

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale
in Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea Magistrale
Analisi della legislazione e della normativa
relativa ai dispositivi medici software



Relatrice
Prof.ssa Gabriella Balestra

Candidata
Irene Quagliari

Anno Accademico 2019/2020

Abstract

Lo sviluppo tecnologico avvenuto negli ultimi decenni ha permesso la nascita di software potenzialmente in grado di concorrere alla trasformazione della sanità. Per questo motivo la legislazione e la normativa relativa ai dispositivi medici hanno affrontato la regolamentazione dei software utilizzati in ambito medico in modo sempre più esplicito, diretto e dettagliato. L'elaborato è volto ad analizzare il regolamento (UE) 745/2017 (MDR), con particolare riguardo alle prescrizioni che devono soddisfare i fabbricanti di dispositivi medici, ed approfondisce la qualifica, la classificazione e le procedure per l'immissione sul mercato dei dispositivi medici software. Inoltre, sono esaminate alcune norme e linee guida applicabili agli stessi dispositivi (EN 62304:2006+A1:2015, EN 82304-1:2017, EN 62366-1:2015, EN ISO 13606:2019, MDCG 2019 2019-16) e le stesse sono relazionate sia ai requisiti generali di sicurezza e prestazione elencati nell'MDR, che alle varie attività svolte durante il ciclo di vita di un dispositivo medico software. L'elaborato prosegue con una panoramica della legislazione vigente negli Stati Uniti relativa agli stessi temi trattati per i dispositivi medici software nell'ambito europeo e si conclude con l'identificazione delle tipologie di software sotto il controllo normativo dell'FDA.

Indice

INTRODUZIONE	9
1. IL REGOLAMENTO (UE) 2017/745.....	10
1.1 Ambito di applicazione	11
1.2 Obblighi dei fabbricanti e degli altri operatori economici	12
1.3 Norme armonizzate e specifiche comuni.....	14
1.4 Identificazione e tracciabilità dei dispositivi.....	15
1.5 Classificazione dei dispositivi.....	16
1.6 Procedure di valutazione della conformità.....	17
1.7 Valutazione clinica e indagini cliniche	22
1.8 Vigilanza, sorveglianza post-commercializzazione e sorveglianza del mercato ...	24
1.9 Gruppo di coordinamento per i dispositivi medici (MDCG)	26
1.10I gruppi di esperti	26
1.11Periodo di transizione e data di applicazione	27
2. LE NORME ARMONIZZATE	31
2.1 EN 62304:2006 + A1:2015 Medical Device Software - Software life-cycle	
processes	31
2.1.1 Processo di sviluppo	33
2.1.2 Processo di manutenzione	36
2.1.3 Processo di gestione del rischio	37
2.1.4 Processo di gestione della configurazione	38
2.1.5 Processo di risoluzione di un problema	38
2.2 EN 82304-1:2017 Health Software - Part 1: General requirements for product	
safety.....	39
2.2.1 Requisiti d'uso e requisiti di sistema.....	41
2.2.2 Validazione	42
2.2.3 Identificazione del software e documentazione di accompagnamento.....	42
2.2.4 Attività di post-commercializzazione	43
2.3 EN 62366-1:2015 Medical Devices – Part 1: Application of usability engineering to	
medical devices.....	43
2.4 EN ISO 13606 Health informatics – Electronic health record communication.....	48
2.4.1 EN ISO 13606-1:2019 - Part 1: Reference model	49
2.4.2 EN ISO 13606-2:2019 - Part 2: Archetype interchange specification	52
2.4.3 EN ISO 13606-3:2019 - Part 3: Reference archetypes and term lists	54
2.4.4 EN ISO 13606-4:2019 - Part 4: Security	55
2.4.5 EN ISO 13606-5:2019 - Part 5: Interface specification.....	56
2.5 MDCG 2019-16 Guidance in Cybersecurity for medical devices	58
2.5.1 Progettazione e fabbricazione sicure.....	58
2.5.2 Istruzioni per l'uso.....	62

2.5.3	Vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione.....	62
2.6	Standards in fase di lavorazione	63
2.6.1	IEC 62304 ED2	63
2.6.2	IEC 80001-5-1: Safety, security and effectiveness in the implementation and use of connected medical devices or connected health software. Part 5-1: Security – Activities in the product lifecycle.	64
3.	IL SOFTWARE COME DISPOSITIVO MEDICO.....	65
3.1	Qualificazione del software	66
3.2	Applicazione del regolamento 2017/745.....	71
3.2.1	Classificazione del software	71
3.2.2	Valutazione della conformità e immissione sul mercato.....	76
3.2.3	Requisiti generali di sicurezza e prestazione.....	78
3.2.4	Utilizzo delle norme armonizzate per il soddisfacimento dei requisiti generali di sicurezza e prestazione	79
3.2.5	Attribuzione e apposizione dell’UDI.....	79
3.3	Il fascicolo tecnico	84
3.4	Il ciclo di vita di un software medicale	86
4.	LEGISLAZIONE AMERICANA.....	89
4.1	I dispositivi medici.....	89
4.2	Classificazione.....	90
4.3	Controlli normativi	92
4.3.1	Controlli generali.....	92
4.3.2	Controlli speciali	95
4.4	Procedure pre-commercializzazione	95
4.4.1	Notifica pre-commercializzazione 510(k).....	96
4.4.2	Approvazione pre-commercializzazione (PMA)	101
4.4.3	Richiesta di classificazione De Novo.....	102
4.4.4	Esenzione dei dispositivi umanitari (HDE).....	103
4.5	Etichettatura - UDI	103
4.6	Accessori di un dispositivo medico.....	105
4.7	Standards.....	106
5.	IL SOFTWARE NELLA LEGISLAZIONE DEGLI STATI UNITI	108
5.1	I dispositivi medici software	108
5.2	Police for Device Software Functions and Mobile Medical Applications – Guidance for Industry and Drug Administration Staff	112
5.3	Clinical Decision Support Software – Draft Guidance for Industry and Drug Administration Staff.....	116
5.4	Requisiti normativi.....	118
5.5	Attribuzione e apposizione dell’UDI.....	119
	CONCLUSIONE.....	121

ALLEGATO I: CAMBIAMENTI SIGNIFICATIVI NELLA PROGETTAZIONE E NELLA DESTINAZIONE D'USO DI UN SOFTWARE CHE POSSONO ESSERE CONSIDERATI "SIGNIFICATIVI" INTERPRETANDO L'ARTICOLO 120(3) DELL'MDR	123
ALLEGATO II: TABELLA DI CONCORDANZA TRA IL FD&C ACT E IL 21 U.S.C.....	127
BIBLIOGRAFIA.....	131
RINGRAZIAMENTI.....	134

Indice delle figure e delle tabelle

Figura 2.1 - Assegnazione della classe di sicurezza al software in accordo con la norma armonizzata EN 62304:2006+A1:2015	32
Figura 2.2 - Processo di sviluppo di un dispositivo medico software.....	36
Figura 2.3 - Processo di manutenzione di un dispositivo medico software.....	37
Figura 2.4 - Ambito di applicazione della norma EN 62304:2006 + A1:2015 e della norma EN 82304-1:2017	40
Figura 2.5 - Processi del ciclo di vita di un software	41
Figura 2.6 - Modello di interazione tra un utente e un dispositivo medico.....	45
Figura 2.7 - Relazione tra le classi relative alle informazioni cliniche	51
Figura 2.8 - Reference Model per l'EHR	52
Figura 2.9 - Relazione tra informazione e conoscenza.....	53
Figura 2.10 - Esempio di archetipo: "dosaggio"	55
Figura 2.11 - Diagramma che definisce le interazioni oggetto della norma EN 13606-5:2019	57
Figura 2.12 - Relazione tra safety e security	59
Figura 3.1 - Flowchart di qualificazione di un software ai sensi dell'MDR e dell'IVDR	70
Figura 3.2 - Flowchart di classificazione	76
Figura 3.3 - Procedure di valutazione della conformità per un software medicale.....	78
Figura 3.4 - Workflow del ciclo di vita di un dispositivo medico software stand-alone	88
Figura 4.1 - Flowchart per la valutazione della sostanziale equivalenza per la notifica pre-commercializzazione	98
Tabella 1.1 - Allegati del regolamento (UE) 2017/745	11
Tabella 1.2 - Contenuto degli allegati IX, X, XI dell'MDR.....	18
Tabella 1.3 - Procedure di valutazione della conformità per un dispositivo medico.....	21
Tabella 1.4 - Scadenze per l'apposizione dell'UDI secondo l'MDR.....	30
Tabella 2.1 - Principali componenti gerarchiche del Reference Model del EHR Extract.....	51
Tabella 3.1 - Scadenza per l'immissione sul mercato di un SwDM ai sensi della DDM	65
Tabella 3.2 - Procedure di valutazione della conformità per un software medicale	77
Tabella 3.3 - Requisiti di sicurezza e prestazione per un dispositivo medico software	79
Tabella 4.1 - Specialità mediche presenti nel 21 CFR.....	91
Tabella 5.1- Controlli regolatori per un software medicale	116
Tabella 5.2 - Regolamentazione da applicare ai software CDS	118

Abbreviazioni

AIDC	Automatic Identification and Data Capture
CDRH	Center for Devices and Radiological Health Ente dell'FDA responsabile della regolamentazione di tutti i dispositivi medici, oltre che dei prodotti elettronici non medici che emettono radiazioni.
CDS	Clinical Decision Support
CEE	Comunità Economica Europea
CEN	Comité européen de normalisation, comitato europeo responsabile della normalizzazione in tutti i settori eccetto quello elettronico (demandato al CENELEC) e quello delle telecomunicazioni di cui si occupa l'ETSI.
CENELEC	Comité européen de normalisation en électronique et en électrotechnique (comitato europeo per la normalizzazione elettrotecnica). Il CENELEC è responsabile della normalizzazione europea nell'area dell'ingegneria elettrica. Insieme all'ETSI (telecomunicazioni) e al CEN (altre zone tecniche), il CENELEC forma il sistema europeo per la normalizzazione.
CFR	Code of Federal Regulations Insieme delle norme emanate dall'Esecutivo e dalle Agenzie Federali degli Stati Uniti d'America pubblicate nel Federal Register, equivalente americano della Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.
CGMPs	Current Good Manufacturing Practices
DDM	Abbreviazione per la Direttiva Dispositivi Medici 93/42/CEE
DOC	Declaration Of Conformity
EHR	Electronic Health Record (Cartella clinica elettronica)
EMDN	European Medical Device Nomenclature
EN	European Norm
ENISA	European Network and Information Security Agency
FDA	Food and Drug Administration (Agenzia per gli alimenti e i medicinali). È l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici. Dipende dal Dipartimento della salute e dei servizi umani degli Stati Uniti d'America, uno dei dipartimenti federali con potere esecutivo.
FD&C Act	Federal Food, Drug e Cosmetic Act (abbreviato anche FFDCA, FDCA)
GMPs	Good Manufacturing Practices
GUDID	Global Unique Device Identification Database
IEC	International Electrotechnical Commission, organizzazione internazionale per la definizione di standard in materia di elettricità, elettronica e tecnologie correlate. Molti dei suoi standard sono definiti in

collaborazione con l'ISO. Questa commissione è formata da rappresentanti di enti di standardizzazione nazionali riconosciuti.

IEC/TR	International Electrotechnical Commission - Technical Report
IMDRF	International Medical Device Regulators Forum
ISO	International Organization for Standardization, è la più importante organizzazione a livello mondiale per la definizione di norme tecniche. Ha il suo quartier generale a Ginevra in Svizzera, e i suoi membri sono gli organismi nazionali di standardizzazione di 164 paesi del mondo. L'ISO coopera strettamente con l'IEC.
IT-network	Information Technology Network. Sistema composto da nodi di comunicazione e links di trasmissione al fine di permettere la trasmissione, eventualmente anche wireless, tra due o più nodi di comunicazione specifici.
IVDR	In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation; EU 2017/746
MD	Medical Device
MDCG	Medical Device Coordination Group
MDD	Medical Devices Directive 93/42/CEE
MDR	Medical Devices Regulation (EU) 2017/745
PMCF	Post-market clinical follow-up (Follow-up clinico post-commercializzazione)
PSUR	Periodic Safety Update Report (Rapporto periodico di aggiornamento della sicurezza)
SaMD	Software as a Medical Device
SC	Specifiche Comuni
SQ	Sistema di Qualità
Sw	Software
SwDM	Software qualificato come Dispositivo Medico
UDI	Unique Device Identification (EU) Unique Device Identifier (USA)
UDI-DI	UDI-Device Identifier
UDI-PI	UDI-Production Identifier
UE	Unione Europea
U.S.C.	United States Code (Codice degli Stati Uniti, abbreviato anche US Code)

Introduzione

Lo sviluppo tecnologico avvenuto negli ultimi decenni ha permesso la nascita di software potenzialmente in grado di concorrere alla trasformazione della sanità, ad esempio consentendo ai medici di effettuare una diagnosi, aiutando i pazienti a gestire meglio le proprie malattie e permettendo uno scambio efficiente ed immediato di informazioni vitali.

Di conseguenza, la legislazione relativa ai dispositivi medici ha affrontato la regolamentazione dei software utilizzati in ambito medico in modo sempre più esplicito, diretto e dettagliato rispetto a quanto stabilito precedentemente. Infatti, il nuovo regolamento (UE) 745/2017 relativo ai dispositivi medici nomina circa 46 volte in più il software rispetto alle direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE relative rispettivamente ai dispositivi impiantabili attivi e ai dispositivi medici, che verranno abrogate a decorrere dalla data di applicazione del Regolamento.

L'elaborato è volto, dunque, ad analizzare la legislazione e la normativa vigente relativa ai dispositivi medici allo scopo di identificare le prescrizioni applicabili ai software impiegati in un contesto sanitario, eventualmente anche destinati ad essere utilizzati su piattaforme mobili.

La prima parte della trattazione è dedicata al regolamento (UE) 745/2017 e alle norme armonizzate utili per garantire il soddisfacimento di alcune delle prescrizioni contenute nel suddetto Regolamento. In particolare, sono analizzati i principali cambiamenti previsti dal Regolamento rispetto alle direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE e sono esaminate le norme armonizzate applicabili ai software a sé stanti qualificati come dispositivi medici (capitoli 1 e 2).

Successivamente, sono definiti i criteri per la qualificazione di un software come dispositivo medico o come dispositivo medico-diagnostico in vitro e sono approfonditi alcuni aspetti dell'applicazione del regolamento (UE) 2017/745 ai suddetti software. Tale approfondimento ha lo scopo di individuare sia un procedimento per classificare correttamente un dispositivo medico software, sia le procedure adottabili dai fabbricanti per valutare la conformità degli stessi dispositivi al Regolamento. Simultaneamente si identificano i requisiti generali di sicurezza e prestazione applicabili ai dispositivi medici software; a tali requisiti, così come alle varie fasi del ciclo di vita del SwDM, si associano le norme armonizzate approfondite precedentemente (capitolo 3).

Infine, nell'ultima parte dell'elaborato è fornita una panoramica della legislazione vigente negli Stati Uniti relativa in special modo alla qualifica, alla classificazione e alle procedure per l'immissione sul mercato dei dispositivi medici in generale e dei software utilizzati in ambito medico in particolare (capitoli 4 e 5).

IL REGOLAMENTO (UE) 2017/745

In questo capitolo si delineano le principali prescrizioni del regolamento (UE) 2017/745 relativo ai dispositivi medici. Tale regolamento aggiorna la legislazione vigente e, non dovendo essere recepito dal diritto nazionale, assicura lo stesso livello di sicurezza e prestazione per tutti i dispositivi medici commercializzati nei paesi dell'Unione europea. Tramite esso vengono stabilite le norme relative all'immissione sul mercato, alla messa a disposizione sul mercato e alla messa in servizio dei dispositivi medici per uso umano e dei rispettivi accessori e sono definite le prescrizioni relative alle indagini cliniche riguardanti gli stessi dispositivi.

Il regolamento (UE) 2017/745 abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE relative rispettivamente ai dispositivi impiantabili attivi e ai dispositivi medici e modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n.1223/2009.

In particolare, rispetto alla direttiva 93/42/CEE, il Regolamento non ha eliminato alcuna prescrizione, ma ne ha aggiunte di nuove. Le novità riguardano il campo di applicazione, le regole di classificazione, la designazione degli organismi notificati, la tracciabilità dei dispositivi, la vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione, oltre che gli obblighi dei diversi operatori economici, la valutazione clinica e la documentazione da produrre.

Il Regolamento si compone di 123 articoli, suddivisi in 8 capi, e 17 allegati. Gli aspetti fondamentali degli articoli sono analizzati nei paragrafi successivi ponendo attenzione ai vincoli che i fabbricanti devono soddisfare per poter immettere il proprio dispositivo nel mercato europeo, mentre gli ambiti degli allegati sono indicati in tabella.

Allegato	Titolo
I	Requisiti generali di sicurezza e prestazione
II	Documentazione tecnica
III	Documentazione tecnica sulla sorveglianza post-commercializzazione
IV	Dichiarazione di conformità UE
V	Marcatura CE di conformità
VI	Informazioni da presentare previa registrazione dei dispositivi e degli operatori economici a norma dell'articolo 29, paragrafo 4, e dell'articolo 31; dati di base da fornire alla banca dati UDI unitamente all' UDI-DI a norma degli articoli 28 e 29; e sistema UDI
VII	Prescrizioni cui devono conformarsi gli organismi notificati
VIII	Regole di classificazione

IX	Valutazione della conformità basata sul sistema di gestione della qualità e sulla valutazione della documentazione tecnica
X	Valutazione della conformità basata sull'esame di tipo
XI	Valutazione della conformità basata sulla verifica della conformità del prodotto
XII	Certificati rilasciati da un organismo notificato
XIII	Procedura per i dispositivi su misura
XIV	Valutazione clinica e follow-up clinico post-commercializzazione
XV	Indagini cliniche
XVI	Elenco dei gruppi di prodotti che non hanno una destinazione d'uso medica di cui all'articolo 1, paragrafo 2
XVII	Tavola di concordanza

Tabella 1.1 - Allegati del regolamento (UE) 2017/745

1.1 Ambito di applicazione

Il campo di applicazione del regolamento (UE) 2017/745, definito nel *capo I – “Ambito di applicazione e definizioni”*, comprende i dispositivi medici e i relativi accessori, i dispositivi destinati alle indagini cliniche e ad alcuni gruppi di prodotti che non hanno una destinazione d’uso medica. Questi ultimi sono elencati nell’*allegato XVI* e comprendono le lenti a contatto e altri elementi da introdurre nell’occhio, i prodotti che devono essere introdotti totalmente o parzialmente nel corpo umano attraverso strumenti invasivi chirurgici per modificare l’anatomia o per fissare parti del corpo, le sostanze per filling facciali, cutanei o per mucose, le apparecchiature utilizzate per distruggere o ridurre tessuto adiposo, le apparecchiature che emettono radiazioni elettromagnetiche ad alta intensità per trattamenti dermici, tatuaggi o epilazione e le attrezzature destinate alla stimolazione cerebrale.

Per chiarire quali dispositivi, sulla base della loro destinazione d’uso, devono essere qualificati come dispositivi medici e quali come accessori si riportano le definizioni integrali contenute nell’art. 2 del Regolamento.

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

— *diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie,*

— *diagnosi, monitoraggio, trattamento, attenuazione o compensazione di una lesione o di una disabilità,*

— *studio, sostituzione o modifica dell'anatomia oppure di un processo o stato fisiologico o patologico,*

— *fornire informazioni attraverso l'esame in vitro di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati, e che non esercita nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato mediante*

mezzi farmacologici, immunologici o metabolici, ma la cui funzione può essere coadiuvata da tali mezzi.

Si considerano dispositivi medici anche i seguenti prodotti:

— dispositivi per il controllo del concepimento o il supporto al concepimento,

— i prodotti specificamente destinati alla pulizia, disinfezione o sterilizzazione dei dispositivi di cui all'articolo 1, paragrafo 4, e di quelli di cui al primo comma del presente punto.

«accessorio di un dispositivo medico»: un prodotto che, pur non essendo esso stesso un dispositivo medico, è destinato dal fabbricante a essere utilizzato con uno o più dispositivi medici specifici, per permettere in particolare che questi ultimi siano impiegati conformemente alla loro destinazione d'uso, oppure per assistere specificamente e direttamente la funzionalità sul piano medico del dispositivo o dei dispositivi medici in relazione alla loro destinazione d'uso.

Si noti che la definizione di dispositivo medico comprende anche i dispositivi medico-diagnostici in vitro, ai quali però non si applica il regolamento (UE) 2017/745 in accordo con l'*art. 1, paragrafo 6* dello stesso Regolamento. Il suddetto paragrafo include nella lista dei prodotti per cui non si applica il Regolamento anche i medicinali, i dispositivi che contengono o sono costituiti da sostanze biologiche vitali, i dispositivi che contengono emoderivati, plasma o cellule ematiche e gli alimenti.

In base alla definizione, la qualifica di un dispositivo come dispositivo medico dipende soprattutto dalla sua destinazione d'uso, motivo per cui, come esplicitamente indicato nell'*art. 6*, anche i dispositivi venduti online e quelli utilizzati per fornire un servizio diagnostico o terapeutico tramite i servizi della società dell'informazione sono coperti dal Regolamento.

Per lo stesso motivo anche i dispositivi fabbricati e utilizzati esclusivamente in istituzioni sanitarie sono qualificati come dispositivi medici se hanno una o più destinazioni d'uso indicate nella definizione. Ciononostante, per tali dispositivi non è necessario applicare tutte le prescrizioni del Regolamento se sono soddisfatte le condizioni indicate nell'*art. 5, paragrafo 5*, come meglio specificato nel paragrafo successivo.

