaria de la Salud).

La Commissione Federale per la Protezione dai Rischi Sanitari (COFEPRIS) è l'ente incaricato di esaminare ogni richiesta di registrazione dei dispositivi medici.

Tale commissione rilascia autorizzazioni e licenze di esportazione. Si occupa inoltre dell'evoluzione delle norme, della gestione del rischio sanitario e della vigilanza.

I dispositivi medici sono divisi in tre classi di rischio: I,II e III a seconda della conoscenza e della diffusione del dispositivo medico e se è o non è impiantabile.

Per avviare il processo di registrazione, è necessario compilare una domanda (in originale e una copia) e presentare numerosi documenti relativi al prodotto, al produttore e al rappresentante del produttore / distributore in Messico. Le domande devono infatti contenere le informazioni tecniche sul prodotto, comprese le materie prime, qualsiasi norma messicana che sia soddisfatta e, per i prodotti importati, un certificato di esportazione o un certificato di libera vendita, e l'individuazione del distributore messicano.

Sotto il North American Free Trade Agreement (NAFTA) <sup>5</sup> alcuni prodotti, compresi la maggior parte dei dispositivi medici, che 'provengono' dal Canada, dal Messico, o dagli Stati Uniti godono di tariffe a prezzo basso o addirittura nullo, qualora vengano negoziati tra questi tre paesi. Al fine di ricevere questo trattamento preferenziale, i prodotti in questione devono avere un 'certificato di origine' NAFTA. [47, 48]

Il simbolo del NAFTA è riportato in figura 5.2.

Il COFEPRIS ha emesso un 'accordo di equivalenza' da applicare ai dispositivi medici (compresi i dispositivi diagnostici in-vitro) che vengono commercializzati negli Stati Uniti e in Canada. Questo accordo è entrato in vigore il 25 Novembre 2010.

---

<sup>5</sup>Il North American Free Trade Agreement (NAFTA) è un trattato di libero scambio commerciale stipulato tra Stati Uniti, Canada e Messico.





Figura 5.2: Simbolo del NAFTA [48].

L'intento principale di tale accordo è quello di accelerare la disponibilità di dispositivi medici sicuri ed efficaci ai cittadini messicani. Dal momento che un numero considerevole di dispositivi medici venduti in Messico hanno ottenuto regolare autorizzazione alla vendita anche negli Stati Uniti e in Canada, e gli standard di sicurezza di questi Paesi sono riconosciuti come equivalenti a quelli della General Health Law del Messico, COFEPRIS riconoscerà l'autorizzazione alla commercializzazione in questi paesi di dispositivi medici e dispositivi diagnostici in-vitro come prova sufficiente di sicurezza e di efficacia.

Questo accordo si applicherà ai seguenti dispositivi medici:

- Dispositivi di Classe I, II e III ammessi, sdoganati o approvati dall'FDA
- Dispositivi di Classe II, III e IV registrati presso Health Canada

Molte delle implicazioni pratiche di questo accordo non sono però ancora state determinate. Comunque il nuovo accordo sarà un fattore importante per qualsiasi azienda che commercializza dispositivi medici negli Stati Uniti e / o in Canada e vorrebbe entrare nel mercato messicano. Al momento non esistono accordi in senso opposto, cioè riconoscimenti da parte di FDA o Canada Health alle certificazioni rilasciate dal COFEPRIS. [21]



# Conclusioni

In questo lavoro di tesi sono stati dapprima presentati i principi di progettazione da seguire per garantire un buon risultato nel processo di certificazione di dispositivo medico.

In seguito sono stati approfonditi gli standard internazionali di riferimento per le apparecchiature elettromedicali, quali ISO 14971 ed IEC 60601-1.

Dopo aver capito i principi su cui era basata la normazione internazionale nel campo medicale, è stata data una descrizione dell'iter da seguire per poter importare un dispositivo nel mercato target, cioè quello statunitense, ed è stata appurata la complessità della regolamentazione a cui conformarsi per poter ottenere l'approvazione da parte della FDA.

I passi fondamentali per un produttore straniero sono nominare un US Agent e procedere con la classificazione del dispositivo, per decidere che tipo di richiesta formalizzare alla FDA. Infine c'è da pagare un dazio alla dogana.

Gli USA però intrattengono degli scambi commerciali bilaterali vantaggiosi con il Canada e con il Messico grazie al North American Free Trade Agreement (NAFTA).

Particolarmente interessante risulta il Messico, in quanto campione mondiale di accordi internazionali, siano essi patti di cooperazione oppure mutue agevolazioni tariffarie. Esso è l'unico stato al mondo ad avere accordi con tutte le maggiori economie mondiali (UE, NAFTA, Giappone, etc. . .)).

Evidentemente anche per gli operatori italiani ed europei che intrattengano rapporti con le imprese messicane, questa caratteristica si può rivelare di importanza strategica fondamentale per entrare a 'dazio zero', o quasi, ad esempio nel mercato americano e canadese.

L'unico ostacolo che si frappone (oltre alla certificazione della FDA) è che il dispositivo deve avere un 'certificato di origine' NAFTA (dev'essere originario di USA, Canada o Messico). Fatta questa considerazione, si può concludere che il mercato messicano è fortemente raccomandabile per gli imprenditori europei, in particolare per quelli più lungimiranti che programmano le proprie strategie di internazionalizzazione nel medio-lungo periodo. In questo modo un imprenditore può creare una sede dell'azienda in Messico nella quale importare tutti i componenti dell'apparecchiatura, di per se non definibili come dispositivi medici. Nella sede messicana potrà poi essere assemblato il dispositivo che potrà ottenere così il certificato d'origine NAFTA, spendibile nel mercato statunitense.