1.2 Obblighi dei fabbricanti e degli altri operatori economici

Il *capo II – Messa a disposizione sul mercato e messa in servizio dei dispositivi, obblighi degli operatori economici, ricondizionamento, marcatura CE, libera circolazione* ha lo scopo principale di definire quali sono gli obblighi degli operatori economici coinvolti nella messa in commercio dei dispositivi medici. Gli operatori economici a cui si fa riferimento sono il fabbricante, il mandatario, l'importatore e il distributore.

Per poter immettere sul mercato un dispositivo, il fabbricante¹ deve garantire il soddisfacimento dei requisiti di sicurezza e prestazione di cui all'*allegato I* dell'MDR, e, in accordo all'*articolo 10* deve:

- disporre di un sistema per la gestione del rischio quale descritto all'*allegato I*;
- disporre di un sistema di gestione della qualità quale descritto al paragrafo 10;
- condurre una valutazione clinica;
- redigere una documentazione tecnica;
- attenersi agli obblighi connessi con il sistema UDI e agli obblighi di registrazione di cui agli articoli 27, 29 e 31;
- designare una persona responsabile del rispetto della normativa di cui all'articolo 15;
- istituire un sistema di sorveglianza post-commercializzazione di cui all'articolo 83;
- disporre di un sistema di registrazione e segnalazione degli incidenti e delle azioni correttive di cui agli articoli 87 e 88;
- applicare una procedura di valutazione della conformità;
- disporre di sistemi atti a coprire la loro responsabilità finanziaria per i danni causati da dispositivi difettosi;
- redige una dichiarazione di conformità UE ai sensi dell'articolo 19;
- apporre la marcatura CE ai sensi dell'articolo 20;
- conservare tutta la documentazione e metterla a disposizione delle autorità per un periodo dall'immissione sul mercato dell'ultimo dispositivo di almeno 10 anni o di 15 anni per i dispositivi impiantabili.

Le prescrizioni elencate, ad eccezione di quelle relative ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'*allegato I*, non si applicano però ai dispositivi fabbricati "su scala non industriale" ed utilizzati all'interno delle istituzioni sanitarie², purché non siano trasferiti a un'altra persona giuridica e non siano disponibili in commercio dei dispositivi equivalenti. Ciononostante, le istituzioni sanitarie dovrebbero disporre di adeguati sistemi di gestione della qualità, compilare una documentazione che consenta di conoscere il processo di fabbricazione, di progettazione e i dati delle prestazioni dei dispositivi, compresa la destinazione d'uso. Inoltre, le stesse devono rivedere l'esperienza acquisita con l'uso clinico dei dispositivi e adottare tutte le misure correttive necessarie, oltre che redigere una dichiarazione da mettere a disposizione del pubblico e fornire, su richiesta, tutte le informazioni alle autorità competenti (*articolo 5*).

¹ «fabbricante»: la persona fisica o giuridica che fabbrica o rimette a nuovo un dispositivo oppure lo fa progettare, fabbricare o rimettere a nuovo, e lo commercializza apponendovi il suo nome o marchio commerciale [1].

² «istituzione sanitaria»: un'organizzazione il cui fine principale è la cura o il trattamento di pazienti o la promozione della salute pubblica [1]. In base alla definizione gli istituti sanitari comprendono gli ospedali, ma anche laboratori e istituti di sanità pubblica che supportano il sistema sanitario e/o rispondono alle esigenze dei pazienti, ma non trattano o assistono direttamente i pazienti.

Gli obblighi e i compiti minimi dei mandatari³, degli importatori⁴ e dei distributori⁵ sono descritti negli *articoli 11, 13 e 14*, mentre nell'*articolo 16* sono descritte le situazioni in cui a tali operatori economici o ad altre persone si applicano gli obblighi dei fabbricanti.

1.3 Norme armonizzate e specifiche comuni

Al fine di soddisfare tutti i requisiti di sicurezza e prestazione definiti nell'*allegato I* dell'MDR e, più in generale, tutte le disposizioni del Regolamento, i fabbricanti possono utilizzare le norme armonizzate: l'*articolo 8* del Regolamento stabilisce che *“ogni dispositivo conforme alle norme armonizzate pertinenti, o a parti pertinenti di tali norme, i cui riferimenti sono stati pubblicati nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea sono considerati conformi alle prescrizioni del presente regolamento contemplate da tali norme o parti di esse”* specificando che quanto affermato si riferisce anche *“agli obblighi in materia di sistemi o processi imposti agli operatori economici o agli sponsor dal presente regolamento, compresi quelli relativi ai sistemi di gestione della qualità, alla gestione del rischio, ai sistemi di sorveglianza post-commercializzazione, alle indagini cliniche, alla valutazione clinica o al follow-up clinico post-commercializzazione («PMCF»)”*.

Pertanto, le norme europee armonizzate i cui riferimenti sono stati pubblicati nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea possono essere utilizzate come presunzione di conformità di un dispositivo alle prescrizioni del Regolamento al contrario delle norme internazionali IEC ed ISO o quelle nazionali UNI che non possono essere utilizzate come presunzione di conformità fintanto che non vengono adottate a livello europeo dai Comitati Europei di Normalizzazione CEN o CENELEC, su mandato della Commissione.

Uguualmente, in accordo con l'*articolo 9* un dispositivo conforme a specifiche comuni (SC) lo è anche alle prescrizioni del Regolamento contemplate dalle specifiche comuni stesse o da parti di esse.

Le suddette specifiche comuni, cioè *“una serie di requisiti tecnici e/o clinici, diversi da una norma, che consentono di rispettare gli obblighi giuridici applicabili a un dispositivo, a un processo o a un sistema”* (art. 2, [1]), sono adottate dalla Commissione, previa consultazione dell'MDCG, nel caso in cui le norme armonizzate non siano sufficienti o è necessario affrontare preoccupazioni per la salute pubblica. Specifiche comuni possono essere adottate per quanto riguarda i requisiti generali di sicurezza e prestazione (*allegato I*), la documentazione tecnica (*allegati II e III*), la valutazione clinica e il follow-up clinico post-

³ «mandatario»: qualsiasi persona fisica o giuridica stabilita nell'Unione, che ha ricevuto e accettato dal fabbricante, avente sede fuori dall'Unione, un mandato scritto che la autorizza ad agire per conto del fabbricante in relazione a determinate attività con riferimento agli obblighi del medesimo ai sensi del presente regolamento [1].

⁴ «importatore»: qualsiasi persona fisica o giuridica stabilita nell'Unione che immette sul mercato dell'Unione un dispositivo originario di un paese terzo [1].

⁵ «distributore»: qualsiasi persona fisica o giuridica nella catena di fornitura, diversa dal fabbricante o dall'importatore, che mette a disposizione sul mercato un dispositivo, fino al momento della messa in servizio [1].

commercializzazione (*allegato XIV*) o le prescrizioni relative alle indagini cliniche (*allegato XV*).

1.4 Identificazione e tracciabilità dei dispositivi

Il capo III - "*Identificazione e tracciabilità dei dispositivi, registrazione dei dispositivi e degli operatori economici, sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica, banca dati europea dei dispositivi medici*" si occupa principalmente dell'identificazione e tracciabilità dei dispositivi, oltre che della trasparenza delle informazioni.

In particolare, l'*articolo 27* si occupa di dettagliare un aspetto del tutto nuovo del Regolamento rispetto alla direttiva 93/42/CEE, cioè il sistema di identificazione unica del dispositivo (UDI, *Unique Device Identification*). Tale sistema permette di migliorare l'identificazione e la tracciabilità dei dispositivi, l'efficacia delle attività post-commercializzazione legate alla sicurezza, il monitoraggio da parte delle autorità competenti e la gestione delle scorte da parte degli istituti sanitari, nonché contribuisce a ridurre gli errori medici e a lottare contro i dispositivi falsificati.

Il sistema di identificazione unica del dispositivo, applicabile a tutti i dispositivi ad eccezione di quelli su misura od oggetto di indagine clinica, è descritto nel dettaglio nell'*allegato VI, parte C* e prevede:

- la produzione di un UDI,
- il posizionamento dell'UDI sull'etichetta,
- la registrazione dell'UDI da parte di operatori economici, di istituzioni sanitarie e di operatori sanitari,
- l'istituzione di una banca dati UDI.

L'identificativo unico del dispositivo (UDI) è un codice numerico o alfanumerico in formato leggibile dall'uomo o in forma di un codice a barre, un codice QR o un qualsiasi altro codice a lettura ottica. L'UDI comprende due parti distinte: un UDI-DI, identificativo del modello di dispositivo e chiave di accesso alle informazioni contenute nella banca dati UDI, e un UDI-PI, identificativo dell'unità di produzione, quale ad esempio il numero di serie, il numero di lotto, la data di fabbricazione e la data di scadenza.

L'UDI, prodotto nel rispetto delle regole dell'organismo di rilascio incaricato di gestire il sistema per l'attribuzione, è utilizzato per identificare i dispositivi in modo univoco e inequivocabile, sia come unità singole che come dispositivi confezionati con altre unità, figurando sia sull'etichetta che su tutti i livelli di confezionamento, o nel caso di dispositivo riutilizzabile, anche sul dispositivo stesso.

L'*articolo 28* istituisce la banca dati UDI, la quale è "*intesa a convalidare, raccogliere, trattare e rendere disponibili al pubblico le informazioni di cui all'allegato VI, parte B*". Le informazioni, fornite dal fabbricante, riguardano il fabbricante stesso e il dispositivo, non contengono informazioni riservate di natura commerciale sui prodotti e sono consultabili gratuitamente dal pubblico.

L'informazione chiave principale per la registrazione nella banca dati UDI è l'UDI-DI di base. Quest'ultimo, indicato anche nella documentazione del dispositivo (cioè nei certificati, nella dichiarazione di conformità, nella documentazione tecnica e nella relazione sulla valutazione clinica) è utilizzato per collegare dispositivi con la stessa destinazione d'uso, classe di rischio e caratteristiche essenziali di progettazione e produzione. Al contrario, nella banca dati UDI non sono incluse le informazioni relative agli UDI-PI.

Pertanto, prima di rivolgere la domanda ad un organismo notificato per la valutazione della conformità o, se la domanda non fosse necessaria, prima dell'immissione sul mercato del dispositivo, il fabbricante ha l'obbligo di attribuire un UDI-DI di base al dispositivo ai sensi dell'*allegato VI, parte C* e fornirlo alla banca dati UDI insieme alle altre informazioni richieste, ai sensi dell'*allegato VI, parte B*.

Il fabbricante deve altresì introdurre o, se già registrato, verificare nella banca dati europea dei dispositivi medici (EUDAMED) le informazioni di cui all'*allegato VI, parte A*.

La banca dati europea dei dispositivi medici è istituita ai sensi dell'*articolo 33* e dovrebbe migliorare la trasparenza facendo sì che il pubblico possa accedere a tutte le informazioni disponibili su un determinato dispositivo tramite l'utilizzo dell'UDI.

La banca dati EUDAMED, il cui lancio è previsto per maggio 2022, conterrà il sistema elettronico relativo alla registrazione dei dispositivi, la banca dati UDI, il sistema elettronico concernente la registrazione degli operatori economici, il sistema elettronico per gli organismi notificati e i certificati, il sistema elettronico per le indagini cliniche, il sistema elettronico per la vigilanza e la sorveglianza post-mercato e il sistema elettronico per la sorveglianza del mercato.

Le informazioni contenute in EUDAMED riguarderanno quindi l'UDI, la registrazione degli operatori economici, i dispositivi, i certificati, le indagini cliniche, la sorveglianza post-commercializzazione e la vigilanza e sorveglianza del mercato. Le informazioni saranno inserite da tutti gli operatori economici e, al fine di migliorare la cooperazione e lo scambio di informazioni, saranno visionabili a tutti a seconda del diritto di accesso di cui si dispone.

1.5 Classificazione dei dispositivi

In funzione della destinazione d'uso e dei rischi che comportano, i dispositivi medici sono suddivisi nelle quattro classi I, IIa, IIb e III (*art. 51*), con grado di rischio del dispositivo maggiore dalla classe I alla classe III. I fabbricanti devono utilizzare l'*allegato VIII – Regole di Classificazione* per identificare la classe di appartenenza del proprio dispositivo ed applicare di conseguenza la giusta procedura per la valutazione della conformità.

L'*allegato VIII*, oltre che una serie di definizioni specifiche alle regole di classificazione, specifica sette regole di applicazione, che definiscono i capisaldi per la corretta classificazione, e ventidue regole di classificazione che comprendono tredici regole suddivise sulla base della tipologia di dispositivo (dispositivi non invasivi, dispositivi invasivi, dispositivi attivi) e nove regole speciali.

1.6 Procedure di valutazione della conformità

Dalla classe del dispositivo medico dipende la procedura per la valutazione della conformità, cioè la “*procedura atta a dimostrare se i requisiti del presente regolamento relativi ad un dispositivo sono stati soddisfatti*” (art. 2, [1]). È necessario quindi adottare una procedura di valutazione della conformità per poter emettere la dichiarazione di conformità CE e immettere sul mercato il dispositivo medico.

Nel dettaglio, nell’articolo 52 sono specificate, per ogni classe di dispositivo, le diverse procedure di valutazione della conformità che possono essere utilizzate. Le suddette procedure prevedono di seguire gli allegati da IX a XI in modo completo, in parte o in combinazione, a seconda del sistema di qualità posseduto dal fabbricante e della classe del dispositivo.

Nella tabella di seguito si propone un riassunto dei contenuti degli *allegati IX, X e XI* per procedere poi ad una descrizione più approfondita degli stessi e alla definizione delle procedure che permettono una corretta valutazione della conformità a seconda della classe del dispositivo. I certificati indicati in tabella sono emessi dall’organismo notificato che interviene nella procedura di valutazione della conformità.

Allegato del MDR	Procedura di valutazione della conformità MDR	Certificato MDR
Allegato IX	<p>VALUTAZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE TECNICA</p> <p>Valutazione della documentazione tecnica, compresa la valutazione pre-clinica e clinica, al fine di valutare la conformità del dispositivo alle prescrizioni del Regolamento. L’organismo notificato può richiedere al fabbricante test fisici e di laboratorio per completare la documentazione.</p>	Certificato di valutazione UE della documentazione tecnica
	<p>SISTEMA DI GESTIONE DELLA QUALITA’</p> <p>Valutazione del sistema completo di qualità applicato a tutte le fasi (progettazione, fabbricazione e controllo finale del prodotto). Assicura la presenza di un valido processo di progettazione e che il dispositivo sia fabbricato, testato ed ispezionato in conformità alla documentazione tecnica.</p>	Certificato UE di sistema di gestione della qualità
Allegato X	<p>ESAME DI TIPO</p> <p>Valutazione della documentazione tecnica del Tipo ed esecuzione di prove su un esemplare rappresentativo di una determinata produzione per verificarne la conformità al Tipo, il quale è tipicamente descritto in una norma armonizzata.</p>	Certificato di esame UE di tipo

Allegato XI - parte A	<p>GARANZIA DI QUALITA' DELLA PRODUZIONE</p> <p>Valutazione del sistema di qualità applicato alla fase di fabbricazione e ispezione finale.</p> <p>Assicura che il dispositivo sia fabbricato, testato ed ispezionato conformemente alla documentazione tecnica o eventualmente al certificato di esame CE del tipo.</p>	Certificato di garanzia della qualità UE
Allegato XI - parte B	<p>VERIFICA DEL PRODOTTO</p> <p>Valutazione della documentazione tecnica del dispositivo ed esecuzione di prove su ogni singolo prodotto. I dispositivi sono verificati rispetto alla documentazione tecnica o eventualmente al certificato di esame CE del tipo.</p>	Certificato di verifica UE del prodotto

Tabella 1.2 - Contenuto degli allegati IX, X, XI dell'MDR

- L'allegato IX, che si divide in tre capi, descrive la procedura per la valutazione della conformità basata sul sistema di gestione della qualità e sulla valutazione della documentazione tecnica.

In accordo con il *capo I – Sistema di gestione della qualità*, la conformità al Regolamento è garantita dall'attuazione di un sistema di qualità che copra tutte le parti e gli elementi dell'organizzazione che influiscono sulla qualità dei processi, procedure e dispositivi. Il suddetto sistema di qualità deve pertanto riguardare, tra le altre cose, gli obiettivi e l'organizzazione dell'azienda, le procedure e le tecniche di monitoraggio, verifica, convalida e controllo della progettazione dei dispositivi, le tecniche di verifica e di garanzia della qualità a livello di fabbricazione e tutta la documentazione e i dati derivanti da tali procedure e tecniche.

Il sistema di gestione della qualità istituito dal fabbricante deve essere valutato, approvato e soggetto a sorveglianza da parte di un organismo notificato: a quest'ultimo il fabbricante presenta la domanda di valutazione e fornisce tutta la documentazione necessaria per l'approvazione e la sorveglianza, compresa la documentazione tecnica di cui agli allegati II e III dei dispositivi contemplati da tale SQ.

L'approvazione del sistema di gestione della qualità e il conseguente rilascio del certificato UE di sistema di gestione della qualità prevede sia la programmazione, in base alla documentazione tecnica fornita, di audit nei locali dei fabbricanti e dei fornitori per verificare i processi sia, per i dispositivi di classe III e IIa/IIb, la valutazione della documentazione tecnica in accordo con il capo II. Si specifica però che la valutazione della documentazione tecnica dei dispositivi di classe IIa e IIb è effettuata su base rappresentativa tenendo conto dell'innovazione tecnologica, delle somiglianze nella progettazione, nella tecnologia, nei metodi di fabbricazione e sterilizzazione, della destinazione d'uso e dei risultati di eventuali precedenti valutazioni.

Per ciò che concerne invece la sorveglianza del sistema di gestione della qualità, essa è effettuata dall'organismo notificato al fine di garantire che nel tempo il

fabbricante assolve tutti gli obblighi derivanti dal sistema di qualità e dal piano di sorveglianza post-commercializzazione. L'organismo notificato programma con il fabbricante accertamenti e audit almeno una volta ogni 12 mesi, oltre che svolge audit senza preavviso almeno una volta ogni 5 anni abbinandoli a test su un campione dei dispositivi in produzione per verificare la loro conformità alla documentazione tecnica.

Il *capo II – Valutazione della documentazione tecnica* definisce le procedure per la valutazione della documentazione tecnica, cioè per la valutazione della progettazione, della fabbricazione e delle prestazioni del dispositivo. L'organismo notificato esamina la documentazione tecnica redatta del fabbricante in conformità agli allegati II e III, esegue o richiede di eseguire test per valutare la conformità ai requisiti essenziali e valuta l'adeguatezza della determinazione del rapporto rischio-benefici, l'analisi del rischio, la formazione degli utilizzatori, il piano di sorveglianza post-commercializzazione e l'adeguatezza delle evidenze cliniche. Al termine della valutazione l'organismo notificato fornisce al fabbricante una relazione sulla valutazione della documentazione tecnica, comprendente una relazione di valutazione sulla valutazione clinica, e rilascia un certificato di valutazione UE della documentazione tecnica se riscontra conformità al Regolamento. Specificatamente per i dispositivi impiantabili di classe III e per i dispositivi attivi della classe IIb destinati a somministrare e/o sottrarre all'organismo un medicinale, l'organismo notificato, prima di rilasciare il certificato di valutazione UE, deve sottoporre tramite la Commissione la relazione di valutazione sulla valutazione clinica all'esame del gruppo di esperti. Il suddetto gruppo valuta se sussistono le condizioni (innovatività del dispositivo, variazione sfavorevole del rapporto rischio-benefici, aumento incidenti gravi) per cui sia necessario fornire un suo parere scientifico, notifica entro 21 giorni la propria decisione di esprimere o meno un parere ed eventualmente fornisce il suddetto parere entro 60 giorni dal ricevimento della documentazione.

Il *capo III – Disposizioni amministrative* elenca la documentazione che il fabbricante o il suo mandatario deve tenere a disposizione delle autorità competenti, per un periodo di almeno 10 anni e, nel caso dei dispositivi impiantabili, di almeno 15 anni dalla data di immissione dell'ultimo dispositivo sul mercato.

- L'*allegato X* descrive la procedura per la valutazione della conformità basata sull'esame di tipo.

Questa procedura prevede che un organismo notificato constati e certifichi che un dispositivo (compresa la documentazione tecnica di cui agli allegati II e III, i processi durante il ciclo di vita del dispositivo e un campione rappresentativo del dispositivo prodotto, definito "tipo") soddisfi le prescrizioni del Regolamento. A tal fine l'organismo notificato esamina e valuta la documentazione tecnica redatta in conformità agli allegati II e III, verifica che la tipologia sia fabbricata secondo detta documentazione, constata l'utilizzo di norme armonizzate, svolge o fa svolgere, se necessario, test fisici o di laboratorio ed esamina la relazione

sulla valutazione clinica del fabbricante coinvolgendo il gruppo di esperti nel caso di dispositivi impiantabili di classe III e di dispositivi attivi della classe IIb destinati a somministrare e/o sottrarre all'organismo un medicinale. Al termine della valutazione l'organismo notificato rilascia un certificato di esame UE del tipo se quest'ultimo è conforme al Regolamento.

- L'*allegato XI* descrive le procedure basate sulla verifica della conformità del prodotto volte a garantire che i dispositivi siano conformi al tipo per il quale è stato rilasciato il certificato di esame UE di tipo. Le procedure sono due, descritte una nella parte A e l'altra nella parte B dell'allegato.

La procedura descritta nella *parte A – Garanzia di qualità della produzione* prevede che il fabbricante istituisca, mantenga e aggiorni un sistema di gestione della qualità per la produzione. Tale sistema riguarda almeno gli obiettivi e l'organizzazione dell'azienda, le tecniche di verifica e di garanzia della qualità a livello di fabbricazione, i test da effettuare prima, durante e dopo la fabbricazione e tutta la documentazione e i dati derivanti da tali procedure e tecniche.

L'organismo notificato, tramite la valutazione del sistema di qualità e l'utilizzo di procedure di sorveglianza, controlla che l'attuazione del sistema di qualità assicuri la conformità al tipo descritto nel certificato di esame UE di tipo e alle pertinenti disposizioni del Regolamento e procede al rilascio o alla conferma del certificato di garanzia di qualità UE.