# Appendice A

## Glossario

In questa sezione sono presenti il glossario dei termini usati e un elenco di chiavi di ricerca (*keyword*), con relativa traduzione italiana, utili per il reperimento degli argomenti sui motori di ricerca internazionali.

### A.1 Glossario di riferimento

- **APPARECCHIATURA ELETTROMEDICALE** - *medical electrical equipment*

E' definita apparecchiatura elettromedicale un'apparecchiatura utilizzata per diagnosticare, trattare, monitorare un paziente o per compensare o alleviare il disagio per infortunio o disabilità attraverso un contatto fisico ed elettrico con il paziente e/o trasferendo energia dal/al paziente. Le parti dell'attrezzatura che entrano in contatto con il paziente o quelle che il paziente può toccare sono chiamate parti applicate. Un paziente è un qualsiasi essere vivente, animale o umano, che deve subire un trattamento medico o dentale o che è sotto controllo medico.

- **CDRH**

Il Center for Devices and Radiological Health (CDRH) della Food and Drug Administration (FDA) è il riferimento per tutte le aziende americane che producono, riconfezionano, rietichettano, esportano o importano dispositivi medici da e per gli Stati Uniti.

- **CHASSIS** - *enclosure*  
Superficie esterna del dispositivo elettromedicale o parte di essa.
- **CICLO DI VITA** - *life cycle*  
Tutte le fasi della vita di un dispositivo medico, dalla concezione iniziale alla disattivazione e smaltimento finale.
- **CONDIZIONI NORMALI** - *normal condition*  
Condizione per la quale tutti i mezzi di protezione sono integri.
- **CORRENTE DI DISPERSIONE** - *leakage current*  
Corrente non funzionale.
- **DANNO** - *harm*  
Lesioni fisiche o alla salute delle persone, o danneggiamento alle cose o all'ambiente.
- **DESTINAZIONE D'USO** - *intended use*  
L'uso cui è destinato un prodotto, un processo o un servizio secondo le specifiche, le istruzioni e le informazioni fornite dal fabbricante.
- **DISPOSITIVO ELETTRONICO CHE EMETTE RADIAZIONI**  
- *medical electrical equipment*  
Un 'dispositivo elettronico' è definito come un qualsiasi prodotto fabbricato o assemblato (o un componente, una parte o un accessorio di tale prodotto) che, quando è in funzione:
  1. contiene o agisce come parte di un circuito elettronico e
  2. emette (in assenza di un'efficace schermatura o di altri controlli) radiazioni elettroniche.Un 'dispositivo elettronico che emette radiazioni' è definito come un dispositivo che emette radiazioni:
  - ionizzanti o non ionizzanti, elettromagnetiche o particelle di radiazioni,



- ad onde sonore, ad infrasuoni, o ultrasuoni, emesse da un prodotto elettronico come il risultato del funzionamento di un circuito elettronico in tale prodotto.

Esempi di prodotti elettronici sono:

- medicali: diagnostica a raggi X o di dispositivi di imaging a ultrasuoni, sterilizzatori a microonde, coagulatori laser, acceleratori di elettroni a raggi X, lampade solari, dispositivi dentali a raggi ultravioletti;
- non medicali: forni a microonde, televisori e ricevitori monitor (schermi video), i laser di intrattenimento, sistemi a raggi X ad uso industriale, telefoni cordless e cellulari, lettori CD laser.

● **DISPOSITIVO MEDICO** - *medical device*

Qualsiasi strumento, apparato, attrezzo, macchina, applicazione, impianto, reagente in vitro, software o altri articoli simili che il fabbricante ha destinato di utilizzare da soli o in combinazione, per gli esseri umani per uno o più scopi specifici:

- diagnosi, prevenzione, monitoraggio, trattamento o riduzione della malattia
- diagnosi, prevenzione, trattamento, riduzione o compensazione di una lesione
- ricerca, sostituzione, modifica o supporto all'anatomia o ad un processo fisiologico a sostegno della vita
- per il controllo del concepimento
- per disinfettare i dispositivi medici
- per dare informazioni a scopi medici attraverso lo studio di campioni in vitro. <sup>1</sup>

● **DISPOSITIVO MEDICO DIAGNOSTICO IN VITRO (IVD)** - *In Vitro Diagnostic medical device (IVD)*

---

<sup>1</sup>Come sinonimo di dispositivo medico verranno utilizzati anche i seguenti termini: apparecchiatura medica/medicale, attrezzatura medica, prodotto.

Dispositivi medici per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano previsti dal costruttore di fornire informazioni diagnostiche, monitoraggio o ragioni di compatibilità.

- **DISPOSITIVO MEDICO IMPIANTABILE ATTIVO** - *active implantable medical device*

i Dispositivi impiantabili attivi sono i dispositivi destinati a permanere per un tempo molto lungo, più di 30 giorni, all'interno del corpo umano e alimentati da una fonte di energia: esempio classico il pace-maker.