Una deroga a tale procedura è prevista nel punto 10 e riguarda i dispositivi di classe IIa. Per i suddetti dispositivi non è previsto il rilascio di un certificato di esame UE di tipo e pertanto nell'ambito della valutazione del sistema di gestione della qualità l'organismo notificato esamina anche la conformità al Regolamento della documentazione tecnica (allegati II e III) dei dispositivi scelti su base rappresentativa. La scelta è effettuata tenendo conto dell'innovazione tecnologica, delle somiglianze nella progettazione, nella tecnologia e nei metodi di fabbricazione e di sterilizzazione e tenendo conto della destinazione d'uso del dispositivo e dei risultati di eventuali precedenti valutazioni.

La *parte B – Verifica del prodotto* delinea la procedura in base alla quale l'organismo notificato verifica tramite l'effettuazione di valutazioni e test di ogni singolo prodotto la conformità di un dispositivo al tipo descritto nel certificato di esame UE di tipo o per i dispositivi della classe IIa, alla documentazione tecnica di cui agli allegati II e III. Al termine di tale procedura, che prevede anche che il fabbricante sia tenuto a predisporre un piano di sorveglianza post-commercializzazione e attuare le disposizioni in materia di vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione, l'organismo notificato eventualmente redige un certificato di verifica UE del prodotto.

Per quanto affermato, tutti gli allegati descritti prevedono il rilascio da parte dell'organismo notificato di almeno un certificato tra il certificato UE di sistema di gestione della qualità, il certificato di valutazione UE della documentazione tecnica, il certificato di esame UE del tipo, il certificato di garanzia di qualità UE e il certificato di verifica UE.

Le prescrizioni relative ai certificati di conformità sono contenute negli *articoli 56 e 57*, mentre il contenuto minimo di tali certificati è descritto nell'*allegato XII*. In particolare, la validità dei certificati non può essere superiore a cinque anni, la documentazione deve essere redatta in una lingua ufficiale dell'Unione scelta dallo stato membro in cui è stabilito l'organismo notificato e tutte le informazioni devono essere inserite nel sistema elettronico.

Nella Tabella 1.3 sono indicate le procedure di valutazione della conformità applicabili per ciascuna classe di rischio dei dispositivi medici ai sensi dell'*articolo 52* dell'MDR.

Classe	Procedura
Classe I	<ul style="list-style-type: none"> Allegati II e III
Classe Is, Im, Ir	<ul style="list-style-type: none"> Allegato IX capi I e III oppure Allegato XI, parte A
Classe IIa	<ul style="list-style-type: none"> Allegato IX capi I e III + Allegato IX, punto 4 oppure Allegati II e III + Allegato XI, punto 10 oppure Allegati II e III + Allegato XI, punto 18
Classe IIb	<ul style="list-style-type: none"> Allegato IX, capi I e III + Allegato IX, punto 4 oppure Allegato X + Allegato XI, parte A oppure Allegato X + Allegato XI, parte B
Classe IIb impiantabili o classe III	<ul style="list-style-type: none"> Allegato IX oppure Allegato X + Allegato XI, parte A oppure Allegato X + Allegato XI, parte B
Dispositivi su misura	<ul style="list-style-type: none"> Allegato XIII Se impiantabile di classe III: <ul style="list-style-type: none"> Allegato XIII + allegato IX, capo I Allegato XIII + allegato XI, parte A

Tabella 1.3 - Procedure di valutazione della conformità per un dispositivo medico

Si precisa che per i dispositivi della classe I che sono venduti sterili (Classe Is), che hanno funzione di misura (Classe Im) o che sono strumenti chirurgici riutilizzabili (Classe Ir) l'intervento dell'organismo notificato nelle procedure indicate in tabella è rispettivamente limitato alla verifica dello stato sterile, delle funzioni metrologiche e degli aspetti relativi al riutilizzo dei dispositivi.

Inoltre, le procedure che per dispositivi di classe IIa e di classe IIb prevedono la valutazione della documentazione tecnica da parte dell'organismo notificato (punto 4 dell'allegato IX) la suddetta valutazione deve essere effettuata su base rappresentativa: per i dispositivi di classe IIa è necessario analizzare almeno un dispositivo rappresentativo per categoria di dispositivi, cioè per l'insieme dei dispositivi che presentano settori di utilizzo comuni o tecnologie comuni, mentre per i dispositivi di classe IIb si valuta almeno un dispositivo rappresentativo per gruppo generico di dispositivi, cioè per *“l'insieme di dispositivi con destinazioni d'uso identiche o analoghe o che condividono la stessa tecnologia”* (art.2, [1]).

La guida MDCG 2019-13 stabilisce un metodo più preciso per identificare i due gruppi di dispositivi definendo [2]:

1. Categoria di dispositivi: insieme di dispositivi pertinenti allo stesso codice MDA/MDN ai sensi del regolamento (UE) 2017/2185 sui codici per la designazione degli organismi notificati.
2. Gruppo generico di dispositivi: insieme di dispositivi pertinenti allo stesso quarto livello della nomenclatura europea dei dispositivi medici (EMDN), ovvero la combinazione di una lettera e 6 cifre.

Nella stessa guida è specificato che nelle procedure in cui è previsto il campionamento, l'organismo notificato non rilascia il certificato di valutazione UE della documentazione tecnica.

Oltre alle procedure riportate, l'*articolo 52* indica anche le procedure aggiuntive da adottare nel caso di dispositivi particolari, quali quelli che contengono un medicinale, quelli che incorporano tessuti o cellule di origine animale o umana e quelli che sono costituiti da sostanze o associazioni di esse che sono assorbite dal corpo umano o in esso localmente disperse. Le suddette procedure aggiuntive sono descritte nel paragrafo "procedure specifiche supplementari" degli allegati IX e X e prevedono che l'organismo notificato si rivolga ad una delle autorità competenti per le cellule e i tessuti o per i medicinali al fine di ottenere un loro parere scientifico sugli aspetti di loro competenza.

In ultimo si precisa che nel caso la procedura di valutazione della conformità preveda l'intervento di un organismo notificato, il fabbricante può rivolgersi ad un solo organismo di sua scelta (*art. 53*), mantenendo però la facoltà di ritirare la domanda prima della decisione dell'organismo scelto.

1.7 Valutazione clinica e indagini cliniche

Il regolamento (UE) 2017/745 prevede nel *capo VI - "Valutazione clinica e indagini cliniche"* un rafforzamento rispetto alla direttiva 93/42/CEE delle prescrizioni relative alle valutazioni e indagini cliniche.

La valutazione clinica, cioè il "*processo sistematico e programmato atto a produrre, raccogliere, analizzare e valutare in maniera continuativa i dati clinici relativi a un dispositivo per verificarne la sicurezza e le prestazioni, benefici clinici compresi, quando è utilizzato come previsto dal fabbricante*" (*art.2, [1]*), è il tema dell'*articolo 61*, nonché di tutto l'*allegato XIV* dell'MDR.

La valutazione clinica di un dispositivo consiste in una procedura ben definita volta all'ottenimento delle evidenze cliniche necessarie per la dimostrazione della conformità del dispositivo ai requisiti generali di sicurezza e prestazione. La suddetta procedura prevede un'analisi della letteratura e dei risultati delle indagini cliniche disponibili, prevede un esame di eventuali dispositivi alternativi presenti sul mercato e pone l'equivalenza del dispositivo ad uno già commercializzato come condizione necessaria per non dover effettuare nuove

indagini cliniche. Sebbene la procedura sia sempre la stessa, il livello di evidenze cliniche necessario per dimostrare la conformità dipende dalla classe di rischio del dispositivo.

La dimostrazione dell'equivalenza di un dispositivo presuppone che si abbia accesso ai dati dei dispositivi presi come riferimento, si tenga conto delle caratteristiche tecniche, biologiche e cliniche di essi e ci si basi su giustificazioni scientifiche.

Si precisa che per i dispositivi impiantabili e per i dispositivi di classe III, l'esenzione dalla conduzione di indagini cliniche è prevista solo nel caso in cui il dispositivo sia stato progettato apportando modifiche a un dispositivo già commercializzato dallo stesso fabbricante, il fabbricante abbia dimostrato che il dispositivo modificato è equivalente al dispositivo commercializzato, l'organismo notificato abbia approvato tale dimostrazione e la valutazione clinica del dispositivo commercializzato sia sufficiente a dimostrare la conformità del dispositivo modificato ai pertinenti requisiti di sicurezza e prestazione.

Essendo il processo di valutazione clinica un processo che riguarda tutto il ciclo di vita del dispositivo, fondamentale è anche l'analisi dei dati clinici nelle fasi post-commercializzazione. Il processo che aggiorna la valutazione clinica è definito follow-up clinico post-commercializzazione (PMCF) ed è contenuto nel piano di sorveglianza post-commercializzazione. Il PMCF specifica i metodi, le procedure, gli obiettivi e le attività atte ad analizzare i dati clinici al fine di confermare la sicurezza e le prestazioni del dispositivo, assicurarsi dell'immutata accettabilità del rapporto rischio-benefici e analizzare nuovi rischi emergenti.

Per quanto concerne invece le indagini cliniche, le prescrizioni ad esse relative sono contenute negli articoli dal 62 all'81, nonché nell'*allegato XV* dell'MDR. Le indagini cliniche sono utilizzate per valutare la conformità di un dispositivo ai requisiti di sicurezza e prestazioni e valutare i benefici clinici dello stesso dispositivo.

Fondamentale per poter condurre un'indagine è il rispetto dei diritti, della sicurezza, della dignità e del benessere dei soggetti che partecipano ad essa, nonché utilizzare un opportuno piano di indagine che preveda procedure e metodologie scientificamente valide e congrue al dispositivo in esame.

Al contrario della direttiva 93/42/CEE, il Regolamento riconosce la figura dello sponsor, cioè "*qualsiasi persona, società, istituzione oppure organizzazione che si assume la responsabilità di avviare, gestire e curare il finanziamento dell'indagine clinica*" (art.2, [1]). Tale figura si occupa quindi anche di presentare tramite il sistema elettronico la domanda di autorizzazione all'indagine clinica redatta sulla base di quanto definito nell'*allegato XV – capo II ("Documentazione relativa alla domanda di indagini cliniche")*.

L'analisi delle domande si compone di due fasi: nella fase di convalida lo Stato membro controlla, entro 10 giorni dal ricevimento della domanda, che la stessa sia completa e rientri nell'ambito di applicazione del Regolamento, mentre nella fase di valutazione lo Stato membro valuta il soddisfacimento delle prescrizioni del Regolamento al fine di fornire l'autorizzazione all'indagine clinica. Le autorizzazioni vengono notificate agli sponsor entro 45 giorni dalla data di convalida, ma tale periodo potrebbe essere esteso per consultare

degli esperti, o sospeso per acquisire informazioni supplementari. Nonostante ciò, per i dispositivi della classe I e per i dispositivi non invasivi della classe IIa e IIb, le indagini possono iniziare prima del rilascio dell'autorizzazione, previa convalida della domanda e assenza di parere negativo di un comitato etico.

1.8 Vigilanza, sorveglianza post-commercializzazione e sorveglianza del mercato

Una delle variazioni più significative del Regolamento rispetto alla Direttiva è il rafforzamento del sistema di vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione. Inoltre, il Regolamento prevede un aumento delle responsabilità dei fabbricanti nell'assicurare la conformità del dispositivo ai requisiti di sicurezza e prestazione dopo l'immissione in commercio e la messa in servizio dello stesso.

Le prescrizioni relative al sistema di vigilanza, al sistema di sorveglianza post-commercializzazione e quelle relative alla sorveglianza del mercato sono descritte nel *capo VII – Sorveglianza post-commercializzazione, vigilanza e sorveglianza di mercato* del Regolamento e, a decorrere dalla data di applicazione dell'MDR, dovranno essere applicate anche ai dispositivi immessi sul mercato ai sensi della direttiva 93/42/CEE (vedi paragrafo 1.10).

La sorveglianza post-commercializzazione, descritta nella *sezione 1* del capo III, riguarda *"tutte le attività svolte dal fabbricante in collaborazione con altri operatori economici volte a istituire e tenere aggiornata una procedura sistematica per raccogliere ed analizzare in modo proattivo l'esperienza acquisita sui dispositivi che immettono sul mercato, che mettono a disposizione sul mercato o che mettono in servizio, al fine di identificare eventuali necessità di procedere immediatamente a eventuali azioni correttive o preventive" (art. 2, [1])*.

La sorveglianza post-commercializzazione deve essere svolta sulla base di un piano i cui requisiti sono descritti nell'*allegato III* dell'MDR. Tale piano riguarda la raccolta e l'utilizzo delle informazioni disponibili dopo la messa in commercio e comprende, tra le altre cose, i metodi e i processi per raccogliere ed analizzare le suddette informazioni, gli indicatori da utilizzare nel riesame dell'analisi dei rischi e dei benefici, le procedure per individuare ed avviare le azioni correttive, i protocolli per comunicare con le autorità competenti e il piano di follow-up clinico post-commercializzazione (PMCF). Di conseguenza, le informazioni che vengono raccolte sono utilizzate ad esempio per aggiornare la valutazione dei rischi e dei benefici, aggiornare la valutazione clinica, identificare le azioni preventive e correttive necessarie, aggiornare le istruzioni per l'uso o migliorare l'usabilità.

Le comunicazioni previste dal sistema di sorveglianza sono proporzionate alla classe di rischio e alla tipologia di dispositivo: per i dispositivi di classe I deve essere stilato un rapporto sulla sorveglianza post-commercializzazione solo ove necessario e messo a disposizione delle autorità competenti su richiesta; al contrario, per i dispositivi di classe IIa, IIb e III deve essere stilato un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) che deve essere messo a disposizione delle autorità competenti tramite il sistema

elettronico. Entrambi i rapporti fanno parte della documentazione tecnica di cui agli allegati II e III e sintetizzano i risultati e le conclusioni dell'analisi dei dati raccolti. Inoltre, il rapporto periodico di aggiornamento della sicurezza indica anche le conclusioni da utilizzare nella valutazione dei rischi e dei benefici, i risultati del PMCF e le stime sulle vendite e sull'utilizzo del dispositivo.

La vigilanza viene invece trattata nella sezione 2 del capo III. Essa riguarda da una parte l'identificazione e la segnalazione di incidenti gravi e dall'altra l'adozione di azioni correttive di sicurezza. Il sistema richiede che il fabbricante segnali alle autorità competenti gli incidenti gravi in maniera tanto più tempestiva quanto è alta la serietà dell'incidente (2 giorni dalla venuta a conoscenza in caso di grave minaccia per la salute pubblica, 10 in caso di decesso o grave deterioramento delle condizioni di salute, altrimenti 15 giorni) e provveda a svolgere le indagini necessarie per mettere eventualmente in atto le azioni correttive necessarie per garantire la salute e la sicurezza.

Il sistema di vigilanza richiede la cooperazione diretta ed efficace tra le istituzioni, gli operatori sanitari, i fabbricanti, gli organismi notificati e le autorità nazionali competenti per i dispositivi medici. In particolare, le autorità competenti informano i fabbricanti degli incidenti gravi di cui ricevono notizia, assicurano il monitoraggio delle indagini e valutano i rischi derivanti dagli incidenti e le eventuali azioni correttive messe in atto.

Sia il sistema di vigilanza che quello di sorveglianza post-commercializzazione sono supportati da uno stesso sistema elettronico. Questo raccoglie ad esempio le segnalazioni dei fabbricanti relative agli incidenti gravi e alle azioni correttive intraprese, i PSUR, le relazioni dei fabbricanti sulle tendenze, le informazioni scambiate tra le autorità competenti e i link alla banca dati UDI.

In ultimo, la *sezione 3* del capo III descrive l'attività di sorveglianza del mercato. Questa, compito delle autorità competenti, si basa su prestabiliti piani di sorveglianza annuali attuati al fine di garantire che tutti i dispositivi non sicuri vengano ritirati dal mercato. In particolare, la sorveglianza prevede ispezioni dei locali degli operatori economici eventualmente senza preavviso, la verifica della documentazione e verifiche fisiche o di laboratorio, oltre che l'utilizzo di determinate procedure nel caso venisse riscontrata la presenza di un rischio inaccettabile per la salute e la sicurezza dei pazienti o altre non conformità.

Così come il sistema di vigilanza e quello di sorveglianza post-commercializzazione anche il sistema di sorveglianza del mercato è supportato da un sistema elettronico per la raccolta e il trattamento di tutte le informazioni, quali ad esempio la sintesi dei risultati dell'attività di sorveglianza, i rapporti di ispezione, le non conformità riscontrate e le informazioni relative ai dispositivi che presentano rischi inaccettabili per la salute e la sicurezza.

1.9 Gruppo di coordinamento per i dispositivi medici (MDCG)

L'*articolo 103* del regolamento (UE) 2017/745 istituisce il gruppo di coordinamento per i dispositivi medici, il quale fornisce consulenza alla Commissione e assiste la Commissione e gli Stati membri nel garantire l'applicazione dei regolamenti (UE) 2017/745 e 2017/746.

L'MDCG, presieduto da un rappresentante della Commissione europea, è composto da rappresentanti degli Stati membri: ciascun Stato membro nomina, per un mandato di tre anni, un membro ed un supplente competente nel settore dei dispositivi medici e un membro ed un supplente competente nel settore dei dispositivi medico-diagnostici in vitro.

I compiti dell'MDCG sono elencati nell'*articolo 105* e in generale riguardano:

- il supporto allo sviluppo di orientamenti volti a garantire un'attuazione efficace dei Regolamenti, ad esempio per quanto riguarda il rispetto dei requisiti di sicurezza e prestazione, lo svolgimento delle valutazioni cliniche e delle indagini cliniche o la designazione e la sorveglianza degli organismi notificati;
- il contributo alla valutazione degli organismi notificati;
- il monitoraggio del progresso tecnologico e, se necessario, il contributo all'identificazione delle modifiche da apportare ai requisiti di sicurezza e prestazione dell'allegato I dei Regolamenti;
- il supporto all'elaborazione di norme sui dispositivi medici;
- l'assistenza agli Stati membri, ad esempio nelle attività di coordinamento in materia di classificazione, indagini cliniche, vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione.

Al fine di espletare i propri compiti l'MDCG redige dei documenti che mette a disposizione delle parti interessate come supporto per l'attuazione delle normative. Nonostante ciò, i suddetti documenti, pubblicati sul sito della Commissione europea in base all'argomento trattato, non sono giuridicamente vincolanti non essendo redatti della stessa Commissione, come invece lo sono i regolamenti (UE) 2017/745 e 2017/746.

1.10 I gruppi di esperti

I gruppi di esperti, così come i laboratori specializzati, sono designati dalla Commissione in consultazione con l'MDCG e, ai sensi dell'*articolo 106*, hanno il compito di:

- fornire alla Commissione, al gruppo di coordinamento per i dispositivi medici, agli Stati membri, agli organismi notificati e ai fabbricanti consulenza scientifica, tecnica e clinica riguardo l'attuazione del regolamento (UE) 2017/745;
- fornire pareri, conformemente all'articolo 61 dell'MDR, sulle proposte di indagine clinica che i fabbricanti intendono mettere in atto per taluni dispositivi medici;
- esaminare la valutazione clinica e la valutazione delle prestazioni di alcuni dispositivi nell'ambito delle procedure di valutazione della conformità di cui

all'articolo 54 del regolamento (UE) 2017/745 e dell'articolo 48 del regolamento (UE) 2017/746;

- elaborare linee guida per effettuare correttamente la valutazione clinica e la valutazione delle prestazioni;
- contribuire all'elaborazione di SC e di norme a livello internazionale.

La modalità di applicazione delle disposizioni del regolamento (UE) 2017/745 che riguardano i gruppi di esperti, con particolare riferimento a quelle che riguardano la designazione, è stabilita nella decisione di esecuzione (UE) 2019/1396 della Commissione del 10 settembre 2019. I settori per i quali sono designati gruppi di esperti sono: 1) ortopedia, traumatologia, riabilitazione, reumatologia; 2) sistema circolatorio; 3) neurologia; 4) sistema respiratorio, anesthesiologia, terapia intensiva; 5) endocrinologia e diabete; 6) chirurgia generale e plastica, odontoiatria; 7) ostetricia e ginecologia, compresa la medicina riproduttiva; 8) gastroenterologia ed epatologia; 9) nefrologia e urologia; 10) oftalmologia; 11) dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD) [3].

La stessa decisione di esecuzione stabilisce che ogni gruppo di esperti può, d'intesa con la Commissione, istituire sottogruppi permanenti o ad hoc incaricati di compiti specifici e composti di un certo numero di suoi membri.

Inoltre, i membri dei gruppi di esperti sono nominati per un periodo massimo di tre anni a seguito della risposta ad un invito a manifestare interesse pubblicato sulla Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. I criteri di selezione sono definiti nell'invito stesso; in generale la scelta è effettuata sulla base dell'adeguatezza delle competenze cliniche, scientifiche e tecniche dei consulenti nei rispettivi settori e considerando la necessità che i membri garantiscano indipendenza, trasparenza, imparzialità, obiettività, assenza di conflitti di interessi ed equilibrata distribuzione geografica.

1.11 Periodo di transizione e data di applicazione

Il regolamento (UE) 2017/745, pubblicato nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea il 5 maggio 2017, è entrato in vigore il 26 maggio 2017, data in cui è iniziato il periodo di transizione dalla direttiva 93/42/CEE al Regolamento.

Il periodo di transizione si sarebbe dovuto concludere il 26 maggio 2020, data prevista di applicazione del Regolamento, ma vista la crisi sanitaria causata dall'epidemia dovuta al COVID-19, tale data è stata posticipata di un anno tramite il regolamento (UE) 2020/561, pubblicato ed entrato in vigore il 24 aprile 2020.

L'epidemia ha infatti dato luogo a circostanze eccezionali che hanno richiesto un aumento della disponibilità di dispositivi medici di vitale importanza e di conseguenza è stato ritenuto fondamentale assicurare il corretto funzionamento del mercato dell'Unione evitando quelle perturbazioni che si sarebbero potute generare dall'impossibilità, in tale contesto, di garantire l'attuazione e la corretta applicazione del regolamento (UE) 2017/745.

Pertanto, i dispositivi conformi alla direttiva 93/42/CEE potranno continuare ad essere immessi sul mercato fino al 25 maggio 2021 [4]. A decorrere dal 26 maggio 2021 la Direttiva

verrà abrogata, ma i dispositivi immessi legittimamente sul mercato⁶ ai sensi della Direttiva prima di tale data potranno continuare ad essere messi a disposizione⁷ e messi in servizio⁸ fino al 26 maggio 2025.

Inoltre, fermo restando che dal 26 maggio 2021 tutti i certificati rilasciati dagli organismi notificati dovranno essere rilasciati in base al Regolamento, i certificati precedentemente rilasciati a norma della Direttiva resteranno validi fino al termine del periodo indicato sul certificato, ma non oltre il 26 maggio 2024 (*art. 120(2)* del Regolamento).

I dispositivi medici conformi alla Direttiva in virtù di un certificato (classe IIa, IIb e III, nonché classe Im e Is) e i dispositivi di classe I ai sensi della direttiva 93/42/CEE per i quali è stata redatta una dichiarazione di conformità prima del 26 maggio 2021 ma che ai sensi del Regolamento rientrerebbero in classi superiori, potranno continuare ad essere immessi sul mercato fino al 26 maggio 2024 o alla scadenza del certificato se i fabbricanti soddisfano i requisiti del nuovo Regolamento relativi alla sorveglianza post-commercializzazione, alla sorveglianza del mercato, alla vigilanza e alla registrazione (*art. 120(3)* del Regolamento) e garantiscono che non vi siano cambiamenti significativi nella progettazione e nella destinazione d'uso del dispositivo [5]. Gli stessi dispositivi potranno essere messi a disposizione o messi in servizio fino al 26 maggio 2025, ma a decorrere da tale data i dispositivi che non avranno raggiunto l'utilizzatore finale dovranno essere eliminati dalla catena di fornitura, mentre quelli che avranno raggiunto l'utilizzatore finale potranno continuare ad essere impiegati. I dispositivi che fanno parte delle scorte presso le istituzioni sanitarie potranno quindi continuare ad essere utilizzati dopo il 2025 fino al raggiungimento della data di scadenza.

Al contrario, i dispositivi di classe I per i quali la procedura di valutazione di conformità ai sensi del Regolamento non richiede il coinvolgimento di un organismo notificato, dovranno essere conformi al nuovo Regolamento dal 26 maggio 2021 per poter essere immessi sul mercato.

Si specifica che il Regolamento non disciplina la messa a disposizione di dispositivi, anche successivamente al 25 maggio 2025, dopo che questi sono stati già resi disponibili, come nell'ambito della vendita di dispositivi usati.

Come già accennato, a decorrere dal 26 maggio 2021 il fabbricante deve garantire che non vi siano cambiamenti significativi nella progettazione e nella destinazione d'uso per

⁶ «immissione sul mercato»: la prima messa a disposizione di un dispositivo, diverso da un dispositivo oggetto di indagine, sul mercato dell'Unione [1].

⁷ «messa a disposizione sul mercato»: la fornitura di un dispositivo, diverso da un dispositivo oggetto di indagine, per la distribuzione, il consumo o l'uso sul mercato dell'Unione nel corso di un'attività commerciale, a titolo oneroso o gratuito [1].

⁸ «messa in servizio»: fase in cui un dispositivo, diverso da un dispositivo oggetto di indagine, è stato reso disponibile all'utilizzatore finale in quanto pronto per il primo utilizzo sul mercato dell'Unione secondo la sua destinazione d'uso [1].

poter immettere sul mercato un dispositivo conforme alla Direttiva in virtù di un certificato rilasciato da un organismo notificato.

La guida *MDCG 2020-3* chiarisce quali siano i cambiamenti significativi nella progettazione e nella destinazione d'uso di un dispositivo che impedirebbero ai fabbricanti di continuare a immettere quel dispositivo sul mercato ai sensi della Direttiva.

In particolare, sono considerate non significative le modifiche amministrative (modifiche del nome, dell'indirizzo o della forma giuridica del fabbricante o modifiche del rappresentante autorizzato) e, ad esempio, il trasferimento o l'aggiunta di nuovi siti di produzione o alcune modifiche al sistema di gestione della qualità, purché siano mantenute le condizioni per le quali è stata rilasciata la certificazione di valutazione della conformità [6].

Al contrario, quando la modifica può influire sulla progettazione o sulla destinazione del dispositivo la rilevanza di tale modifica dovrebbe essere valutata caso per caso. Ciononostante, nella guida sono proposti dei diagrammi di flusso per facilitare un giudizio armonizzato sulla significatività delle variazioni (i diagrammi che riguardano i software qualificati come dispositivi medici sono riportati nell'allegato I di questo elaborato) [6].

Un'altra eccezione all'abrogazione della direttiva 93/42/CEE oltre quella relativa alla validità dei certificati, riguarda le disposizioni necessarie per ottemperare agli obblighi e prescrizioni del Regolamento relativi alla banca dati Eudamed, che non sarà pienamente operativa alla data di applicazione del Regolamento.

La Commissione ha previsto che sarà possibile rendere operativa la banca dati una volta che l'intero sistema e i suoi diversi moduli avranno raggiunto la piena funzionalità, prevedendone il lancio alla data di applicazione del regolamento (UE) 2017/746, ovvero il 26 maggio 2022. Fintanto che Eudamed non sarà pienamente operativa continueranno ad applicarsi le disposizioni della Direttiva che riguardano lo scambio di informazioni, comprese quelle riguardanti i rapporti di vigilanza, le indagini cliniche, la registrazione di dispositivi e operatori economici e le notifiche di certificazione.

L'obbligo di registrazione in Eudamed dei dati relativi ai dispositivi elencati nell'*allegato VI* entrerà in vigore 24 mesi dopo la data di pubblicazione dell'avviso di funzionalità della banca dati nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea [7].

Per ciò che concerne le disposizioni del Regolamento che riguardano l'UDI, esse non dovranno essere pienamente applicate a decorrere dalla data di applicazione del Regolamento. Sebbene infatti l'obbligo di assegnazione dell'UDI e l'obbligo di inserire le relative informazioni nella banca dati UDI si applica dal 26 novembre 2021, l'obbligo di apporre l'UDI sarà invece introdotto in tre fasi secondo le scadenze indicate in tabella.

	Dispositivi impiantabili e dispositivi di classe III	Dispositivi di classe IIa e IIb	Dispositivi di classe I
Apposizione dell'UDI sull'etichetta	26 maggio 2021	26 maggio 2023	26 maggio 2025
Apposizione della marcatura diretta dell'UDI sui dispositivi riutilizzabili	26 maggio 2023	26 maggio 2025	26 maggio 2027

Tabella 1.4 - Scadenze per l'apposizione dell'UDI secondo l'MDR

Al contrario, tramite il regolamento (UE) 2020/561, è stata anticipata al 24 aprile 2020 l'applicazione dell'*articolo 59* del Regolamento, il quale riguarda la deroga alle procedure di valutazione della conformità descritte nel Regolamento e nella Direttiva. In accordo a tale articolo, ogni Stato membro può concedere l'autorizzazione all'immissione sul mercato di dispositivi medici per i quali le procedure di valutazione della conformità non siano state concluse ma il cui impiego è nell'interesse della salute pubblica o della sicurezza o salute dei pazienti e, per gli stessi motivi, la Commissione ha la facoltà di estendere la validità delle deroghe nazionali al territorio dell'Unione.

LE NORME ARMONIZZATE

In questo capitolo vengono analizzate alcune norme armonizzate e guide MDCG applicabili ai dispositivi medici, focalizzandosi su quelle utili per garantire il soddisfacimento delle prescrizioni contenute nel regolamento (UE) 2017/745 relative ai software qualificati come dispositivi medici a sé stanti.

2.1 EN 62304:2006+A1:2015 Medical Device Software - Software life-cycle processes

La norma EN 62304:2006+A1:2015 fornisce un framework per i processi del ciclo di vita di un dispositivo medico software definendo in particolare le *activities*⁹ e i *tasks*¹⁰ necessari per le attività di sviluppo e manutenzione di un software altamente affidabile e *safe*¹¹. Tale software può essere sia integrato o parte di un dispositivo medico sia un dispositivo a sé stante.

Ulteriori attività a livello di sistema necessarie per poter immettere in commercio il dispositivo sono invece descritte in altre norme, quali ad esempio la norma *EN 60601-1:2006+A12:2014 (Medical electrical equipment. General requirements for basic safety and essential performance)* e la norma *EN 82304-1:2017 (Health Software - Part 1: General requirements for product safety)*.

La norma EN 62304:2006+A1:2015 si basa sul presupposto che sia implementato un sistema di qualità, certificato o meno, e un sistema di gestione del rischio conformemente alla norma *EN 14971: Medical Devices – Application of risk management to medical devices*, come verrà analizzato più nel dettaglio nel paragrafo 2.1.3.

⁹ «activity»: a set of one or more interrelated or interacting tasks [8].

¹⁰ «task»: a single piece of work that needs to be done [8]. Ad esempio, le *activities* definite per il processo di sviluppo sono la pianificazione dello sviluppo, la definizione dei requisiti software, la progettazione dell'architettura, la progettazione di dettaglio, l'implementazione delle unità, l'integrazione moduli e test di integrazione, il test del sistema e il rilascio del software, mentre i *tasks* sono i singoli requisiti.

¹¹ «safety»: freedom from unacceptable risk [8].

«security»: protection of information and data so that unauthorized persons or systems cannot read or modify them and authorized persons or systems are not denied access to them [8].

In aggiunta ai processi di sviluppo, manutenzione e di gestione del rischio, nella norma vengono definiti altri due processi considerati essenziali per l'ottenimento di un software *safe*, ovvero il processo di gestione della configurazione e quello di risoluzione dei problemi.

La norma non prescrive che venga utilizzato un determinato modello di sviluppo del software: essa permette ugualmente l'utilizzo del modello a cascata, quello incrementale o un altro ma obbliga a rispettare le dipendenze logiche tra i processi definendo quali input di un processo sono generati da un altro processo.

Considerando il rischio di possibili danni a pazienti o altri utenti a seguito di situazioni pericolose derivanti dall'uso di un software, essi sono suddivisi in tre classi:

- Classe A: comprende i software che non contribuiscono al verificarsi di situazioni pericolose o comunque le misure di controllo del rischio esterne al software (e.g. procedure sanitarie) sono sufficienti per garantire un rischio accettabile.
- Classe B: comprende i software che contribuiscono al verificarsi di situazioni pericolose per le quali le misure di controllo del rischio esterne al software non sono sufficienti a garantire un rischio accettabile e la possibile lesione non è seria.
- Classe C: comprende i software che contribuiscono al verificarsi di situazioni pericolose per le quali le misure di controllo del rischio esterne al software non sono sufficienti a garantire un rischio accettabile e la possibile lesione è seria.

Il flowchart di seguito, proposto nella norma, definisce i passi decisionali da seguire per classificare correttamente un software medico.

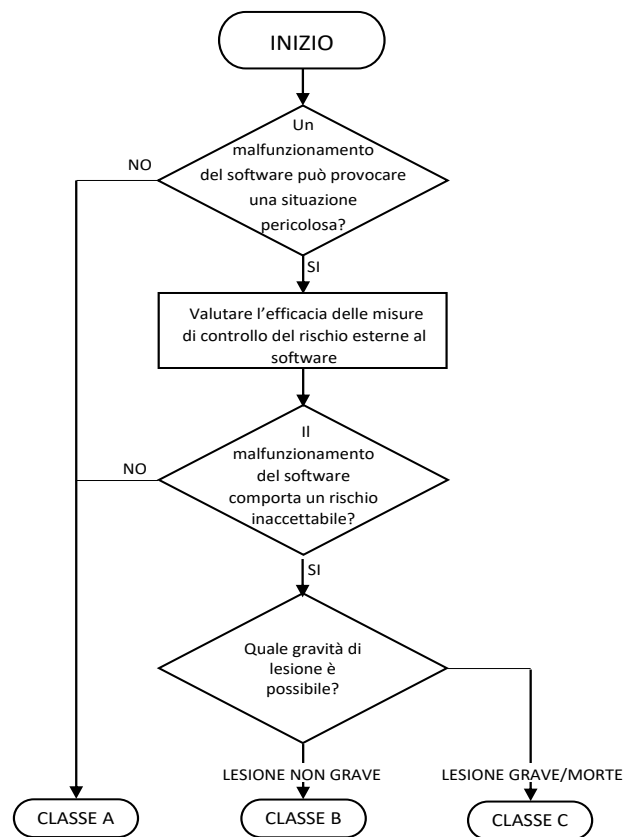


Figura 2.1 - Assegnazione della classe di sicurezza al software in accordo con la norma armonizzata EN 62304:2006+A1:2015

Si specifica che se il software in questione non è incorporato in un dispositivo medico, solitamente, per ciò che concerne le misure di controllo esterne al software, non si può fare affidamento su misure hardware di controllo del rischio, ma piuttosto bisogna fare affidamento su misure di controllo del rischio non hardware, quali i vincoli procedurali.

Inoltre, si ricorda che il rischio viene solitamente calcolato mediante il prodotto tra la probabilità che un evento si verifichi e la gravità delle conseguenze dannose; non esistendo però un metodo riconosciuto per valutare la probabilità di un malfunzionamento del software è possibile assumere quest'ultima pari ad 1 (caso peggiore). Ciononostante, nell'analizzare la catena di eventi che generano una situazione pericolosa, se fosse possibile stimare le probabilità per gli eventi nella catena non associabili ad un software, queste possono essere usate per stimare il rischio associato alla situazione pericolosa: in alternativa, il rischio è valutato solo sulla base della gravità della lesione, cioè assumendo la probabilità che essa si verifichi pari a 1.

Nel seguito verranno forniti alcuni dettagli delle varie fasi del ciclo di vita del software indicando, se necessario, le classi di software che non devono soddisfare determinati requisiti previsti.

In generale, per tutti i software è richiesto di svolgere le *activities* associate alla gestione del rischio e quelle che possono determinare una variazione di classificazione. In particolare, per le classi B e C è necessario svolgere anche le *activities* che migliorano l'affidabilità del software imponendo un maggior rigore nella progettazione, nel testing e nella validazione, le *activities* che supportano la correzione di problemi associati alla *safety* e quelle che producono i records della progettazione, implementazione, verifica e rilascio del software. In ultimo, esclusivamente per la classe C sono obbligatorie *activities* che migliorano ulteriormente l'affidabilità del software richiedendo maggiori dettagli ed attenzione a specifici problemi.

L'omissione di molte delle *activities* come requisiti per i software di classe A non implica che esse non siano raccomandate, ma piuttosto dimostra che la garanzia di *safety* ed efficacia è principalmente raggiunta tramite il processo di validazione (al di fuori dello scopo di questa norma) ed attraverso semplici controlli durante il ciclo di vita del software.

2.1.1 Processo di sviluppo

Il processo di sviluppo del software prevede una serie di *activities*, che sono:

1. Pianificazione dello sviluppo

L'obiettivo di questa *activity* è di pianificare i *tasks* da svolgere necessari a ridurre i rischi causati dal software, comunicare al team di sviluppo le procedure e gli obiettivi ed assicurarsi che siano soddisfatti i requisiti di qualità [8].

Il piano di sviluppo deve essere sufficientemente dettagliato da permettere il corretto svolgimento del processo di sviluppo, considerando che il livello di dettaglio necessario è proporzionale al rischio associato al software.

L'output di questa fase è quindi un piano di sviluppo che, oltre a definire il modello del ciclo di vita da usare, definisce i processi da utilizzare durante lo

sviluppo, i risultati e gli output attesi a seguito di ciascuna *activity* o *task*, il rapporto tra i requisiti del sistema, i requisiti del software, i test del sistema e le misure di controllo del rischio. Inoltre, il piano di sviluppo comprende o fa riferimento al piano di manutenzione, al piano di integrazione e testing, a quello di gestione del rischio e alla documentazione da produrre durante il ciclo di vita del software.

2. Definizione dei requisiti software

Questa *activity* ha come obiettivo la definizione e la verifica dei requisiti software a partire dai requisiti di sistema¹² precedentemente definiti (il processo di definizione dei requisiti di sistema non è oggetto di questa norma).

I requisiti software comprendono, ad esempio, le caratteristiche fisiche (e.g. piattaforma, sistema operativo e linguaggio di programmazione), le caratteristiche dell'ambiente informatico in cui il software opera (e.g. hardware, memoria, unità di processamento, infrastruttura di rete), i requisiti delle interfacce utente, gli input e gli output del software (e.g. caratteristiche dei dati, range), i requisiti necessari per garantire la *security* e i requisiti di interoperabilità.

3. Progettazione dell'architettura

Tale *activity*, prevista solo per i software di classe B e C, consiste principalmente nella definizione e verifica dell'architettura a partire dai requisiti software. Ciò consiste nella definizione della struttura del software identificandone le componenti principali (*software items*¹³), le interfacce tra esse e quelle con componenti esterne.

4. Progettazione di dettaglio

La progettazione di dettaglio richiede ai fabbricanti di software di classe B o C di suddividere le componenti del software identificate nella fase precedente in unità software (*software units*¹⁴).

Inoltre, esclusivamente per i software di classe C è richiesta la progettazione e la verifica dettagliata delle unità software e delle rispettive interfacce: la progettazione deve specificare gli algoritmi, la rappresentazione dei dati e le interfacce interne ed esterne delle unità, mentre la verifica deve assicurarsi che la progettazione implementi l'architettura del software e che non presenti contraddizioni con essa.

¹² Se il software è un dispositivo medico a sé stante potrebbe non esserci differenza tra i requisiti di sistema e i requisiti software. I requisiti software identificati nella norma EN 62304:2006+A1:2015 corrispondono ai requisiti di sistema identificati nella norma EN 82304-1:2017.

¹³ «software item»: any identifiable part of a computer program, i.e., source code, object code, control code, control data, or a collection of these items.

Three terms identify the software decomposition. The top level is the software system. The lowest level that is not further decomposed is the software unit. All levels of composition, including the top and bottom levels, can be called software items. A software system, then, is composed of one or more software items, and each software item is composed of one or more software units or decomposable software items [8].

¹⁴ «software unit»: software item that is not subdivided into other items [8].

5. Implementazione e verifica delle unità

Tale *activity* richiede al fabbricante di scrivere il codice delle unità software. Per i software di classe B e C, il codice deve essere verificato utilizzando strategie, metodi e procedure ben definite al fine di controllare che implementi la progettazione in modo corretto. I criteri di accettazione sono stabiliti in modo generale dal fabbricante, ma per i software di classe C devono riguardare almeno determinati aspetti elencati nella norma.

6. Integrazione moduli e test di integrazione.

Questa attività, prevista per i software di classe B e C, richiede di eseguire, in accordo con il piano di integrazione e testing, l'integrazione in componenti delle unità software e verificare che tali componenti funzionino come previsto, concentrandosi in particolare sul trasferimento dei dati e sul controllo delle interfacce interne ed esterne (interfacce esterne sono ad esempio quelle con altri software). Eventuali anomalie riscontrate durante questa attività sono input del processo di risoluzione di un problema.

7. Test del sistema.

Il test del sistema prevede la definizione e l'utilizzo di procedure codificate e di criteri di accettazione per verificare che tutti i requisiti software siano stati correttamente implementati. Eventuali anomalie riscontrate durante questa attività sono input del processo di risoluzione di un problema.

8. Rilascio del software.

L'attività di rilascio richiede al fabbricante di dichiarare la versione del software, l'ambiente e le procedure usate per crearla, di controllare che la verifica sia stata completata, che eventuali anomalie residue siano documentate e valutate e che tutte le attività del processo di sviluppo siano state effettuate.

Avendo visto che il livello di dettaglio con cui condurre il processo di sviluppo è strettamente legato alla classe di rischio, nella Figura 2.2 è utilizzato un modello a V per indicare le relazioni tra le diverse *activities* e, tramite le frecce di lato, quali *activities* svolgere a seconda della classe di rischio del software. Inoltre, nella figura sono indicati anche i processi di gestione del rischio, di gestione della configurazione del software e di risoluzione di un problema poiché le *activities* e i *tasks* dei suddetti processi possono essere integrati nel processo di sviluppo nonostante nella norma siano descritti separatamente.

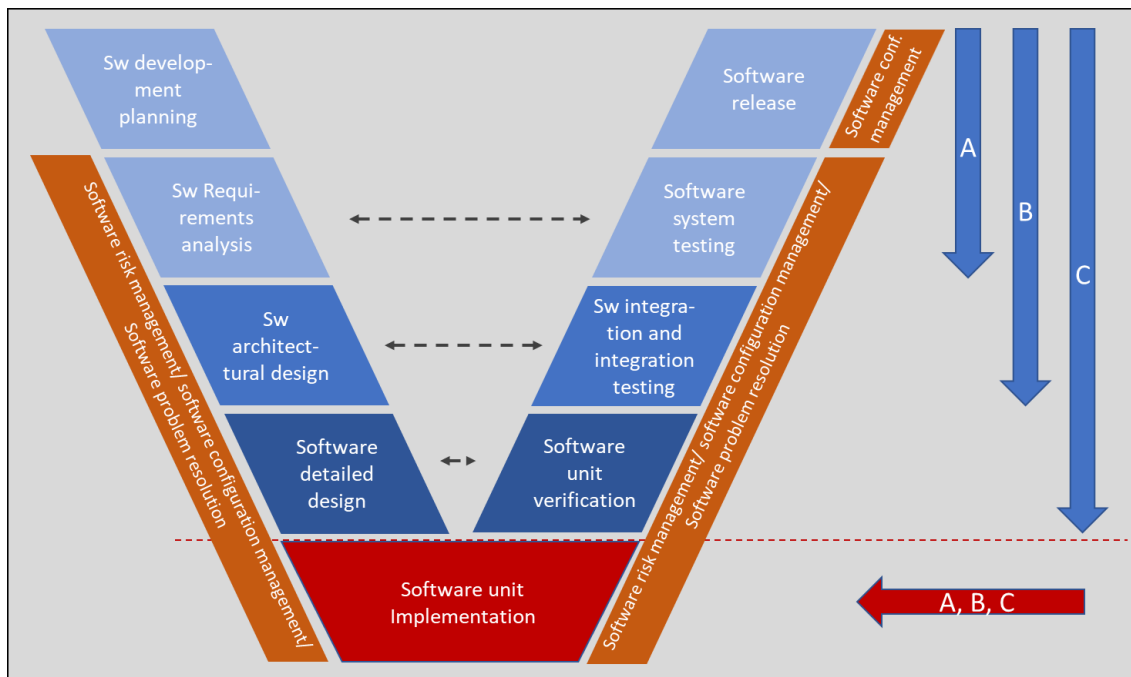


Figura 2.2 - Processo di sviluppo di un dispositivo medico software

2.1.2 Processo di manutenzione

Il processo di manutenzione del software è un processo molto simile a quello di sviluppo (vedi Figura 2.3), ma permette ai fabbricanti di implementare facilmente modifiche al software in risposta a problemi urgenti di sicurezza o di non conformità preservandone l'integrità.