- **DOCUMENTO DI ACCOMPAGNAMENTO** - *accompanying document*

Documento che accompagna un dispositivo medico e deve contenere almeno le istruzioni per l'uso ed una descrizione tecnica; il documento di accompagnamento è considerato parte del dispositivo e contiene informazioni inerenti la sicurezza per il personale responsabile dell'installazione, dell'uso e della manutenzione del dispositivo stesso, per l'operatore o per l'utente.

- **FDA**

La Food and Drug Administration è l'ente statunitense i cui ruoli assegnati sono la tutela della salute del consumatore, lo sviluppo e la diffusione di prodotti e di dispositivi di beneficio potenziale per la salute pubblica e la sorveglianza, la regolamentazione ed il monitoraggio dell'immissione sul commercio di prodotti alimentari, cosmetici, dispositivi medici, di prodotti biologici, farmaceutici e ad emissione di radiazioni.

- **FABBRICANTE** - *manufacturer*

Persona fisica o giuridica responsabile della progettazione, fabbricazione, confezionamento, etichettatura o di un dispositivo medico, dell'assemblaggio di un sistema, o dell'adattamento di un dispositivo medico, prima di essere immesso sul mercato o messo in servizio, indipendentemente dal fatto che queste operazioni siano eseguite da tale persona o per conto di terzi.<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup>Il termine produttore verrà utilizzato come sinonimo di fabbricante.

- **FASCICOLO DI GESTIONE DEL RISCHIO** - *risk management file*  
Schede e documentazione varia prodotta durante il processo di gestione del rischio.
- **GRAVITÀ** - *severity*  
Misura delle possibili conseguenze di un pericolo.
- **ISOLAMENTO DI BASE** - *basic insulation*  
Isolamento che provvede ad una protezione di base dagli shock elettrici, tramite un mezzo di protezione.
- **MANDATARIO** - *Agent*  
La persona fisica o giuridica che, dopo essere stata espressamente designata dal fabbricante, agisce e può essere interpellata dalle autorità e dagli organismi nazionali competenti (comunitari nell'UE, federali negli USA) in vece del fabbricante, per quanto riguarda gli obblighi che la legislazione impone a quest'ultimo.
- **MARKETING APPLICATION** - *domanda di vendita*  
È una richiesta da effettuare all'FDA per ottenere l'approvazione a commercializzare il dispositivo. **510(K)** e **PMA** sono marketing applications. Alcuni dispositivi possono essere esenti dalla Marketing Application e presentare altri tipi di domanda, in particolare i dispositivi in fase di sperimentazione possono presentare un IDE, oppure i produttori di dispositivi per una piccola minoranza di pazienti possono presentare un HUD.
- **MARKETING CLEARANCE** - *autorizzazione alla vendita*  
Autorizzazione che rilascia l'FDA per poter commercializzare un dispositivo medico negli USA.
- **MEZZI DI PROTEZIONE** - *means of protection*  
Mezzi per ridurre il rischio dovuto allo shock elettrico, in accordo con i requisiti dello standard.
- **NORMALE UTILIZZO** - *normal use*  
Operazioni effettuate in accordo con le istruzioni per l'uso, incluse le ispe-

zioni di routine, le regolazioni effettuate dall'operatore e lo stand-by. Il normale utilizzo non deve essere confuso con la DESTINAZIONE D'USO: mentre entrambe includono l'utilizzo secondo le aspettative del fabbricante, la destinazione d'uso si concentra unicamente nello scopo medico, mentre il normale utilizzo include anche la manutenzione, i servizi, il trasporto, etc...

- **NORMATIVA** - *standard*

Le normative sono documenti tecnici con le seguenti caratteristiche:

- Contengono specifiche tecniche di applicazione volontaria
- Sono elaborati attraverso il consenso delle parti interessate (stakeholders)
- Sono basati sui risultati dell'esperienza e dello sviluppo tecnologico
- Sono approvati da un organismo nazionale, regionale o internazionale di normazione riconosciuto
- Sono disponibili al pubblico

Gli standard offrono un linguaggio comune di comunicazione fra le imprese, la pubblica amministrazione e gli utenti/consumatori, stabiliscono un equilibrio socioeconomico fra i diversi attori che partecipano alle transazioni commerciali, base per qualsiasi economia di mercato, e sono una base necessaria delle relazioni fra cliente e fornitore. Gli standard quindi rappresentano i livelli, qualitativi o quantitativi, considerati accettabili, ai quali dovranno tendere le attività. Sono utili per controllare l'accettabilità di un risultato/prodotto di una certa attività o delle sequenze e modalità di svolgimento della stessa (standard di prodotto e di processo). Il **PRODOTTO** è il risultato materiale che si ottiene al termine di un processo. La qualità del prodotto deriva dalla qualità del processo. Un **PROCESSO** indica una sequenza di azioni e di fasi tra loro collegate e scelte per raggiungere uno scopo o per realizzare un prodotto. <sup>3</sup>

---

<sup>3</sup>Il termine normativa verrà utilizzato come sinonimo di standard.