Le *activities* previste sono la definizione di un piano di manutenzione, l'analisi delle modifiche e dei problemi e l'implementazione delle modifiche utilizzando il processo di sviluppo.

I fabbricanti devono pianificare come svolgere l'attività di manutenzione, specificando in un piano le procedure da seguire, i criteri per determinare se un feedback deve essere considerato un problema e le modalità d'uso dei processi di gestione del rischio, di risoluzione di un problema e di gestione della configurazione.

In merito all'analisi delle modifiche, i fabbricanti devono valutare i feedback ricevuti dopo il rilascio del software per identificare eventuali problemi. In seguito, gli stessi fabbricanti devono utilizzare il processo di risoluzione di un problema, analizzare ed approvare la richiesta di modifica e avvisare gli utenti e le autorità dei problemi riscontrati e la natura delle modifiche.

L'implementazione delle modifiche deve avvenire identificando ed eseguendo le *activities* proprie del processo di sviluppo che devono essere ripetute a seguito delle modifiche, compreso il rilascio del software modificato.

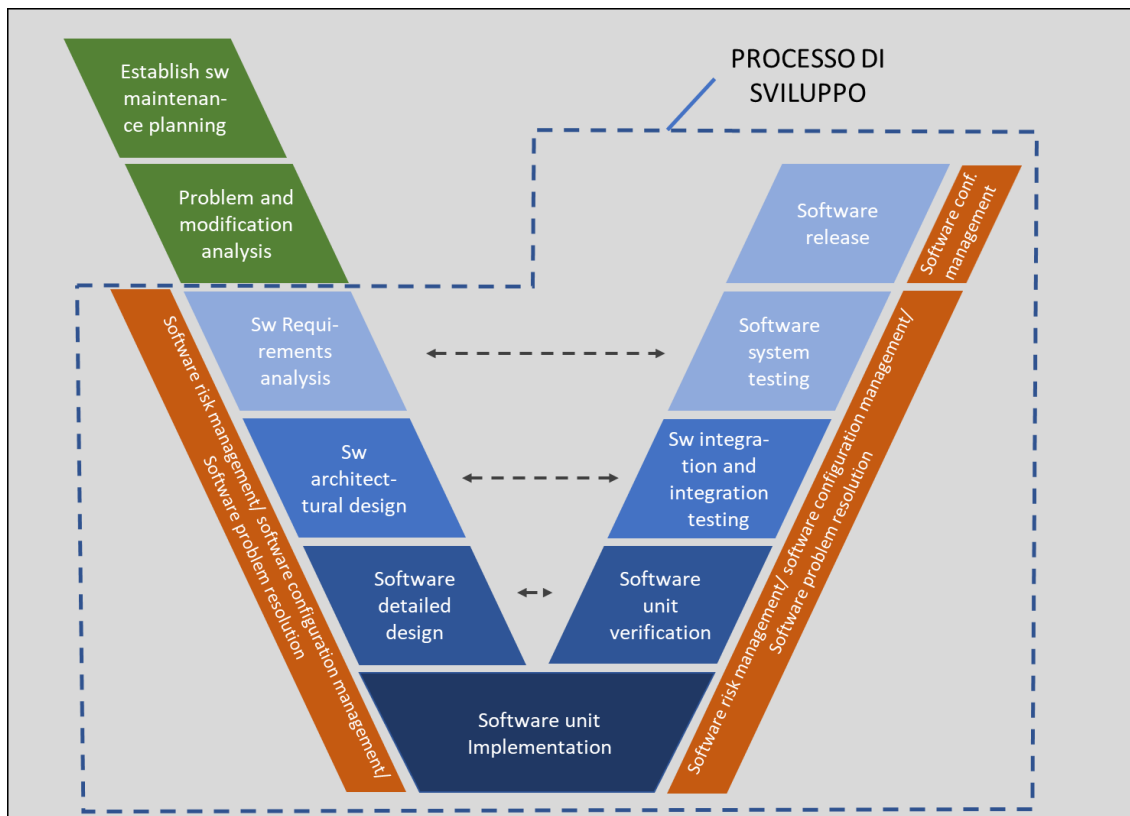


Figura 2.3 - Processo di manutenzione di un dispositivo medico software

2.1.3 Processo di gestione del rischio

Come già accennato, il processo di gestione del rischio per un software previsto in questa norma richiede l'uso di quello per un dispositivo medico conformemente alla norma ISO 14971: una sezione della ISO 14971 riguarda il controllo dei rischi associati a ciascun pericolo identificato durante l'analisi del rischio e la norma EN 62304:2006+A1:2015 è invece utilizzata per fornire ulteriori requisiti per il controllo dei rischi associati sia al software identificato durante l'analisi dei rischi come potenzialmente contribuente ad una situazione pericolosa sia il software utilizzato per controllare i rischi associati al dispositivo medico [8].

Il processo di gestione del rischio per un software prevede sia l'analisi delle sue componenti e la definizione delle misure di controllo del rischio sia l'analisi di eventuali modifiche apportate per individuare quelle che possono avere un impatto sulla *safety* del dispositivo.

In particolare, l'analisi delle componenti e la definizione di misure di controllo del rischio sono richieste solo per i software di classe B e C, mentre per i software di classe A è prescritta solo l'analisi di eventuali modifiche. Per i software di classe A l'assicurazione di *safety* ed efficacia è infatti principalmente raggiunta tramite il processo di validazione ed attraverso semplici controlli durante il ciclo di vita del software; modifiche apportate al software potrebbero invece causare un aumento della classe di rischio e di conseguenza determinare la necessità di misure di controllo.

Nel dettaglio, analizzando le componenti software è necessario identificare quelle che possono contribuire al verificarsi di situazioni pericolose e successivamente identificando, implementando e verificando le misure di controllo del rischio ci si aspetta di ridurre ad un livello accettabile la probabilità e/o severità di tali situazioni.

Nella norma viene specificato che non tutte le situazioni pericolose associate ad un software possono essere identificate prima della definizione della sua architettura. Nella suddetta fase è quindi opportuno riesaminare l'analisi di rischio per includere le eventuali nuove situazioni pericolose derivanti dal software (e.g. situazioni pericolose legate a fattori umani), le rispettive misure di controllo del rischio e quelle revisionate alla luce della valutazione della loro praticità considerando l'architettura del software.

L'*activity* di gestione del rischio delle modifiche apportate al software prevede invece che il fabbricante analizzi nel dettaglio i cambiamenti per determinare se sono state introdotte nuove potenziali cause che contribuiscono al verificarsi di situazioni pericolose e la necessità di nuove misure di controllo del rischio. Sulla base di tale analisi il fabbricante deve eventualmente ripetere l'analisi delle componenti software e la definizione delle misure di controllo del rischio.

2.1.4 Processo di gestione della configurazione

Il processo di gestione della configurazione del software prevede di applicare una serie di procedure amministrative e tecniche durante tutto il ciclo di vita del software al fine di identificare e definire le componenti software in un sistema, compresa la documentazione, di documentare le modifiche e i rilasci delle varie versioni e di documentare la necessità di effettuare dei cambiamenti a seguito del processo di risoluzione dei problemi. La gestione della configurazione del software è quindi necessaria per individuare le parti costitutive del software e per fornire una storia delle modifiche che gli sono state apportate: le *activities* previste sono infatti l'identificazione della configurazione, il controllo delle modifiche e la registrazione della storia delle configurazioni.

2.1.5 Processo di risoluzione di un problema

Il processo di risoluzione di un problema è quello utilizzato per documentare, analizzare e stabilire come risolvere i problemi (incluse le non conformità) che vengono alla luce durante tutte le fasi del ciclo di vita del software, incluse lo sviluppo e la manutenzione. L'obiettivo è quindi quello di fornire uno strumento per garantire che i problemi che hanno un impatto sulla *safety* siano trattati in modo strutturato. Tale processo prevede ad esempio che per ogni problema riscontrato, il fabbricante prepari una segnalazione di problema (*problem report*), valuti l'impatto del problema sulla *safety* del software utilizzando il processo di gestione del rischio e prepari una richiesta di modifica (*change request*) contenente le modifiche necessarie per correggere il problema o, in alternativa, documenti le motivazioni per cui non sono necessari cambiamenti nel caso in cui il problema non influisca sulla *safety*.

2.2 EN 82304-1:2017 Health Software - Part 1: General requirements for product safety

La norma EN 82304-1:2017 (IEC 82304-1:2016) ha come scopo la *safety* e la *security* degli *health software* progettati per funzionare su una qualsiasi piattaforma informatica (e.g. dispositivi fisici fissi o mobili, macchine virtuali, cloud) e destinati a essere immessi sul mercato senza hardware dedicato. Nella norma sono principalmente descritti i requisiti che i fabbricanti devono soddisfare i fabbricanti.

Tale norma non copre quindi l'intera classe degli *health software*, i quali per definizione sono tutti i software destinati ad essere utilizzati specificamente per la gestione, il mantenimento o il miglioramento della salute di singole persone o la fornitura di cure e che possono essere divisi in:

- software integrati in un dispositivo medico;
- software che costituiscono un dispositivo medico a sé stante;
- software a sé stanti usati per altri fini associati alla salute (e.g. sw usati per fini legati allo stile di vita o al benessere);
- software integrati in un dispositivo hardware utilizzato per altri fini associati alla salute.

Inoltre, la norma chiarisce che nell'includere negli *health software* tutti i software che contribuiscono al miglioramento della salute bisogna considerare solo quelli per cui il miglioramento è stato osservato e/o dimostrato utilizzando parametri misurabili o competenze cliniche. Esempi di software che potrebbero rientrare nella classe degli *health software* sono quelli utilizzati per il supporto contro lo stress o nella preparazione atletica individuale nei centri fitness, mentre sono esclusi ad esempio i software utilizzati per la formazione del personale medico o per la fatturazione delle prestazioni ospedaliere.

Elemento importante che emerge analizzando l'ambito di applicazione di questa norma è che l'unica classe di software coperta da entrambe le norme EN 62304:2006 + A1:2015 ed EN 82304-1:2017 risulta essere quella dei software a sé stanti qualificati come dispositivi medici, come anche indicato nella Figura 2.4 di seguito.

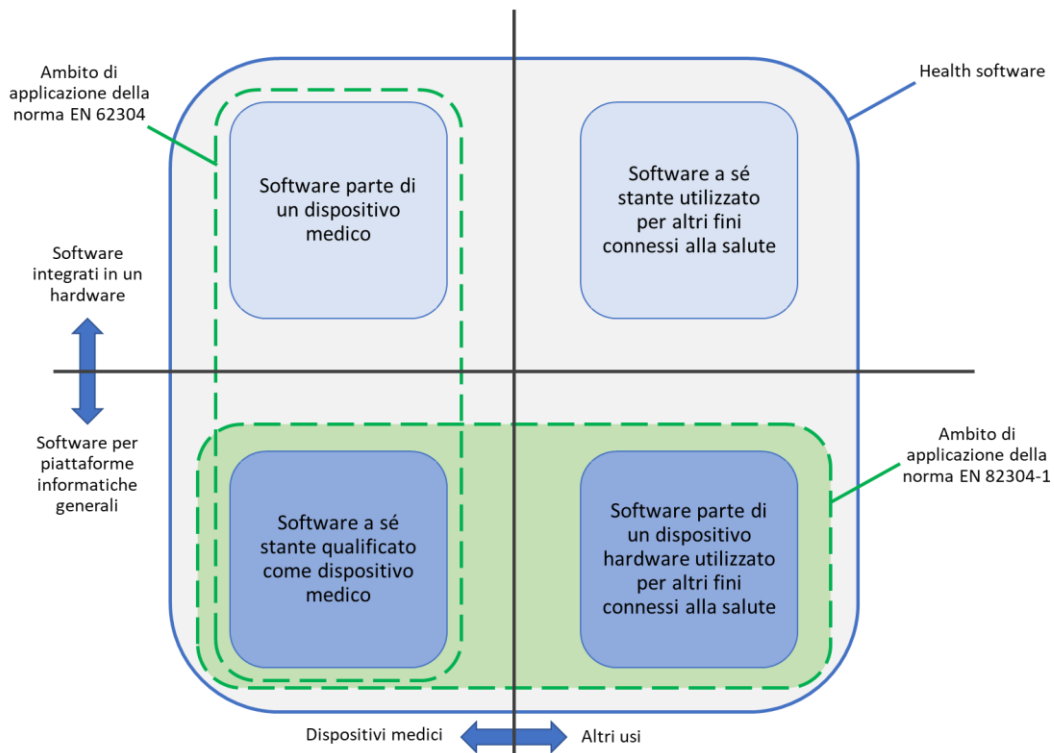


Figura 2.4 - Ambito di applicazione della norma EN 62304:2006 + A1:2015 e della norma EN 82304-1:2017

Nonostante le due norme siano applicabili a gruppi diversi di software, la norma EN 82304-1:2017 copre l'intero ciclo di vita dei software riferendosi normativamente allo standard EN 62304:2006+A1:2015 per i processi in essa trattati specificando che il termine "dispositivo medico" deve essere sostituito dal termine "health software".

Le fasi del ciclo di vita del software descritte in questa norma sono l'analisi dei requisiti, la validazione e le attività di post-commercializzazione, oltre che il completamento dei documenti di accompagnamento del software. Le varie fasi sono schematicamente rappresentate nella figura A.2 della norma stessa riportata di seguito (Figura 2.5).

La figura mostra la relazione tra le attività dettagliate nella norma EN 82304-1:2017, indicate nei riquadri blu, e i processi descritti nello standard EN 62304:2006+A1:2015. Questi ultimi iniziano una volta che i requisiti del sistema sono stati definiti interpretando, tramite una serie di attività, i fabbisogni degli utenti e terminano con il rilascio di un software verificato correlato di documentazione. Sulla base di tale documentazione sono completati i documenti di accompagnamento del software (istruzioni per l'uso e documentazione tecnica), che quindi può essere sottoposto a validazione. Durante la fase post-commercializzazione, il fabbricante raccogliere attivamente feedback sul prodotto e, sulla base di tali informazioni o di altre considerazioni, decide le attività da compiere. Queste attività includono la manutenzione, che, in conformità alla norma EN 62304:2006+A1:2015, si basa sul processo di sviluppo iniziale.

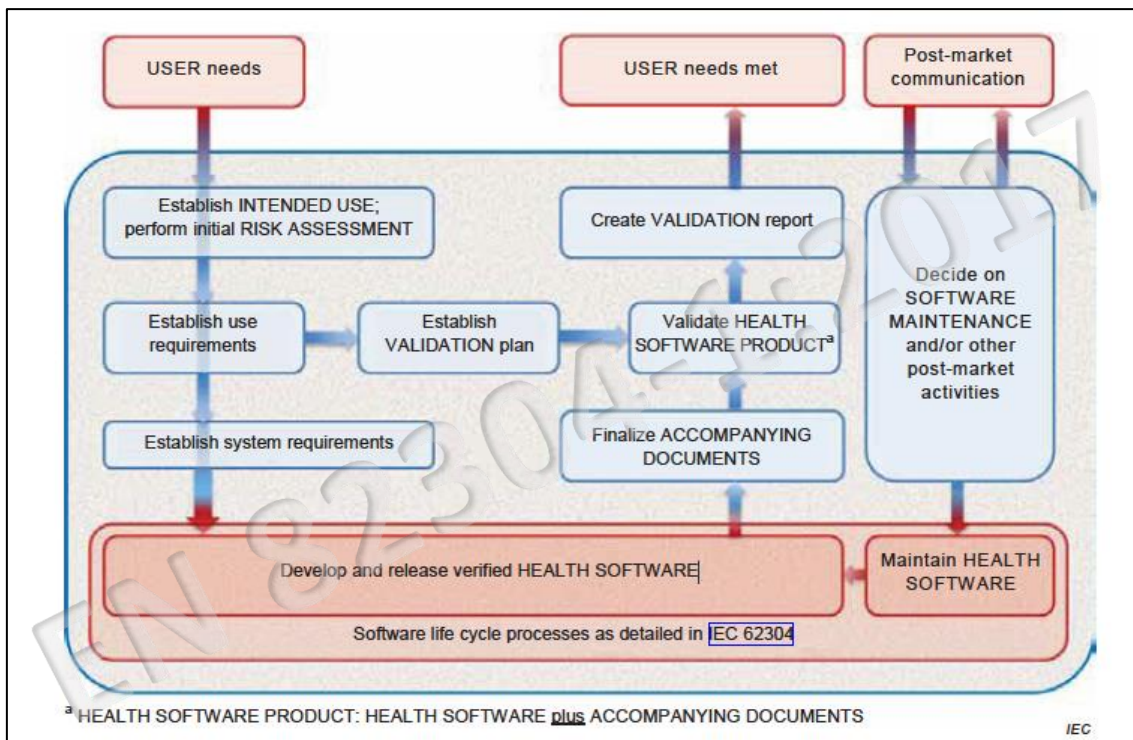


Figura 2.5 - Processi del ciclo di vita di un software

2.2.1 Requisiti d'uso e requisiti di sistema

Come già accennato, il processo descritto dallo standard EN 62304:2006+A1:2015 può iniziare solo una volta che i requisiti del sistema siano stati definiti.

Il processo che dai fabbisogni degli utenti determina la definizione dei requisiti di sistema passa attraverso una serie di passaggi. Essi prevedono l'identificazione dell'uso previsto, incluso il profilo degli utenti e l'ambiente tecnologico in cui il software opera, l'identificazione delle caratteristiche del software associate alla *safety* e *security*, dei pericoli, dei rischi e delle misure di controllo necessarie e, in ultimo, la definizione dei requisiti d'uso.

I requisiti d'uso, i quali descrivono lo scopo dei requisiti di sistema, comprendono ad esempio i requisiti per soddisfare l'uso previsto, i requisiti di interfaccia, di privacy, di sicurezza informatica e di interoperabilità, quelli per i documenti di accompagnamento e quelli per supportare l'installazione, l'aggiornamento e lo smaltimento.

I suddetti requisiti devono essere verificati tramite un processo che controlli che essi siano effettivamente utilizzati come input per definire i requisiti di sistema e che il fabbricante sia in grado di soddisfarli.

I requisiti di sistema specificano le funzionalità che il sistema deve avere per soddisfare i requisiti d'uso. Essi comprendono eventualmente l'interoperabilità, il supporto

linguistico, le specifiche delle interfacce¹⁵, i requisiti della piattaforma hardware (e.g. sistema operativo, drivers), le caratteristiche per soddisfare gli aspetti di sicurezza e i metodi per il recupero della configurazione tramite autenticazione.

Così come i requisiti d'uso, anche i requisiti di sistema devono essere verificati: essi non devono essere ambigui e contraddittori ed espressi in termini che permettono di stabilire sia i criteri di verifica sia le prove necessarie per determinare che i criteri di verifica siano stati soddisfatti.

2.2.2 Validazione

La validazione è la fase finale del ciclo di vita del software e ha lo scopo di controllare che i requisiti d'uso siano stati soddisfatti nell'ambiente previsto di utilizzo [9].

La validazione deve essere effettuata seguendo un piano di validazione che prevede l'identificazione dello scopo e delle attività da svolgere, dell'ambiente in cui operare, inclusa la piattaforma hardware da utilizzare, e della qualifica richiesta al personale, la selezione dei metodi da utilizzare, compresi gli input e i criteri di accettazione, e la definizione del livello di indipendenza del team di validazione da quello di progettazione.

A conclusione della validazione deve essere redatto un report, che fornisce la prova che i requisiti d'uso siano stati soddisfatti e i rischi residui siano accettabili. In particolare, nel report di validazione sono documentate le condizioni e i risultati della validazione, la composizione del team di validazione e le anomalie riscontrate.

2.2.3 Identificazione del software e documentazione di accompagnamento

La norma indica le informazioni necessarie per identificare correttamente il software e quelle che devono essere contenute nella documentazione di accompagnamento, quali le istruzioni per l'uso e la descrizione tecnica.

In particolare, il software deve essere identificato dal nome o dal logo del fabbricante, dal nome del prodotto e dal numero di versione. Le istruzioni per l'uso devono contenere:

- la descrizione del software;
- le avvertenze e le controindicazioni;
- le istruzioni per una corretta installazione, compresi i requisiti della piattaforma hardware sul quale il software viene eseguito;
- le procedure per effettuare in modo sicuro l'avviamento e lo spegnimento del software;
- la spiegazione dettagliata del funzionamento, compresa la spiegazione di figure, simboli ed abbreviazioni;
- la lista dei messaggi di sistema e di errore;

¹⁵ Ad esempio, requisito d'uso di interfaccia potrebbe essere "le informazioni mostrate devono essere leggibili da una distanza di 3 metri in un'unità di emergenza", mentre i requisiti di sistema possono includere il colore del display e la grandezza del carattere.