- **PERICOLO** - *hazard*  
Fonte potenziale di danno.
- **OPERATORE** - *operator*  
Persona che maneggia l'apparecchiatura elettromedicale.
- **ORGANISMO NOTIFICATO** - *notified body, third party*  
Gli Organismi Notificati sono Enti pubblici o privati, autorizzati dalle Autorità competenti dei singoli Stati membri ad espletare, su richiesta delle ditte fabbricanti, le procedure di valutazione conformità e di certificazione dei dispositivi medici previste dalla normativa vigente in materia di dispositivi medici.
- **PARTI APPLICATE** - *applied parts*  
Parti del dispositivo che vanno a contatto col paziente durante il normale utilizzo del dispositivo stesso, e quelle che potrebbero andare a contatto col paziente in maniera accidentale o indiretta.
- **RISCHIO** - *risk*  
Combinazione della probabilità che accada un danno e della relativa gravità.
- **RISCHIO RESIDUO** - *residual risk*  
Rischio rimanente, dopo aver preso delle misure di protezione.
- **SICUREZZA** - *safety*  
La sicurezza è definita come il processo di progettazione di un prodotto per proteggere l'utente da questi potenziali pericoli: shock, fuoco, lesioni, radiazioni e intossicazioni chimiche.
- **SICUREZZA DI BASE** - *basic safety*  
Libertà dai rischi inaccettabili causati da pericoli fisici quando il dispositivo elettromedicale è utilizzato in condizioni normali e di guasto singolo.
- **SINGOLO GUASTO** - *single fault*  
Guasto di una componente critica per la sicurezza.

- **SITUAZIONE PERICOLOSA** - *hazardous situation*

Circostanza nella quale persone, cose o ambiente sono esposti ad uno o più pericoli.

- **SPONSOR**

Uno sponsor è una persona o altro ente che avvia ma in realtà non conduce l'inchiesta per presentare un IDE.

- **STAKEHOLDER** - *'azionista'*

Con il termine stakeholder si individuano i soggetti portatori di interessi nei confronti di un'iniziativa economica, sia essa un'azienda o un progetto. Fanno, ad esempio, parte di questo insieme: i clienti e i consumatori, i produttori ed i fornitori, i finanziatori (banche e azionisti), i collaboratori, pubblica amministrazione, centri di ricerca e laboratori, collegi e ordini professionali, ma anche gruppi di interesse esterni come i residenti di aree limitrofe all'azienda o gruppi di interesse locali. Nei documenti dell'FDA uno stakeholder è un individuo, un gruppo o un'organizzazione che può influenzare, essere influenzato, oppure percepire di essere interessato da un rischio. Anche coloro a cui spetta il compito di prendere decisioni possono essere stakeholder. Nel contesto di questa tesi gli stakeholder principali sono il paziente, il personale sanitario, le autorità preposte alla regolamentazione e l'industria.

- **STATO DELL'ARTE** - *state of the art*

È utilizzato per indicare ciò che è attualmente e generalmente accettato come buona pratica. Vari metodi possono essere utilizzati per determinare lo 'stato dell'arte' per un particolare dispositivo medico. Alcuni esempi sono:

- lo standard utilizzato per i dispositivi stessi o simili;
- le migliori pratiche, come quelle usate in altri dispositivi dello stesso tipo o simili;
- i risultati di ricerche scientifiche riconosciute.

Stato dell'arte non significa necessariamente la soluzione tecnologicamente più avanzata.

- **USABILITY** - *efficacia clinica*

Usability è la caratteristica che stabilisce l'efficacia, l'efficienza e la soddisfazione dell'operatore nel capire l'utilizzo di un dispositivo.

## A.2 Chiavi di ricerca

Inglese	Italiano
risk management	gestione del rischio
essential performance	requisiti essenziali
consensus standard	standard di consenso
usability	efficacia clinica





# Appendice B

## Cerificazione di robot per la riabilitazione

Negli USA l'FDA fornisce un database per la ricerca dei dispositivi medici che hanno ottenuto l'approvazione a circolare nel territorio statunitense; il database può essere consultato liberamente nel sito web dell'agenzia per ricercare dispositivi simili a quello che si intende commercializzare. A seconda delle informazioni disponibili la ricerca si può effettuare:

- a partire dai pannelli di classificazione in base alla specialità medica a cui afferisce il dispositivo, qualora non si abbiano ulteriori informazioni dei dispositivi simili a quello sotto esame, come riportato in figura 4.2.
- a partire dalle informazioni che si hanno sul dispositivo, come riportato in figura B.1.
- a partire dalle informazioni che si hanno sull'azienda produttrice, come riportato in figura B.2.

I dispositivi d'interesse sono i robot per la riabilitazione di braccia, mani, polsi prodotti dalla ditta americana 'INTERACTIVE MOTION TECHNOLOGIES, INC.'. Un esempio dei robot prodotti è fornito in figura B.3.

Effettuando la ricerca tramite stabilimento il risultato ottenuto è visibile in figura B.4.

Search Classification Database		Help   Download Files   More About Classification	
<b>Device</b>	<input type="text"/>	<b>Product Code</b>	<input type="text"/>
<b>Review Panel</b>	<input type="text"/>	<b>SubmissionType</b>	<input type="text"/>
<b>Regulation Number</b>	<input type="text"/>	<b>Third Party Elligible</b>	<input type="text"/>
<b>Sort By</b>	<input type="text"/>	<b>Device Class</b>	<input type="text"/>
For full-text search, select <i>Go To Simple Search</i> button			
<input type="button" value="Search"/>	<input type="button" value="Clear"/>	<input type="text" value="Records per Report Page"/>	<input type="button" value="Go to Simple Search"/>

Figura B.1: Database dei dispositivi medici [43].

Search Classification Database		Help   Download Files   More About Classification	
<b>Device</b>	<input type="text"/>	<b>Product Code</b>	<input type="text"/>
<b>Review Panel</b>	<input type="text"/>	<b>SubmissionType</b>	<input type="text"/>
<b>Regulation Number</b>	<input type="text"/>	<b>Third Party Elligible</b>	<input type="text"/>
<b>Sort By</b>	<input type="text"/>	<b>Device Class</b>	<input type="text"/>
For full-text search, select <i>Go To Simple Search</i> button			
<input type="button" value="Search"/>	<input type="button" value="Clear"/>	<input type="text" value="Records per Report Page"/>	<input type="button" value="Go to Simple Search"/>

Figura B.2: Database degli stabilimenti che hanno effettuato Registration & Listing nel sito dell'FDA [43].

Effettuando la ricerca tramite le informazioni sul dispositivo il risultato ottenuto è visibile in figura B.5.

Si può così essere a conoscenza di tutte le informazioni utili per certificare il dispositivo, quali:



Figura B.3: Robot per la riabilitazione della spalla [49].

<a href="#">New Search</a>	<a href="#">Back To Search Results</a>
<b>Proprietary Name:</b>	InMotion 2.0; InMotion 3.0; InMotion Hand Robot; Inmotion2 Shoulder-Elbow Robot; InMotion3 Wrist Robot
<b>Classification Name:</b>	EXERCISER, POWERED
<b>Product Code:</b>	<a href="#">BXB</a>
<b>Device Class:</b>	1
<b>Regulation Number:</b>	<a href="#">890.5380</a>
<b>Medical Specialty:</b>	Physical Medicine
<b>Registered Establishment Name:</b>	<a href="#">INTERACTIVE MOTION TECHNOLOGIES, INC.</a>
<b>Registered Establishment Number:</b>	1226192
<b>Owner/Operator:</b>	<a href="#">Interactive Motion Technologies</a>
<b>Owner/Operator Number:</b>	9038488
<b>Establishment Operations:</b>	Manufacturer

Figura B.4: Devices Listing di INTERACTIVE MOTION TECHNOLOGIES [43].

- il tipo di dispositivo (exerciser, powered)
- la specialità medica a cui afferisce (Physical Medicine)
- il codice di prodotto assegnatogli (BXB)
- il tipo di richiesta da inoltrare all'FDA per ottenere l'approvazione a commercializzare il dispositivo (510(k) Exempt)

New Search		<a href="#">Back To Search Results</a>
<b>Device</b>	Exerciser, Powered	
<b>Regulation Description</b>	Powered exercise equipment	
<b>Regulation Medical Specialty</b>	Physical Medicine	
<b>Review Panel</b>	Physical Medicine	
<b>Product Code</b>	BXB	
<b>Submission Type</b>	510(K) Exempt	
<b>Regulation Number</b>	<a href="#">890.5380</a>	
<b>Device Class</b>	1	
<b>Total Product Life Cycle (TPLC)</b>	<a href="#">TPLC Product Code Report</a>	
<b>GMP Exempt?</b>	No	
<p><b>Note:</b> FDA has exempted almost all class I devices (with the exception of <a href="#">reserved devices</a>) from the premarket notification requirement, including those devices that were exempted by final regulation published in the <i>Federal Registers</i> of December 7, 1994, and January 16, 1996. it is important to confirm the exempt status and any limitations that apply with <a href="#">21 CFR Parts 862-892</a>. Limitations of device exemptions are covered under 21 CFR XXX.9, where XXX refers to Parts 862-892.</p> <p>if a manufacturer's device falls into a generic category of exempted class I devices as defined in <a href="#">21 CFR Parts 862-892</a>, a premarket notification application and fda clearance is not required before marketing the device in the u.s. however, these manufacturers are required to register their establishment. please see the <a href="#">registration and listing website</a> for additional information.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Guidance Document for the Preparation of Premarket Notification [510(k)] Applications for Exercise Equipment</li> </ul>		<b>Guidance Document</b>
<b>Third Party Review</b>	Not Third Party Eligible	

Figura B.5: Device search di INTERACTIVE MOTION TECHNOLOGIES [43].

- la sezione del codice di regolamentazione a cui si rifanno le richieste normative (890.5380)
- la classificazione del dispositivo (Classe I).

Nell'Unione Europea il database dei dispositivi a cui fare riferimento: EUDAMED deve ancora essere implementato; esiste un database disponibile nel sito del Ministero della Salute italiano: Banca Dati / Repertorio, che però è disponibile solo alle aziende registrate.

La classificazione Nazionale dei Dispositivi medici avviene tramite queste categorie:

- A - DISPOSITIVI DA SOMMINISTRAZIONE, PRELIEVO E RACCOLTA
- B - DISPOSITIVI PER EMOTRASFUSIONE ED EMATOLOGIA
- C - DISPOSITIVI PER APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO
- D - DISINFETTANTI, ANTISETTICI E PROTEOLITICI (D. Lgs. 46/97)
- F - DISPOSITIVI PER DIALISI