- le informazioni necessarie per effettuare correttamente la disattivazione e l'eliminazione;
- la descrizione tecnica del software o il riferimento a dove essa può essere trovata.

La descrizione tecnica fornisce tutti i dati essenziali per un funzionamento, trasporto e immagazzinamento sicuro, nonché le misure o le condizioni necessarie per installare il software e prepararlo all'uso. Inoltre, nel caso in cui il software fosse destinato ad essere usato all'interno di una rete informatica, il fabbricante deve anche indicare le caratteristiche e configurazioni della rete necessarie per far funzionare il software come previsto, il flusso delle informazioni tra diversi software e una lista dei possibili pericoli che possono verificarsi a seguito di un guasto o modifiche della rete.

2.2.4 Attività di post-commercializzazione

Le attività di post-commercializzazione comprendono la manutenzione, la disattivazione e l'eliminazione del software.

Stabilita la necessità di effettuare la manutenzione del software (ad esempio a causa di errori rilevati che possono avere un impatto sulla safety e/o sulla security), essa deve essere svolta in conformità alla norma EN 62304:2006+A1:2015. Nonostante ciò, la norma EN 82304-1:2017 introduce la necessità di effettuare una ri-validazione al termine del processo di manutenzione al fine di garantire che il software soddisfi ancora i requisiti d'uso.

Le altre attività post-commercializzazione analizzate dalla norma riguardano sia le informazioni che devono essere fornite agli utenti, ad esempio a seguito dell'attività di manutenzione, sia la disattivazione e l'eliminazione del software. Queste ultime in particolare devono essere coerenti con i requisiti d'uso definiti precedentemente e devono poter essere svolte garantendo la security e la privacy dei dati personali e clinici dei pazienti.

2.3 EN 62366-1:2015 Medical Devices – Part 1: Application of usability engineering to medical devices

Questa norma [10] si focalizza sull'applicazione dei principi dell'ingegneria dell'usabilità a tutti i dispositivi medici al fine di ottimizzarne gli aspetti di usabilità legati alla sicurezza dei pazienti e di tutti gli altri utenti. Gli aspetti di usabilità associati ad altre caratteristiche, quali l'accuratezza delle attività, la completezza, l'efficienza e la soddisfazione degli utenti, sono invece trattate nella norma tecnica IEC/TR 62366-2:2016.

Al fine di chiarire lo scopo della norma è utile definire prima i metodi di uso di un dispositivo medico. L'uso di un dispositivo si suddivide infatti in:

- uso normale¹⁶, che si suddivide a sua volta in:
 - uso corretto¹⁷: uso del dispositivo seguendo le istruzioni per l'uso senza commettere un errore d'uso.
 - errore d'uso¹⁸: azione o mancanza di azione dell'utente durante l'utilizzo del dispositivo che determina un risultato diverso da quello previsto dal fabbricante o atteso dall'utente.
Una deviazione dalle istruzioni per l'uso è pertanto considerata un errore d'uso solo se determina una risposta dal dispositivo diversa da quella prevista dal fabbricante o attesa dall'utente.
- uso anomalo¹⁹: atto intenzionale o omissione intenzionale di un atto che è contrario o viola l'uso normale, come per esempio il sabotaggio.

Lo scopo della norma è quello, tramite l'uso del processo dell'ingegneria dell'usabilità, di fornire gli strumenti per valutare e mitigare i rischi associati all'uso normale di un dispositivo medico. In generale invece il processo dell'ingegneria dell'usabilità permette di identificare i rischi associati anche all'uso anomalo del dispositivo ma non prevede la loro valutazione e mitigazione.

In particolare, l'obiettivo della norma è quello di minimizzare la possibilità che un errore d'uso che dipende da una scarsa progettazione delle interfacce utente possa causare il verificarsi di una situazione pericolosa. In generale un errore d'uso può causare due tipologie di situazioni pericolose:

- la situazione pericolosa causata dalla risposta del dispositivo medico: l'errore d'uso consiste in un input errato al dispositivo che a sua volta produce un output che conduce direttamente alla situazione pericolosa;
- la situazione pericolosa causata da un'azione dell'utente o mancanza di azione (sul paziente o con un diverso dispositivo medico) basata sulle informazioni ottenute dal dispositivo: l'errore d'uso si verifica nell'ambiente d'uso e non all'interfaccia con il dispositivo.

¹⁶ «normal use»: operation, including routine inspection and adjustments by any user, and stand-by, according to the instructions for use or in accordance with generally accepted practice for those medical devices provided without instructions for use [10].

¹⁷ «correct use»: normal use without use error [10].

¹⁸ «use error»: user action or lack of user action while using the medical device that leads to a different result than that intended by the manufacturer or expected by the user [10].

¹⁹ «abnormal use»: conscious, intentional act or intentional omission of an act that is counter to or violates normal use and is also beyond any further reasonable means of user interface-related risk control by the manufacturer [10].

È bene chiarire che in base alla definizione sono considerati errori d'uso solo gli errori che avvengono nella fase di azione del ciclo di interazione tra software e utente, come rappresentato nella figura di seguito estratta dalla norma.

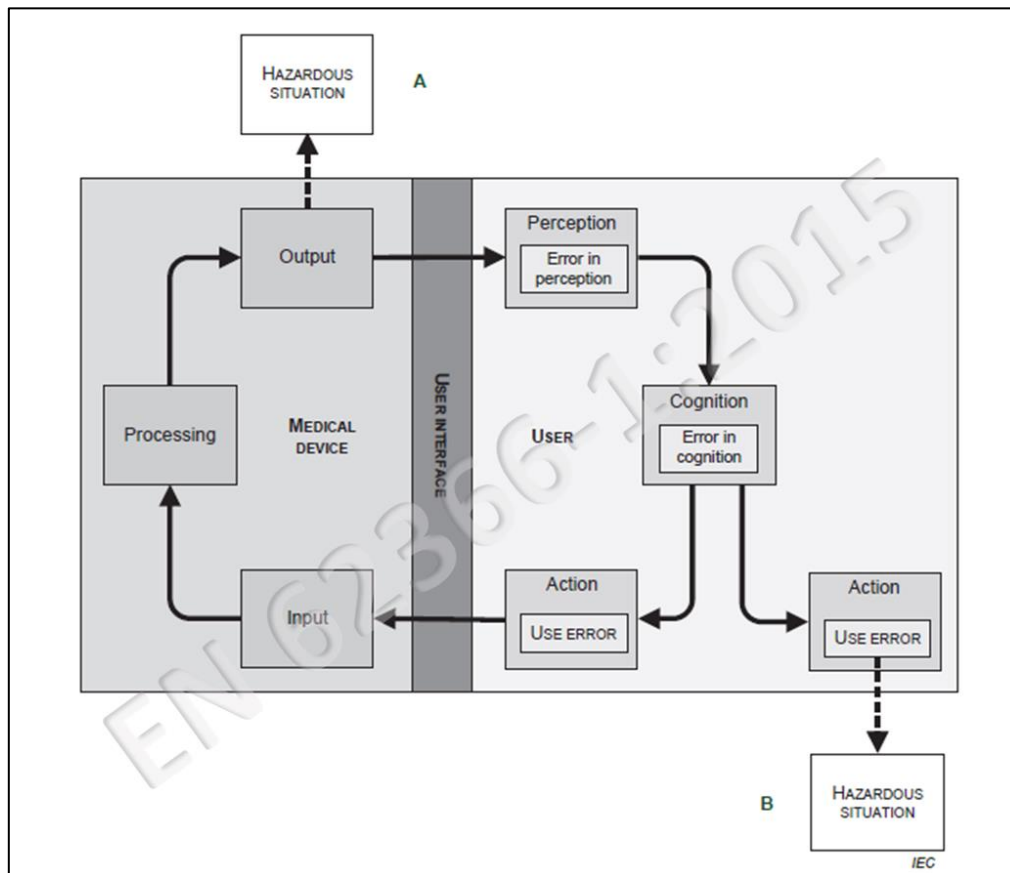


Figura 2.6 - Modello di interazione tra un utente e un dispositivo medico

In generale, un utente percepisce le informazioni (e.g. legge le informazioni sul display), trasforma cognitivamente queste informazioni (e.g. interpreta le informazioni sul display) e decide di compiere un'azione (e.g. premere un bottone sull'interfaccia). Pertanto, gli errori causati da un problema di percezione (e.g. errore di lettura) oppure di interpretazione delle informazioni non sono considerati errori d'uso ma piuttosto eventi che concorrono ad esso.

Si precisa inoltre che un errore d'uso non comporta necessariamente il verificarsi di una situazione pericolosa e che una situazione pericolosa non determina necessariamente un danno: lo stesso errore d'uso può causare un danno in una situazione e non essere dannoso in un'altra. Sulla base di ciò, tutti gli errori d'uso che possono causare una situazione pericolosa sono soggetti al processo dell'ingegneria dell'usabilità.

Il processo dell'ingegneria dell'usabilità descritto in questa norma è un processo di sviluppo delle interfacce ²⁰ che prevede lo studio iniziale, la progettazione,

²⁰ «user interface»: means by which the user and the medical device interact. User interface includes all the elements of the medical device with which the user interacts including the physical aspects

l'implementazione e la verifica finale, facendo in parte anche riferimento alla norma ISO 14971 sulla gestione del rischio. In particolare, le attività previste dalla norma sono:

1. identificazione delle specifiche d'uso;
2. identificazione delle caratteristiche delle interfacce utente correlate alla sicurezza e a potenziali errori d'uso;
3. identificazione dei pericoli e situazioni pericolose conosciuti e prevedibili;
4. identificazione e descrizione degli scenari d'uso connessi ai pericoli;
5. selezione degli scenari d'uso connessi ai pericoli per cui svolgere una valutazione sommativa;
6. definizione delle specifiche delle interfacce utente;
7. creazione di un piano di valutazione delle interfacce utente;
8. progettazione, implementazione e valutazione formativa delle interfacce utente;
9. esecuzione della valutazione sommativa dell'usabilità delle interfacce utente.

Il processo inizia con l'identificazione delle caratteristiche più importanti del dispositivo associate al suo uso quali, ad esempio, l'indicazione medica, gli utenti previsti, l'ambiente di utilizzo e il principio di funzionamento, fondamentali per identificare le caratteristiche delle interfacce utente correlate alla sicurezza e i potenziali errori d'uso associati che possono verificarsi.

L'identificazione delle caratteristiche delle interfacce utente correlate alla sicurezza deve essere parte dell'analisi del rischio effettuata conformemente alla norma EN 14971, così come quella dei danni e delle situazioni pericolose conosciute e prevedibili.

Gli scenari d'uso connessi ai pericoli sono definiti come la serie di azioni condotte da uno specifico utente in uno specifico ambiente e la conseguente risposta del dispositivo medico che possono condurre ad una situazione pericolosa. La descrizione di tali scenari deve includere tutte le azioni previste e la loro sequenza, oltre la severità del danno che possono causare. Inoltre, nell'identificare gli scenari d'uso il fabbricante deve esaminare non solo le azioni che intende far eseguire dall'utente, ma anche quelle che non intende far eseguire ma che sono ragionevolmente prevedibili.

La selezione degli scenari d'uso connessi ai pericoli per i quali bisogna svolgere una valutazione sommativa al termine del processo di progettazione, implementazione e valutazione formativa delle interfacce, dovrebbe avvenire sulla base del rischio (severità del pericolo x probabilità del pericolo). Specialmente per i nuovi dispositivi di cui non si hanno dati derivanti dalla post-commercializzazione, la probabilità, componente del rischio, è spesso difficile da valutare per cui è possibile considerare esclusivamente la gravità che le possibili conseguenze di un pericolo possono comportare per la valutazione del rischio.

of the medical device as well as visual, auditory, tactile displays and is not limited to a software interface. [10].

Le specifiche delle interfacce utente devono essere definite sulla base delle specifiche d'uso, gli errori d'uso e scenari d'uso connessi ai pericoli identificati e devono garantire che i rischi associati all'usabilità del dispositivo siano accettabili.

Il piano di valutazione deve comprendere la pianificazione della valutazione formativa quella della valutazione sommativa e, se del caso, le informazioni riguardanti i test di usabilità.

La valutazione formativa è una valutazione condotta iterativamente durante il processo di progettazione e sviluppo delle interfacce al fine di identificare i punti di forza del dispositivo, le debolezze e gli errori d'uso precedentemente non previsti. Essa consiste nel sottoporre il dispositivo alla valutazione di un gruppo di utenti e la sua pianificazione deve documentare l'obiettivo e definire sia i metodi che vengono adottati sia quale parte delle interfacce valutare. In generale, l'obiettivo della valutazione formativa è quello di iterare la progettazione delle interfacce utente fintanto che non sia raggiunto il livello di qualità sufficiente che si pensi garantisca il soddisfacimento del criterio di accettazione finale della valutazione sommativa.

Pertanto, a differenza della valutazione formativa, la valutazione sommativa prevede un criterio formale di accettazione finale come può essere l'assenza di errori d'uso che comportano un danno o l'assenza di errori d'uso che comportano un rischio inaccettabile di danno. La valutazione sommativa è infatti una valutazione condotta alla fine dello sviluppo delle interfacce utente allo scopo di ottenere delle evidenze oggettive della sicurezza del dispositivo in relazione alla sua usabilità.

Obiettivo della valutazione sommativa è simulare un uso realistico del dispositivo per valutare se utenti reali riescono a completare le attività previste in uno scenario d'uso connesso a pericoli. Per essere realistica gli utenti sottoposti al test di usabilità devono quindi ricevere la formazione necessaria e la documentazione di accompagnamento, quale ad esempio le istruzioni per l'uso.

La pianificazione della valutazione sommativa deve specificare i metodi che vengono adottati e le motivazioni per cui essi si reputano sufficienti per ottenere le evidenze oggettive, le informazioni specifiche relative al test di usabilità, le parti delle interfacce da valutare, la documentazione di accompagnamento e l'attività di formazione degli utenti necessaria. Del test di usabilità condotto si deve specificare l'ambiente e le condizioni d'uso, nonché i metodi da usare per ottenere i dati necessari per una successiva valutazione degli errori d'uso. Oltre a questi, sono da valutare anche le difficoltà riscontrate dagli utenti durante l'uso del dispositivo: in differenti condizioni e per diversi utenti la stessa difficoltà potrebbe causare o meno un errore d'uso.

La valutazione sommativa è quindi la fase finale del processo dell'ingegneria dell'usabilità e consiste sostanzialmente nella validazione degli aspetti di sicurezza associati all'uso delle interfacce utente. Se a seguito di tale valutazione non sono identificati nuovi errori d'uso, pericoli, situazioni pericolose o scenari d'uso associati a pericoli e non sono possibili ulteriori miglioramenti delle interfacce utente, il processo può considerarsi concluso se sono stati anche valutati i rischi residui in accordo con la norma EN 14971.

2.4 EN ISO 13606 Health informatics – Electronic health record communication

Nell'ambito dell'assistenza sanitaria una cartella clinica elettronica completa e pluri-aziendale deve essere realizzata unendo dati che derivano da molteplici applicazioni cliniche, banche dati e dispositivi e che dipendono dalle esigenze delle singole condizioni, specialità o imprese. Pertanto, è necessario che i dati EHR provenienti da diversi sistemi possano essere mappati utilizzando una stessa rappresentazione che supporti interfacce e messaggi all'interno di una rete distribuita di sistemi e servizi EHR.

In tale contesto, la serie di norme EN 13606 è un insieme di cinque standards sviluppati dall'ISO e originariamente progettati dal CEN, il cui scopo principale è quello di definire un'architettura rigorosa e stabile delle informazioni che possa essere utilizzata per la comunicazione di parte o tutta la cartella clinica elettronica (EHR) di uno o più pazienti fra diversi sistemi EHR oppure tra un sistema EHR e un sistema centralizzato di archivio dati. Tali norme possono anche essere utilizzate per la comunicazione di dati EHR tra un sistema EHR e le applicazioni cliniche che devono accedere agli essi, o per rappresentare i dati EHR all'interno di un sistema distribuito di registrazione.

Tale norma supporta quindi l'interoperabilità tra sistemi o componenti che necessitano di comunicare (accedere, trasferire o modificare) dati EHR. Al contrario, essa non specifica né l'architettura interna né il modello di database (i.e. il modo in cui i dati vengono archiviati) dei sistemi EHR né stabilisce le tipologie di applicazioni cliniche che possono richiedere o modificare i dati EHR.

Così come lo standard *openEHR*, anche lo standard EN 13606 si basa su un modello duale i cui elementi fondanti sono:

- il *Reference Model*, che definisce le entità di base per rappresentare qualsiasi informazione dell'EHR, cioè definisce i mattoni per costruire l'EHR;
- l'*archetipo*, il quale costituisce un modello formale di un concetto clinico (e.g. modulo di dimissione o misurazione di glucosio) creato combinando in modo strutturato le entità del *Reference Model*. Pertanto, gli archetipi non contengono dati, ma attribuiscono un significato semantico ad una struttura del *Reference Model* tramite l'utilizzo di vincoli a cui le entità devono conformarsi.

La distinzione tra il *Reference Model* (per rappresentare istanze di dati) e l'archetipo (per descrivere semanticamente quei dati) corrisponde quindi alla separazione tra informazione, descritta dal *Reference Model*, e la conoscenza, modellizzata tramite gli archetipi.

Utilizzando tale approccio duale, se cambiano le conoscenze (ad esempio se è necessario includere in un concetto clinico ulteriori caratteristiche di salute), sarà necessario modificare solo l'archetipo, mentre il *Reference Model* rimarrà lo stesso, cioè i dati rimarranno interoperabili. Inoltre, l'utilizzo non solo di un modello dell'informazione ma anche di un modello concettuale tramite cui costruire concetti complessi garantisce

l'interoperabilità semantica tra diversi sistemi, cioè permette che quest'ultimi siano capaci di interpretare automaticamente e in modo preciso il significato dei dati scambiati²¹.

Nei sotto-paragrafi successivi è fornita una panoramica delle cinque parti in cui la norma EN 13606:2019 si compone. Vista la complessità e vastità dell'argomento trattato ci si focalizza principalmente sullo scopo di ciascuna parte e, senza entrare nello specifico, sono enunciati i contenuti delle stesse.

2.4.1 EN ISO 13606-1:2019 - Part 1: Reference model

Nella parte 1 della norma sono definiti gli elementi del *Reference Model* specificandone le caratteristiche e le relazioni, le quali sono state il più possibile allineate alle specifiche del Reference Model descritto nello standard *openEHR*.

Il *Reference Model* può essere definito come un modello orientato agli oggetti da utilizzare per rappresentare le proprietà generiche delle informazioni presenti sulle cartelle cliniche. Esso include un insieme di classi che costituiscono i blocchi generici predefiniti per costruire le cartelle cliniche elettroniche e specifica sia come aggregare i dati per creare strutture di dati più complesse, sia le informazioni che devono accompagnare ogni dato al fine di soddisfare i requisiti etici e legali e definirne la provenienza [11].

Pertanto, il *Reference Model* contiene:

- un insieme di classi (folder, composition, section, entry, cluster ed element) che rappresentano le informazioni cliniche e che sono i blocchi che costituiscono le EHRs;
- un insieme di classi per rappresentare le informazioni di contesto, cioè le informazioni che accompagnano quelle cliniche e aiutano nella loro interpretazione, quali ad esempio la data e l'ora della sessione clinica, l'ora in cui vengono registrati i dati, l'autore, l'autenticatore legale e le informazioni su qualsiasi altro partecipante al processo di assistenza sanitaria;
- un insieme di classi da utilizzare per descrivere i dati demografici che identificano e dettagliano le entità a cui si riferiscono le informazioni o che hanno svolto un ruolo particolare durante l'attività sanitaria. Tali entità possono quindi essere una persona (pazienti o professionisti), organizzazioni o dispositivi. In ogni caso l'obiettivo delle classi demografiche non è quello di supportare lo sviluppo di un server di informazioni demografiche completo ma di consentire la comunicazione dei dati demografici relativi ai principali partecipanti agli atti clinici nel caso in cui il sistema ricevente non abbia accesso al server demografico condiviso;
- un insieme di classi per rappresentare i tipi di dati.

²¹ L'interoperabilità semantica si differenzia dall'interoperabilità sintattica, cioè la capacità di due o più sistemi di comunicare o scambiarsi dati utilizzando lo stesso data-format o lo stesso protocollo di comunicazione.

In particolare, per quanto riguarda la prima categoria di classi, il *Reference Model* prevede una struttura gerarchica, che riflette l'organizzazione gerarchica tipica delle cartelle cliniche cartacee. In essa le informazioni sono tipicamente organizzate in sezioni facenti parte di documenti, quali ad esempio i risultati del test di laboratorio, il referto di radiologia o di una visita clinica. Tali documenti sono a loro volta generalmente archiviati in cartelle e, anche all'interno di una stessa struttura sanitaria, ad uno stesso soggetto potrebbe essere associata più di una cartella (e.g. medica, infermieristica e ostetrica). Allo stesso modo, il *Reference Model* prevede una struttura gerarchica delle classi, identificate in modo tale da poter essere utilizzate per una rappresentazione coerente dei diversi modi in cui i dati sono suddivisi all'interno delle singole cartelle cliniche elettroniche presenti in sistemi EHR eterogenei [12]. Le suddette classi sono riassunte nella tabella di seguito, estratta dalla EN 13606-1.

EHR HIERARCHY COMPONENT	DESCRIPTION	EXAMPLES
EHR_EXTRACT	The top-level container of part or all of the EHR of a single subject of care or for a group of subjects of care (such as a family), for communication between an EHR Provider system and an EHR Recipient.	(Not applicable)
FOLDER	The high-level organisation within an EHR, dividing it into compartments relating to care provided to a single subject of care, for a single condition, by a clinical team or institution, or over a fixed time period such as an episode of care.	Diabetes care, Schizophrenia, Cholecystectomy, Paediatrics, St Mungo's Hospital, GP Folder, Episodes 2000-2001.
COMPOSITION	The set of information committed to one EHR by one agent, as a result of a single clinical encounter or record documentation session.	Progress note, Laboratory test result form, Radiology report, Referral letter, Clinic visit, Clinic letter, Discharge summary, Functional health assessment, Diabetes review.
SECTION (optional)	EHR data within a COMPOSITION that belongs under one clinical heading, usually reflecting the flow of information gathering during a clinical encounter, or structured for the benefit of future human readership.	Reason for encounter, Past history, Family history, Allergy information, Subjective symptoms, Objective findings, Analysis, Plan, Treatment, Diet, Posture, Abdominal examination, Retinal examination.
ENTRY	The information recorded in an EHR as a result of one clinical action, one observation, one clinical interpretation, or an intention. This is also known as a clinical statement.	A symptom, an observation, one test result, a prescribed drug, an allergy reaction, a diagnosis, a differential diagnosis, a differential white cell count, blood pressure measurement.
CLUSTER (optional)	The means of organising nested multi-part data structures such as time series, and to represent the columns of a table.	Audiogram results, electro-encephalogram interpretation, weighted differential diagnoses.

ELEMENT	The leaf node of the EHR hierarchy, containing a single data value.	Systolic blood pressure, heart rate, drug name, symptom, body weight.
---------	---	---

Tabella 2.1 - Principali componenti gerarchiche del Reference Model del EHR Extract

La relazione tra le classi è ben mostrata nella figura di seguito [13]; si noti che i COMPOSITIONS contengono le ENTRYs, opzionalmente organizzate gerarchicamente dentro le SECTIONS e allo stesso modo le ENTRYs contengono gli ELEMENTs, opzionalmente organizzati in CLUSTERS.

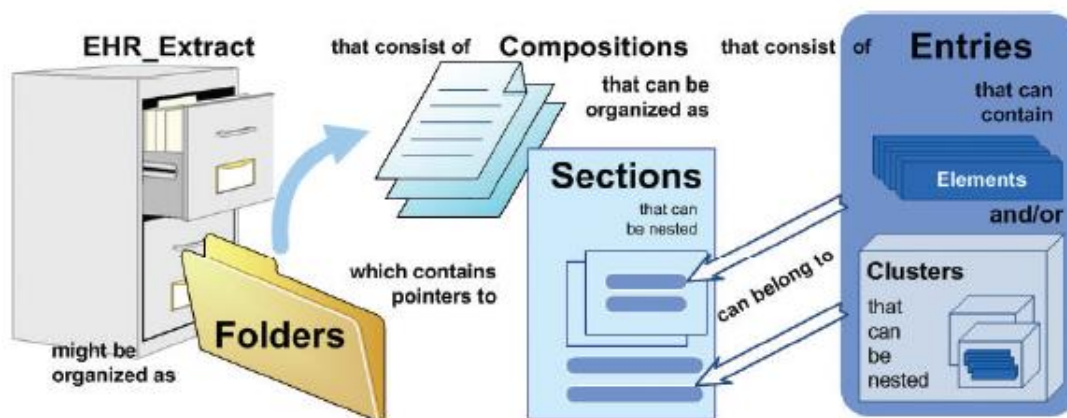


Figura 2.7 - Relazione tra le classi relative alle informazioni cliniche

La descrizione del *Reference Model* può essere effettuata utilizzando un diagramma delle classi tramite cui identificare le relazioni (composizione ed ereditarietà) e gli attributi di ciascuna classe.

Nel suddetto diagramma delle classi, estratto dalla EN 13606-1 (Figura 2.8), sono rappresentate:

- in verde le classi di alto livello;
- in viola le classi che forniscono la principale organizzazione gerarchica delle informazioni cliniche che vengono scambiate;
- in blu l'organizzazione gerarchica delle informazioni demografiche;
- in giallo le classi che forniscono un ulteriore contesto alle altre classi del diagramma.

Nella EN 13606-1 ogni classe rappresentata nel diagramma è inoltre descritta singolarmente: per ciascuna di esse viene fornita sia la descrizione degli attributi e la tipologia di dati corrispondenti sia un diagramma delle classi che mostra le relazioni con le altre classi, comprese quelle specializzate di cui quelle analizzate sono una generalizzazione (e.g. le classi INTEGER, REAL o BOOLEAN sono alcune specializzazioni della classe DATA_VALUE).

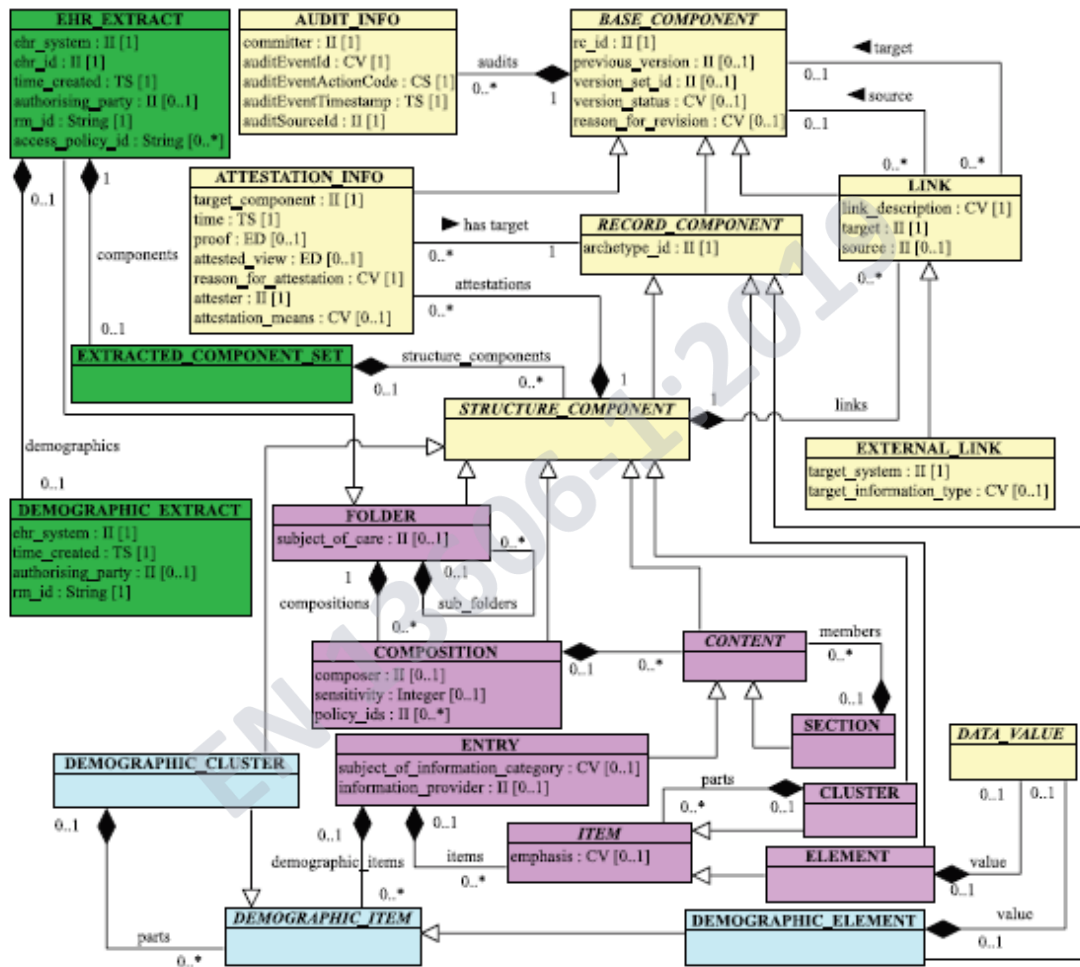


Figura 2.8 - Reference Model per l'EHR

In sintesi, il *Reference Model* stabilisce le relazioni gerarchiche tra i suoi componenti, raggiungendo in questo modo l'interoperabilità sintattica, cioè permette a qualsiasi sistema di essere in grado di comprendere la struttura delle informazioni identificando i diversi elementi nel sistema e stabilendo le regole per combinarli [13].

In ultimo, si specifica che generalmente un sistema EHR interagisce con molti altri servizi o sistemi che forniscono informazioni relative ad esempio alla terminologia, conoscenze mediche, linee guida o fatturazione, ma che la EN 13606-1 considera tali interazioni solo nel caso in cui sia necessario tenerne traccia nell'EHR e definire nel Reference Model funzionalità specifiche per consentire la comunicazione.

2.4.2 EN ISO 13606-2:2019 - Part 2: Archetype interchange specification

Come già accennato, l'approccio adottato nella serie di norme EN ISO 13606 prevede, oltre alla definizione di un *Reference Model* rigoroso e adatto a tutti i tipi di dati contenuti all'interno dell'EHR, anche la definizione di *archetipi*. Essi permettono di rappresentare in modo coerente le informazioni cliniche equivalenti e, di conseguenza, facilitare l'interoperabilità semantica, necessaria affinché le applicazioni cliniche e gli strumenti di analisi possano elaborare in modo sicuro i dati EHR provenienti da fonti eterogenee.

La sfida per l'interoperabilità semantica è stata infatti quella di escogitare un approccio generalizzato per rappresentare in modo coerente ogni tipologia di struttura dei dati delle cartelle cliniche richiesta dalle diverse professioni, specialità o servizi, considerando che i dati utilizzati da ogni settore sanitario cambiano rapidamente con la pratica clinica e l'avanzare delle conoscenze mediche.

In tale contesto l'obiettivo della EN 13606-2 è quello di definire un *Archetype Model* da usare per rappresentare gli archetipi quando vengono scambiati tra repository o tra diversi servizi.

Pertanto, i singoli archetipi devono conformarsi ad un *Archetype Model*, definito sulla base del *Reference Model*. Da ciò consegue che gli archetipi modellano un concetto clinico vincolando il *Reference Model*, cioè specificando una particolare gerarchia delle classi, le opzionalità e le molteplicità pertinenti, i vincoli sugli attributi e i tipi di dati e gli intervalli di valori che essi possono assumere. Pertanto, se l'informazione è un'istanza del *Reference Model*, la conoscenza è in realtà un'istanza dell'*Archetype Model*, come mostrato nella figura di seguito.

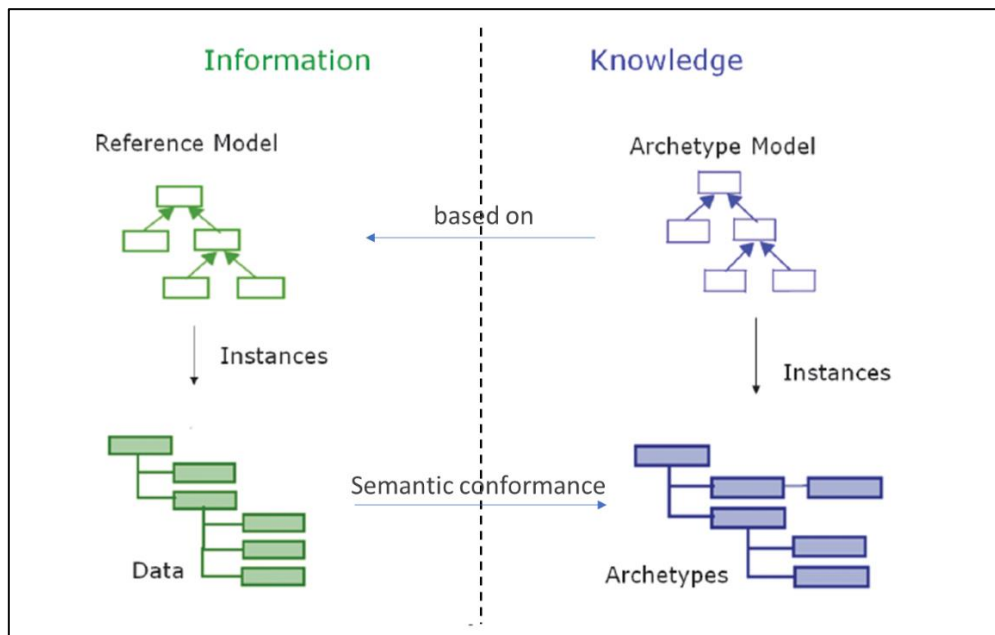


Figura 2.9 - Relazione tra informazione e conoscenza

In particolare, questa parte della norma:

- elenca una serie di requisiti formali per la rappresentazione degli archetipi. Tali requisiti costituiscono la base sulla quale è progettato l'*Archetype Model*;
- definisce la rappresentazione dell'*Archetype Model* (detto anche *Archetype Object Model*, *AOM*) sotto forma di un modello a oggetti. Il suddetto modello può essere utilizzato sia come base per la creazione di software per la

rappresentazione di archetipi e templates²², sia per sviluppare il lato output dei parser²³ che elaborano gli archetipi. Il modello è inoltre definito in modo tale che l'Archetype Definition Language (ADL), cioè il linguaggio sviluppato dalla Fondazione openEHR per la pubblicazione degli archetipi, sia ad esso conforme.

Al contrario, la EN 13606-2 non richiede l'utilizzo di un modello preciso per l'architettura interna dei repository, servizi o componenti di archetipo utilizzati per creare, archiviare o distribuire archetipi, ma richiede solo che i suddetti archetipi possano essere mappati all'*Archetype Model* al fine di supportare la comunicazione EHR e l'interoperabilità all'interno di una comunità di condivisione EHR [14].

2.4.3 EN ISO 13606-3:2019 - Part 3: Reference archetypes and term lists

Questa parte [15] della norma definisce sia gli elenchi che descrivono i codici numerici che possono essere associati a determinati attributi delle classi del *Reference Model* definite nella parte 1, sia i *Reference Archetypes* (archetipi di riferimento), che permettono di rappresentare all'interno di una struttura istanze frequenti di dati EHR.

Come già visto, gli archetipi specificano il modello di rappresentazione dei diversi concetti clinici contenuti all'interno di una cartella clinica elettronica tramite il formalismo definito nella norma EN 13606-2. Dato però il vasto dominio dell'assistenza sanitaria, si dovrebbero definire centinaia di archetipi se si volessero coprire tutte le esigenze di documentazione e comunicazione. Inoltre, poiché gli archetipi potrebbero essere creati da comunità diverse in Paesi o contesti differenti, vi è il rischio che archetipi che si riferiscono ad uno stesso concetto clinico siano creati in modo diverso, ostacolando l'interoperabilità.

Per far fronte a tali problematiche in questa parte della norma sono definiti i *Reference Archetypes*, cioè archetipi che modellizzano i concetti clinici fondamentali e che possono essere utilizzati così come sono o come modello base per archetipi più specializzati. In questo modo è favorito l'allineamento strutturale e semantico tra archetipi creati da diverse comunità in Paesi o contesti diversi ma per le stesse esigenze. L'utilizzo degli archetipi di riferimento faciliterà quindi l'interoperabilità semantica in quanto rende più semplice l'interpretazione collettiva di dati EHR per i quali sono stati utilizzati archetipi diversi ma derivanti dallo stesso archetipo di riferimento.

In particolare, gli archetipi di riferimento descrivono un concetto clinico includendo un numero considerevole di attributi relativi ad esso, ma mantengono un livello di astrazione sufficiente per poter applicare quel determinato concetto in tutte le situazioni cliniche in cui sono rilevanti le informazioni contenute in esso.

²² A template is an archetype defining a particular document or message intended for specific use cases. Within the archetype formalism, a template is used to aggregate and refine archetypes, to produce a structure corresponding to a particular data set. Templates thus provide a way to use archetypes for specific purposes, while the archetypes contain possible data items, not linked to specific purposes [14].

²³ In informatica, un parser è un programma che analizza un flusso continuo di dati in ingresso in modo da determinare la correttezza della sua struttura grazie ad una data grammatica formale.

Come esempio esplicativo è estratto dalla EN 13606-3 l'archetipo di riferimento per i dati clinici relativi ad un dosaggio; esso prevede l'uso di 5 attributi (administration, Quantity, commentFrequency, dosagePeriod, frequency).

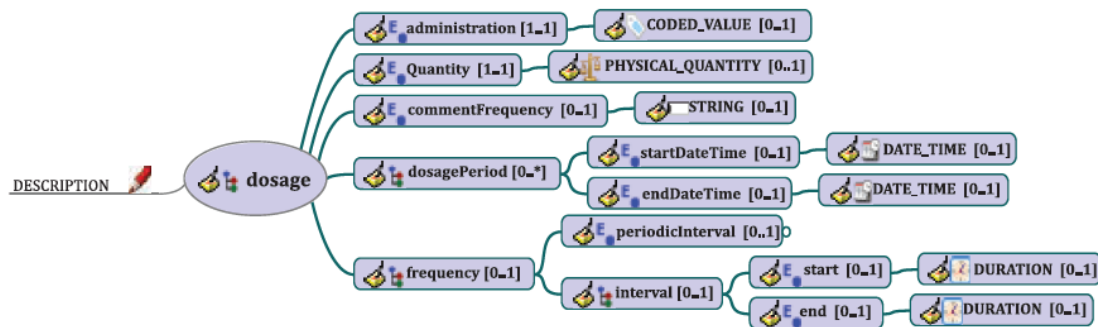


Figura 2.10 - Esempio di archetipo: "dosaggio"

Come gli altri archetipi di riferimento, questo può essere utilizzato come punto di partenza per creare archetipi specializzati utilizzando un sottoinsieme degli attributi, vincolando i domini del valore degli ELEMENTI o aggiungendo nuove proprietà.

In definitiva, la EN ISO 13606-2 specifica la rappresentazione formale degli archetipi, cioè l'*Archetype Object Model (AOM)*, mentre nella ISO 13606-3 sono forniti specifici archetipi che modellizzano parti dell'EHR e che sono quindi esempi di istanze dell'AOM. Sebbene però l'*Archetype Model* sia fisso, le singole istanze di archetipo possono essere modificate o completate con l'aumentare delle conoscenze mediche.

2.4.4 EN ISO 13606-4:2019 - Part 4: Security

Questa parte [16] descrive una metodologia per specificare i privilegi necessari per accedere ai dati EHR, la quale viene compresa nell'architettura definita nella parte EN 13606-1. La EN 13606-4 cerca di soddisfare quei requisiti pertinenti la comunicazione EHR e di rappresentare le informazioni specifiche dell'EHR da cui dipendono le decisioni di accesso. Inoltre, essa specifica alcuni requisiti generali di sicurezza che dovrebbero essere applicati alle comunicazioni EHR e mette in evidenza le soluzioni tecniche e gli standards che soddisfano tali esigenze di sicurezza.

La comunicazione di parte o tutta la cartella clinica elettronica all'interno e oltre i confini organizzativi e talvolta anche oltre i confini nazionali è una sfida dal punto di vista della sicurezza in quanto, idealmente, l'accesso alla cartella clinica dovrebbe essere concesso solo alle persone che hanno il permesso del paziente di visualizzare le informazioni.

La redazione di questa parte nasce quindi dall'esigenza di creare, processare e gestire le cartelle cliniche elettroniche in modo da garantire la riservatezza dei loro contenuti e il legittimo controllo da parte dei pazienti del loro utilizzo (principio sancito anche dalle legislazioni nazionali sulla protezione dei dati) e dalla considerazione che il processo di verifica dei permessi per accedere ai dati deve essere automatizzato poiché, al contrario, i ritardi e il carico di lavoro per gestire tutte le comunicazioni renderebbe vano qualsiasi sforzo messo nell'implementazione dell'interoperabilità.

Nel dettaglio, la EN 13606-4 integra l'architettura generale definita nella norma EN 13606-1, specificando:

- il modello che definisce le proprietà delle informazioni relative la politica di accesso alle informazioni cliniche e le relazioni tra esse. Tale modello è creato sulla base dell'archetipo `Access_policy_rule` pubblicato nella EN 13606-3 e prevede che le informazioni siano rappresentate come una o più COMPOSITION all'interno di un FOLDER dedicato;
- il modello delle informazioni da utilizzare per comunicare un estratto del registro di accesso ai dati EHR. Esso è specificamente destinato ad informare un paziente su chi ha avuto accesso alla sua cartella clinica;

ed inoltre definisce in tabelle:

- i diversi livelli di sensitività associabili alle COMPOSITION appartenenti all'EHR;
- i diversi ruoli funzionali di coloro che richiedono l'accesso ai dati (requester);
- il livello di sensitività dei dati a cui un requester ha accesso a seconda del proprio ruolo funzionale.

2.4.5 EN ISO 13606-5:2019 - Part 5: Interface specification

Questa parte [17] definisce un insieme di interfacce per la comunicazione di:

- una parte o la totalità dell'EHR (come definita nella norma EN 13606-1);
- un archetipo (come definito nella norma EN 13606-2);
- un registro di controllo (come definito nella norma EN 13606-4).

Se quindi le EN 13606-1, ISO 13606-2, ISO 13606-3 e ISO 13606-4 specificano i modelli di informazione e la terminologia, la EN 13606-5 definisce l'insieme di interazioni per richiedere queste informazioni e per fornire i dati o rifiutare la richiesta.

Tali interfacce sono volutamente espresse in forma generica in modo tale che la loro implementazione possa essere effettuata utilizzando diversi approcci, quali ad esempio messaggi o servizi, usando standard quali l'HL7 v3, SOAP, etc. Inoltre, questa parte supporta diversi scenari di interazione tra gli utenti: nell'ambito dell'assistenza sanitaria ci sono infatti molte situazioni in cui è richiesta la comunicazione, che può coinvolgere molti tipi diversi di attori (ad es. operatori sanitari, pazienti, famiglie e assistenti, manager, ricercatori e rappresentanti legali) e di sistemi (ad es. applicazione clinica, sistema EHR, per supporto decisionale, sicurezza) e che risulta necessaria all'interno di un'organizzazione o tra diverse organizzazioni o all'interno di una rete di assistenza sanitaria.