- 
- G - DISPOSITIVI PER APPARATO GASTROINTESTINALE
  - H - DISPOSITIVI DA SUTURA
  - J - DISPOSITIVI IMPIANTABILI ATTIVI
  - K - DISPOSITIVI PER CHIRURGIA MINI-INVASIVA ED ELETTROCHIRURGIA
  - L - STRUMENTARIO CHIRURGICO PLURIUSO O RIUSABILE
  - M - DISPOSITIVI PER MEDICAZIONI GENERALI E SPECIALISTICHE
  - N - DISPOSITIVI PER SISTEMA NERVOSO E MIDOLLARE
  - P - DISPOSITIVI PROTESICI IMPIANTABILI E PRODOTTI PER OSTEOSINTESI
  - Q - DISPOSITIVI PER ODONTOIATRIA, OFTALMOLOGIA E OTORINOLARINGOIATRIA
  - R - DISPOSITIVI PER APPARATO RESPIRATORIO E ANESTESIA
  - S - PRODOTTI PER STERILIZZAZIONE
  - T - DISPOSITIVI DI PROTEZIONE E AUSILI PER INCONTINENZA (D. Lgs. 46/97)
  - U - DISPOSITIVI PER APPARATO UROGENITALE
  - V - DISPOSITIVI VARI
  - W - DISPOSITIVI MEDICO-DIAGNOSTICI IN VITRO (D. Lgs. 332/2000)
  - Y - SUPPORTI O AUSILI TECNICI PER PERSONE DISABILI
  - Z - APPARECCHIATURE SANITARIE E RELATIVI COMPONENTI ACCESSORI E MATERIALI

I robot per la riabilitazione dovrebbero rientrare nella categoria 'Y - SUPPORTI O AUSILI TECNICI PER PERSONE DISABILI'. in particolare potrebbero rientrare nella categoria 'AUSILI PER RIEDUCAZIONE DI FORZA, MOVIMENTO ED EQUILIBRIO' che vengono definiti in questo modo: 'Sono dispositivi non sterili, che rappresentano una miscellanea di ausili per rieducazione di forza, movimento ed equilibrio non altrimenti classificabili, in aggiunta a quelli per i quali sono state create classi specifiche (stabilizzatori). Rientrano in questa classe anche gli esercitatori e i dispositivi per la rieducazione del collo, degli arti, del tronco, delle dita nonché gli eventuali accessori per tali ausili presenti sul mercato. I dispositivi descritti sono riutilizzabili'.

L'altra possibile sottocategoria a cui fare riferimento è 'AUSILI PER RIEDUCAZIONE NELLE ATTIVITA' QUOTIDIANE', definiti come segue: 'Sono dispositivi non sterili, che rappresentano una miscellanea di ausili per rieducazione nelle attività quotidiane non altrimenti classificabili, in aggiunta a quelli per i quali sono state create classi specifiche (stabilizzatori, deambulatori in posizione eretta). Rientrano in questa classe anche gli eventuali accessori per tali ausili presenti sul mercato. I dispositivi descritti possono essere monouso o riutilizzabili'. [46]

Per stabilire la Classe di questo tipo di dispositivi bisogna fare riferimento alle regole di classificazione stabilite dall'*Allegato IX* della MDD.

Si considerano i *dispositivi medici attivi*, che si riferiscono a qualsiasi operazione effettuata da un dispositivo medico che:

- dipenda da una fonte di energia elettrica o da una qualsiasi altra fonte di energia diversa da quella generata direttamente dal corpo umano o dalla gravità
- agisca convertendo tale energia.

In particolare, per i robot per riabilitazione, si fa riferimento alla definizione di *dispositivo attivo terapeutico*, che è un dispositivo medico attivo, utilizzato da solo o in combinazione con altri dispositivi medici, destinato a sostenere, modificare, sostituire o ripristinare una funzione o una struttura biologica al fine di trattare o attenuare una malattia, un infortunio o un handicap.

La *Regola 9* asserisce che tutti i dispositivi attivi terapeutici destinati a rilasciare o a scambiare energia rientrano nella Classe IIa, a meno che le loro caratteristiche siano tali da permettere loro di rilasciare o di scambiare energia col corpo umano in maniera potenzialmente pericolosa, tenendo conto della natura, della densità e del sito di applicazione dell'energia; in tal caso essi rientrano nella Classe IIb. Tutti i dispositivi attivi destinati a controllare o a sorvegliare le prestazioni dei dispositivi attivi terapeutici appartenenti alla Classe IIb, o destinati ad influenzare direttamente le prestazioni di tali dispositivi, rientrano nella Classe IIb.

Si può quindi concludere che i robot per riabilitazione possono rientrare in Classe IIa, al massimo in classe IIb, come schematizzato in figura B.6. [50]

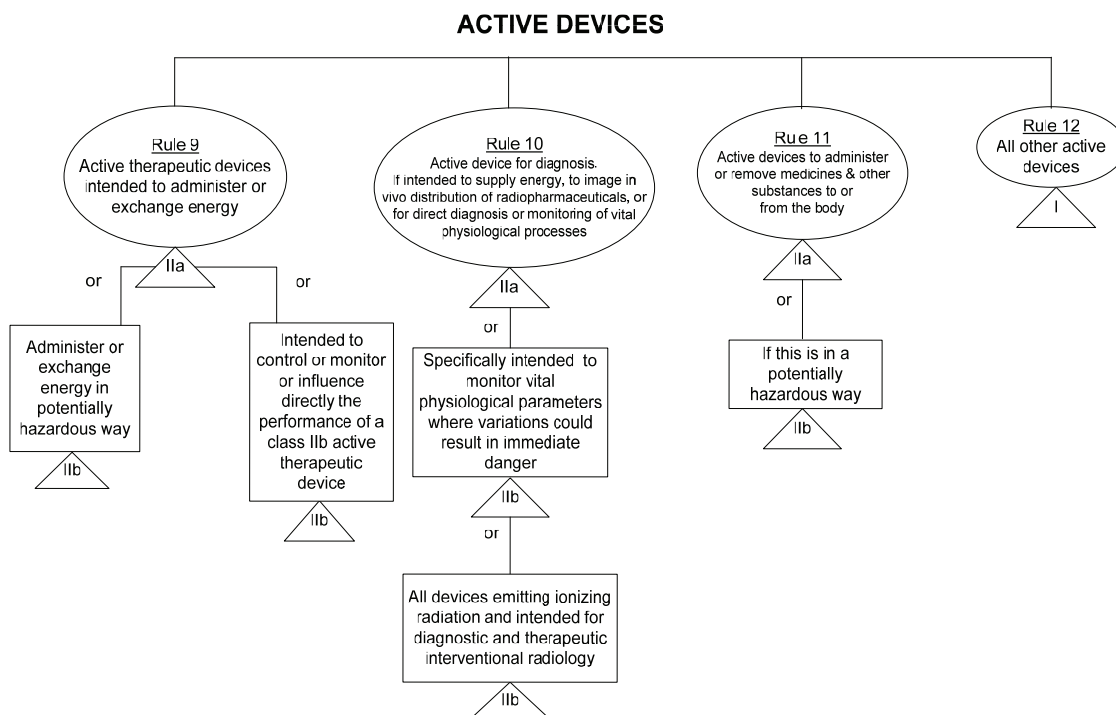


Figura B.6: Flow chart per la classificazione dei dispositivi attivi [51].





# Bibliografia

- [1] G. R. Higson, *MEDICAL DEVICE SAFETY The Regulation of Medical Devices for Public Health and Safety*. UK: IoP Institute of Physics Publishing, 2002.
- [2] “Ghtf,” [www.ghf.org](http://www.ghf.org).
- [3] “Standards organizations,” <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/InternationalInformation/ucm052729.htm>.
- [4] “Direttive ce - certificazioni internazionali dispositivi medici,” [http://www.tuv.it/servizi/prof/salute\\_01.asp](http://www.tuv.it/servizi/prof/salute_01.asp).
- [5] “La marcatura ce dei dispositivi medici,” <http://www.tuvakademie.it/tuv/EventoDetail/71/6/La-marcatura-CE-dei-dispositivi-medici.aspx>.
- [6] “Un settore dalle grandi potenzialità,” <http://www.ssfa.it/Page.asp?SitoID=1&PaginaID=1277>, Febbraio 2009.
- [7] “National deviations to iec60601-1,” <http://www.eisnersafety.com/wp-content/uploads/2009/06/8th-article-final.pdf>, Febbraio 2003.
- [8] “Why product safety test your electrical medical products?” <http://www.eisnersafety.com/wp-content/uploads/2009/06/OverviewbyESC-issued08May01Updated4-21-03.pdf>, Maggio 2001.
- [9] M. Leimbeck, “A new perspective on medical device certification,” *Medical Device & Diagnostic Industry Magazine*, vol. 32, no. 5, Maggio 2010.
- [10] L. Eisner, R. M. Brown, and D. Modi, “Risk management implications of iec 60601-1, 3rd ed.” *CE-Mag Reference Guide*, Gennaio 2005.

- 
- [11] M. W. Schmidt, "Reducing risk without wasting resources: Doing risk management right," *Medical Device & Diagnostic Industry Magazine*, Maggio 2009.
- [12] S. Narayan and J. Prutow, "The basics of medical device risk management," *MX: Medtech Executive*, Agosto 2010.
- [13] H. Rudolph and C. Sidebottom, "The role of risk management in the new iec 60601-1," *Medical Device & Diagnostic Industry Magazine*, Gennaio 2006.
- [14] "Learn why the fda recognizes iso 14971 as an acceptable risk management model," <http://www.mastercontrol.com/iso14971/>.
- [15] "Q9 quality risk management," [http://www.fda.gov/downloads/Regulatory Information/Guidances/ucm128053.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Regulatory%20Information/Guidances/ucm128053.pdf), CDER and CBER, 2006 Giugno.
- [16] D. Kulisek, "Differences in iso 14971 2007," Settembre 2007.
- [17] L. Eisner, G. Lee, and M. Leimbeck, "Regulatory strategies for the third edition of iec 60601-1," *Medical Device & Diagnostic Industry Magazine*, Settembre 2009.
- [18] C. Sidebottom, H. Rudolph, M. Schmidt, and L. Eisner, "Iec 60601-1 the third edition," *Journal of Medical Device Regulation*, vol. May2006, pp. 8–17, Maggio 2006.
- [19] AAMI, "Fda recognizes aami version of electrical standard," <http://ht.ly/2oiBH>, Agosto 2010.
- [20] "Recognition list number: 024," <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/detail.cfm?id=28193>, Ottobre 2010.
- [21] "Thema," <http://www.thema-srl.it/index.htm>.
- [22] G. Ramaley, "The new (and scary) standard for medical electronic equipment," *Medical Device & Diagnostic Industry Magazine*, Gennaio 2011.
- [23] "Meca," <http://www.mecassociates.us>.

- [24] “Meca updates,” <http://www.mecassociates.us/updates.htm>.
- [25] W. Bisenius, “Designing for product safety compliance,” *CE-Mag Reference Guide*, Gennaio 2005.
- [26] “Ul 60601 & iec 60601,” <http://www.ul.com/global/eng/pages/offerings/industries/healthsciences/medicaldevices/ul60601/>.
- [27] *ISO 14971 Medical devices - Application of risk management to medical devices*, ISO Std., 2007.
- [28] R. Smith, “Updated electrotechnical requirements,” *24x7mag*, Maggio 2006.
- [29] M. W. Schmidt, “Iec 60601-1, 2005: A revolutionary standard, part 1,” *Medical Device & Diagnostic Industry Magazine*, Febbraio 2005.
- [30] “Ansi/aami es 60601-1 preview,” [http://marketplace.aami.org/eseries/scriptcontent/docs/Preview%20Files/60601010602\\_PREVIEW.pdf](http://marketplace.aami.org/eseries/scriptcontent/docs/Preview%20Files/60601010602_PREVIEW.pdf), ANSI/AAMI.
- [31] S. Henderson, “Medical electrical equipment: Testing for protection against electric shock,” *Conformity Magazine*, Settembre 2004.
- [32] “Glossary,” <http://www.601help.com/Disclaimer/glossary.html>.
- [33] M. W. Schmidt, “Iec 60601-1, 2005: A revolutionary standard, part 2,” *Medical Device & Diagnostic Industry Magazine*, Marzo 2005.
- [34] P. Resca and D. Murray, “Evolving standards reshape medical power supplies,” *Power Electronics Technology Magazine*, Aprile 2007.
- [35] N. Murphy, “Understanding usability standards for medical devices,” *Medical Device & Diagnostic Industry Magazine*, Maggio 2006.
- [36] M. Schmidt, “Essential performance of medical electrical equipment,” *Medical Device & Diagnostic Industry Magazine*, Agosto 2007.
- [37] *IEC 60601-1: Medical Electrical Equipment - Part 1: General Requirements for Safety and Essential Performance*, IEC Std., 2005.

- [38] “Leakage current part 1,” <http://www.eisnersafety.com/wp-content/uploads/2009/06/sixth-article.pdf>, Maggio 2002.
- [39] L. Eisner, F. OBrien, M. W. Schmidt, and D. Modi, “A new u.s. national standard for medical devices,” *Medical Device & Diagnostic Industry Magazine*, Settembre 2006.
- [40] “Est 101,” <http://www.eisnersafety.com/wp-content/uploads/2009/06/fifth-article.pdf>, Gennaio 2002.
- [41] “Leakage part 2,” <http://www.eisnersafety.com/wp-content/uploads/2009/06/seventh-article.pdf>, Agosto 2002.
- [42] “Leakage currents,” <http://www.ebme.co.uk/arts/safety/part3.htm>.
- [43] D. Pisano and D. Mantus, *FDA regulatory affairs*, C. PRESS, Ed. LLC, 2004.
- [44] “Fda,” <http://www.fda.gov/MedicalDevices/default.htm>.
- [45] D. Prutchi and M. Norris, *Design and development of medical electronic instrumentation*. Wiley, 2005.
- [46] M. della salute, <http://www.salute.gov.it>.
- [47] G. R. Higson, *Medical device safety*. Institute of Physics Publishing, 2002.
- [48] “Messico,” <http://www.ita.doc.gov/td/health/mexicoregs.html>.
- [49] “Inmotion,” <http://interactive-motion.com>.
- [50] *COUNCIL DIRECTIVE 93/42/EEC*, Official Journal Std., 1993.
- [51] *MEDDEV 2. 4/1 Rev. 9*, Official Journal Std., 2010.

## Ringraziamenti

Dopo anni di vita accademica ringrazio...

Il Ch.mo Prof. Ing. Giulio Rosati per avermi proposto un argomento di tesi poco trattato nel corso di studi, al quale mi sono subito appassionata.

Il Ch.mo Prof. Ing. Aldo Rossi per avermi fatto appassionare al corso di 'Meccanica' ed avermi dato la possibilità di toccare con mano aspetti interessanti dei robot ad uso medicale.

Il dottorando Damiano Zanotto per i consigli che mi ha dato.

La dottoressa Marisa Testa per il supporto tecnico che mi ha gentilmente fornito.

Le mie compagne di corso, in particolare Maria, Chiara G. e Chiara F., con le quali ho condiviso i momenti più belli e più brutti della mia carriera universitaria.

Gli amici e le amiche di sempre che mi sono stati vicini nei momenti importanti della mia vita, soprattutto Giorgia per la grande fiducia e complicità reciproche che abbiamo sempre avuto.

La compagnia di amici che si è creata, che mi ha fatto capire quanto siano importanti gli amici veri.

Il bar 'Antico Desiderio' e il DEI, che mi hanno fatto incontrare la persona più importante della mia vita.

Tutti quelli che non hanno creduto in me, perché se adesso sono così forte è per dimostrare loro quanto valgo veramente.

Un grazie a tutta la mia famiglia per il grande sostegno, la fiducia e la forza che mi hanno sempre dato, in particolare ai miei genitori che mi hanno permesso di realizzare i miei sogni.

Ringrazio anche Anto e Sandro, che mi fanno sentire come una figlia.

Infine un grazie particolare a Massimo... senza di te non sarei mai riuscita a guardare felicemente al futuro e questa laurea è un altro mattone da aggiungere alla vita che ci stiamo costruendo assieme.