Nonostante esistano diversi scenari in cui è richiesta la comunicazione, essi hanno tutti in comune che i dati, cioè un estratto dell'EHR, un archetipo o un registro di audit, sono richiesti da un processo e sono o forniti da un altro processo o la richiesta può essere rifiutata. Pertanto, a livello logico tutti gli scenari possono essere inclusi nel diagramma di seguito estratto dalla EN 13606-5, in cui il servizio che effettua la richiesta viene definito `Ehr_requester`, il servizio in grado di fornire i dati EHR viene definito `Ehr_provider`, la parte o il servizio che riceverà i dati viene definito `Ehr_recipient`.

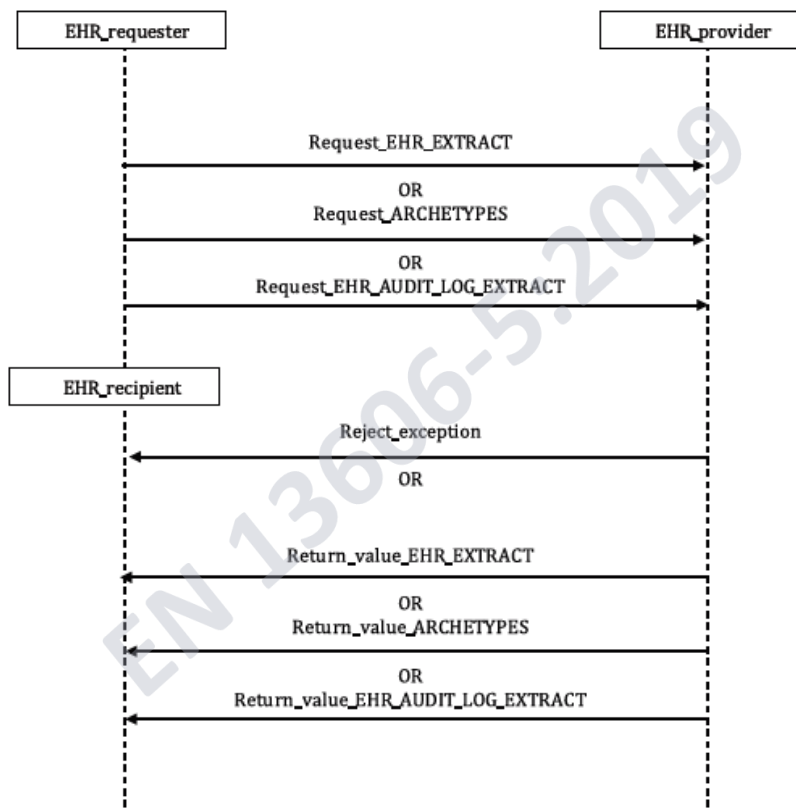


Figura 2.11 - Diagramma che definisce le interazioni oggetto della norma EN 13606-5:2019

Al fine di implementare tali interazioni nella EN 13606-5 sono definite tre interfacce, per ciascuna delle quali è fornita una breve descrizione, l'elenco delle funzioni e la specifica delle caratteristiche (nome, opzionalità, tipologia ed eventuale valore di default) dei parametri delle stesse funzioni. Nello specifico, le tre interfacce sono:

- REQUEST_EHR_EXTRACT, per richiedere e fornire uno specifico EHR. Le funzioni corrispondenti sono la REQUEST_EHR_EXTRACT, per la quale l'unico parametro obbligatorio è il subject_of_care_identity, la REJECT_EXCEPTION e la RETURN_VALUE_EHR_EXTRACT, per la quale l'unico parametro obbligatorio è l'ehr_extract;
- REQUEST_ARCHETYPES, per richiedere e fornire uno o più archetipi. Le funzioni sono la REQUEST_ARCHETYPES, la REJECT_EXCEPTION e la RETURN_VALUE_ARCHETYPES, per la quale l'unico parametro obbligatorio è l'archetipo;
- REQUEST_EHR_AUDIT_LOG_EXTRACT, per richiedere e fornire i dati relativi all'accesso ad una EHR. Le funzioni sono la REQUEST_EHR_AUDIT_LOG_EXTRACT, per la quale l'unico parametro obbligatorio è il subject_of_care_id, la REJECT_ARCHETYPES e la RETURN_VALUE_EHR_AUDIT_LOG_EXTRACT, per la quale l'unico parametro obbligatorio è l'ehr_audit_log_extract.

2.5 MDCG 2019-16 Guidance in Cybersecurity for medical devices

La guida relativa alla cybersicurezza, approvata dal gruppo di coordinamento per i dispositivi medici nel dicembre 2019, ha lo scopo di fornire ai fabbricanti di dispositivi medici una linea guida per soddisfare i requisiti essenziali, contenuti nell'MDR e nell'IVDR, in materia di hardware, caratteristiche delle reti informatiche e misure di sicurezza informatica, compresa la protezione contro l'accesso non autorizzato.

Tre sono i concetti a cui quindi bisogna far riferimento nel soddisfare i suddetti requisiti, ovvero [18]:

- *IT security*: protezione contro una minaccia per l'infrastruttura tecnica di un sistema informatico che può comportare un'alterazione delle sue caratteristiche che avrebbero permesso lo svolgimento di attività non volute dai suoi proprietari, progettisti o utenti;
- *operation security*: protezione contro la modifica intenzionale delle procedure o dei workflow che produrrebbe risultati non voluti dai proprietari, progettisti o utenti;
- *information security*: protezione contro la minaccia di furto, cancellazione o alterazione dei dati memorizzati o trasmessi all'interno di un sistema informatico. Tale sicurezza è fondamentale per preservare la confidenzialità (i.e. che le informazioni non siano rese disponibili o divulgate a persone, entità o processi non autorizzati), integrità (i.e. che le informazioni siano accurate e complete) e la disponibilità (i.e. che le informazioni siano accessibili e utilizzabili su richiesta di un'entità autorizzata).

La guida è quindi destinata ai fabbricanti di dispositivi medici che incorporano sistemi elettronici programmabili e di software che costituiscono dispositivi medici a sé stanti. Inoltre, considerando la complessità della catena di fornitura dei dispositivi medici e il ruolo svolto dai diversi stakeholders nel garantire che i dispositivi software siano protetti da accessi non autorizzati e da eventuali minacce informatiche, la guida fornisce anche alcuni chiarimenti, qui non trattati, sulle responsabilità e azioni che devono essere svolte dalle parti interessate diverse dai fabbricanti [19].

La guida si basa sul presupposto che la protezione informatica sia indispensabile per garantire la *safety* e l'efficacia di un dispositivo, motivo per cui rimarca la necessità di considerare questo aspetto durante l'intero ciclo di vita del dispositivo. Gli stessi requisiti di sicurezza e prestazioni impongono infatti ai fabbricanti di sviluppare e fabbricare i prodotti conformemente allo stato dell'arte, tenendo conto dei principi di gestione del rischio, verifica e validazione.

2.5.1 Progettazione e fabbricazione sicure

La guida indica la necessità di una progettazione e fabbricazione sicura (*secure*) al fine di soddisfare i requisiti di sicurezza e prestazione prescritti dal Regolamento.

Tale tipo di progettazione si basa in primis sull'ottenimento della garanzia di sicurezza *by design*, la quale contribuisce ad implementare la strategia di "difesa in profondità" (Defense-in-Depth). Tale strategia è utilizzata in ambito informatico per garantire la sicurezza informatica tramite l'uso di una serie di meccanismi difensivi stratificati che proteggano dati e informazioni preziose; essa si basa su una serie di processi che coprono tutto il ciclo di vita del prodotto, che sono:

- utilizzo di un piano di gestione della sicurezza
- indicazione dei requisiti di sicurezza
- progettazione sicura (*secure*) by design
- implementazione sicura (*secure*)
- svolgimento di test di verifica e validazione
- gestione di problemi relativi alla sicurezza (*security*)
- gestione degli aggiornamenti di sicurezza (*security*)
- redazione delle linee guida sulla sicurezza (*security*)

Una progettazione e fabbricazione sicura deve inoltre far uso di un sistema di gestione del rischio per valutare i rischi associati alla sicurezza informatica.

In particolare, lo stesso piano di gestione del rischio può contenere sia i rischi associati alla *safety* che quelli associati alla *security* in quanto il processo di gestione dei rischi associati alla *security* ha gli stessi passi di quello dei rischi associati alla *safety*. Tali elementi sono l'analisi del rischio, la valutazione del rischio, il controllo del rischio, la valutazione del rischio residuo e la segnalazione.

Il rapporto tra *safety* e *security* è infatti molto stretto poiché, come illustrato in figura, un problema di *security* può avere un impatto sulla *safety* del dispositivo. È bene considerare che la *safety* di un dispositivo può essere compromessa sia a causa della scarsità di misure di *security*, da cui può dipendere per esempio l'accesso non autorizzato ai dati, sia a causa di misure troppo restrittive che influiscono negativamente sull'uso del dispositivo.



Figura 2.12 - Relazione tra *safety* e *security*

I due processi di gestione del rischio sono quindi connessi: quando un rischio di *security* o una misura di controllo potrebbe avere un impatto sulla *safety* e sull'efficacia, dovrebbe essere incluso nella valutazione del rischio di *safety*. Analogamente, qualsiasi

controllo o considerazione sui rischi di *safety* che potrebbe avere un impatto sulla *security* dovrebbe essere incluso nell'analisi dei rischi di *security* [19].

Nella valutazione dei rischi associati alla *security*, i pericoli identificati possono essere elencati in modo generico (e.g. negazione del servizio, danneggiamento della memoria, acquisizione di informazioni, acquisizione di privilegi) per evitare di dettagliare cause che determinerebbero lo stesso pericolo [19].

Se i rischi associati alla sicurezza informatica non fossero eliminabili *by design*, è necessario procedere preferibilmente all'implementazione di funzioni di sicurezza (e.g. logoff automatico, protezione da malware, protezioni fisiche) che siano conformi allo stato dell'arte e che siano scelte considerando la destinazione d'uso e l'ambiente di utilizzo.

In ultimo, se non sono disponibili adeguate misure di protezione è necessario fornire agli utenti le informazioni di sicurezza, comprese quelle da usare nell'ambiente di utilizzo per ridurre la probabilità di esposizione al pericolo.

In ogni caso i rischi residui vanno documentati nel rapporto rischio-benefici, nel quale tuttavia non sono valutati tutti i rischi associati alla cybersicurezza, quanto piuttosto solo quelli che, sulla base della gestione del rischio associato alla *safety*, influiscono sull'efficacia e sulla *safety* del dispositivo.

Come già specificato, un aspetto fondamentale da considerare durante la progettazione del software è il suo l'ambiente di utilizzo. Per mettere in atto una progettazione e fabbricazione sicura (*secure*), i fabbricanti devono definire, conducendo una valutazione del rischio, i requisiti minimi in materia di caratteristiche della rete informatica e le misure di sicurezza informatica che non possono essere implementate tramite la progettazione del prodotto e devono provvedere alla loro comunicazione.

La guida propone un elenco indicativo dei suddetti requisiti, ma il requisito specifico deve essere definito a seconda del contesto. In particolare, nell'elenco [19] è specificato che:

- *The operator must be in line with national and EU regulations (e.g. GDPR).*

- *The operating environment must provide physical security for the medical device via security measures such as:*

- o Regulated and authenticated physical access enforced via suitable technical measures (e.g. badges)*

- o Physical security policy defining roles and access rights, including for physical access to the medical device*

- o Use of segregated, secure areas with appropriate access controls*

- *The operating environment must include appropriate security controls such as:*

- o User access management (credentials for accessing software applications or devices, user access policy, etc.)*

- o Antivirus / anti-malware software*

- o Firewall
- o Application whitelisting / system hardening
- o Exclusive use of genuine software and ban of all illegitimate software and applications
- o Session management measures (e.g. session timeouts)
- The operating environment must provide control and security of network traffic via appropriate measures, such as:
 - o Network segmentation
 - o Traffic filtering
 - o Data encryption
- Specifically for the workstations connected to the medical device, appropriate security measures may include:
 - o Operating system hardening and application whitelisting
 - o Memory protection measures to block arbitrary code execution
 - o Compatibility of medical device management software with security solutions that counter malicious code
 - o Use of strong passwords
 - o Install only software programmes necessary for the intended use of the operating environment.
- For cases when the operating environment is a complex system integrating multiple medical devices and other systems, appropriate measures to limit the propagation of an attack may include:
 - o Partitioning mechanisms and network / traffic segmentation
 - o Software integrity checks and device authentication mechanisms
- To ensure that the security posture of the operating environment and of the device itself remain at a suitable level, appropriate provisions regarding patch management should be in place, such as:
 - o The operating environment should support patching without compromising interoperability/compatibility
 - o The operator should have appropriate patch management processes to ensure that security patches for medical devices are deployed in a timely manner
 - o The operator should have appropriate patch management processes to ensure that the operating environment (e.g. operating systems, applications) is up-to-date in terms of security
- Elements of the operating environment interacting with (e.g. other devices) or required for the operation of medical devices (e.g. OS) should ensure interoperability and shall not impair the specified performance of the medical device.

In ultimo, la progettazione e fabbricazione sicura prevede una fase di verifica e validazione. Tale fase si basa principalmente sullo svolgimento di test utilizzando diversi metodi quali ad esempio test di funzionalità di sicurezza, scansione delle vulnerabilità e test di penetrazione.

2.5.2 Istruzioni per l'uso

L'*allegato I* dell'MDR e dell'IVDR specifica nel Capo III i requisiti che i fabbricanti devono soddisfare in merito alle informazioni da fornire con il dispositivo. Tra i suddetti requisiti, i 23.4(g), 23.4(h), 23.4(i), 23.4(j), 23.4(k), 23.4(q), 23.4(ab) dell'MDR (e i corrispondenti requisiti 20.1(g), 20.4.1(r), 20.4.1(p), 20.4.1(j) dell'IVDR) riguardano le informazioni da fornire relativamente alla cybersicurezza.

I requisiti citati sono elencati ed analizzati nel dettaglio nella guida. Nella stessa è presente anche un riassunto delle informazioni in materia di cybersicurezza che devono essere messe a disposizione dei fornitori di servizi sanitari, che sono:

1. Le istruzioni per l'uso e le caratteristiche del dispositivo legate ai controlli raccomandati di sicurezza informatica appropriati per l'uso previsto (e.g., antivirus, uso di un firewall).
2. Descrizione delle caratteristiche del dispositivo che proteggono le funzionalità critiche anche quando la sicurezza informatica del dispositivo è stata compromessa.
3. Descrizione delle funzioni e procedure di backup e ripristino.
4. Guide specifiche in merito ai requisiti dell'infrastruttura affinché il dispositivo possa funzionare come previsto.
5. Descrizione di come il dispositivo è o può essere maggiormente protetto utilizzando una configurazione sicura.
6. Elenco delle porte di rete e delle altre interfacce che dovrebbero ricevere/inviare dati e la descrizione delle funzionalità delle porte e della loro tipologia (entrata/uscita).
7. Diagrammi di rete sufficientemente dettagliati.
8. Se necessario, istruzioni tecniche per consentire l'installazione e la manutenzione di una rete sicura (collegata) e istruzioni per gli utenti su come reagire al rilevamento di una vulnerabilità o di un incidente in materia di sicurezza informatica.
9. Se necessario, i rischi nell'utilizzare il dispositivo medico al di fuori dell'ambiente d'uso previsto.

2.5.3 Vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione

Nella fase di post-commercializzazione di un dispositivo è fondamentale valutare gli aspetti di cybersicurezza poiché nel tempo potrebbero emergere nuove vulnerabilità o essere sviluppate nuovi metodi di attacchi informatici che renderebbero i controlli di sicurezza messi in atto non più sufficienti ed idonei.

Pertanto, durante la sorveglianza post-commercializzazione devono essere effettuate considerazioni sugli aspetti legati alla cybersicurezza. Il piano di sorveglianza post-commercializzazione prevede di raccogliere le informazioni, analizzarle e valutare la necessità di implementare azioni correttive.

Allo stesso modo, un sistema completo di vigilanza deve prevedere l'identificazione e la segnalazione di incidenti gravi dovuti a problemi di *security* e l'adozione di azioni correttive di sicurezza per evitare il loro ripetersi.

In generale, per mettere in atto il piano di sorveglianza e vigilanza post-commercializzazione tenendo in considerazione gli aspetti di cybersicurezza è necessario considerare:

- la necessità di segnalare incidenti gravi e non gravi e di attuare azioni correttive in materia di sicurezza;
- il miglioramento delle misure di controllo;
- l'aggiornamento della valutazione dei rischi associati alla sicurezza;
- l'aggiornamento della verifica e della validazione;
- l'aggiornamento dell'analisi rischi-benefici;
- l'aggiornamento della documentazione tecnica.

2.6 Standards in fase di lavorazione

2.6.1 IEC 62304 ED2

La norma IEC 62304:2006+A1:2015 sta subendo dal giugno 2016 un importante lavoro di revisione che comporterà la promulgazione di una nuova versione della stessa. La pubblicazione è prevista per gennaio 2021; la bozza finale è già stata approvata dalle commissioni nazionali e solo la versione con i commenti conclusivi deve essere redatta e soggetta al processo di approvazione per poter essere pubblicata come definitiva. Inoltre, il processo di lettura per fornire i commenti e il processo di votazione stanno avvenendo parallelamente sia in IEC che in CENELEC, motivo per cui la norma farà parte delle norme armonizzate europee.

La nuova edizione della norma conterrà diversi cambiamenti, il più importante dei quali riguarderà il campo di applicazione, che non comprenderà solo i dispositivi medici software ma tutti gli *health software* (vedi paragrafo 2.2).

Altro importante cambiamento riguarderà l'aggiornamento dei requisiti generali da soddisfare. Essi verranno ampliati introducendo esplicitamente la necessità di considerare i rischi associati alla sicurezza informatica e all'ambiente d'uso nel processo di gestione del rischio e applicare l'ingegneria dell'usabilità per identificare e controllare i rischi associati all'uso del software.

Inoltre, saranno introdotti dei chiarimenti per classificare correttamente ogni software, per identificare le cause di situazioni pericolose e per comprendere la relazione tra questa norma e la EN 82304-1.

2.6.2 IEC 80001-5-1: Safety, security and effectiveness in the implementation and use of connected medical devices or connected health software. Part 5-1: Security – Activities in the product lifecycle.

Questo standard definisce i requisiti che i fabbricanti di *health software* devono soddisfare per garantire la *security* del dispositivo. I requisiti previsti fanno riferimento agli stessi processi del ciclo di vita del software identificati nella norma IEC 62304 in modo tale che, nel caso in cui il fabbricante si conformi ad essa, riesca a identificare facilmente per ogni processo le ulteriori attività da svolgere necessarie per garantire la sicurezza informatica.

Nel dettaglio, questa norma si focalizza sulla connessione del software con il suo ambiente di utilizzo ponendo particolare attenzione ai requisiti relativi alla *information security* (vedi paragrafo 2.5) ed omettendo quelli relativi alla documentazione di accompagnamento, i quali sono specificati nella IEC/TR 60601-4-5²⁴.

Così come la IEC 62304 ED2, la norma IEC 80001-5-1 è nella fase di revisione finale: la bozza finale è già stata approvata dalle commissioni nazionali, mentre la versione con i commenti conclusivi deve essere redatta e soggetta al processo di approvazione per poter essere pubblicata come definitiva nel luglio 2021; inoltre, è programmata l'approvazione parallela da parte del CENELEC per cui la norma entrerà a far parte anche delle norme armonizzate.

²⁴ Il report tecnico "IEC/TR 60601-4-5, Medical electrical equipment – Part 4-5 Guidance and interpretation – Safety related technical security specifications for medical devices" fornisce le istruzioni concrete su quali misure implementare e la documentazione di accompagnamento da produrre per garantire la *security* di tutti i dispositivi integrati in una rete IT, compresi i software medicali. Il suddetto report sarà pubblicato nella sua versione definitiva nel marzo 2021.

IL SOFTWARE COME DISPOSITIVO MEDICO

In questo capitolo si vogliono definire i criteri per la qualificazione di un software come dispositivo medico o come dispositivo medico-diagnostico in vitro e approfondire alcuni aspetti dell'applicazione del regolamento (UE) 2017/745 ai suddetti software.

Informazioni utili per la qualifica, classificazione e immissione sul mercato dei software dispositivi medici e dei software dispositivi medico-diagnostici in vitro ai sensi dell'MDR e IVDR sono contenute nella guida *MDCG 2019-11*, la quale si riferisce anche alle applicazioni installate su un dispositivo mobile, nel cloud o su altre piattaforme.

L'obbligo di conformità ai regolamenti non si applicherà fino alla data di applicazione degli stessi, per cui fino alla suddetta data i fabbricanti potranno comunque immettere sul mercato i dispositivi medici software in conformità alle direttive 93/42/CEE e 90/385/CEE.

Inoltre, come già indicato nel paragrafo 1.10, il periodo di transizione dalla direttiva 93/42/CEE al regolamento (UE) 2017/745 prevede in alcuni casi e nel rispetto di alcune condizioni la possibilità di immettere sul mercato/mettere a disposizione/mettere in servizio i dispositivi in conformità alla Direttiva anche dopo la data di applicazione del Regolamento. Nella tabella di seguito è indicato il termine del periodo di transizione dalla DDM all'MDR a seconda della classe di rischio del dispositivo.

Classe di rischio DDM	Classe di rischio MDR	Termine immissione sul mercato/ termine messa a disposizione e messa in servizio secondo MMD	Note
	Classe I	25 maggio 2021/ 26 maggio 2025	La valutazione di conformità non prevede l'intervento di un organismo notificato
Classe I	Classe IIa, IIb, III	25 maggio 2024/ 26 maggio 2025	I fabbricanti devono garantire che non vi siano cambiamenti significativi nella progettazione e nella destinazione d'uso del dispositivo e soddisfare i requisiti dell'MDR relativi alla sorveglianza post-commercializzazione, alla sorveglianza del mercato, alla vigilanza e alla registrazione. L'eventuale certificato DDM deve essere valido per l'immissione sul mercato.
Classe Im, IIa, IIb, III	Classe Im, IIa, IIb, III	25 maggio 2024/ 26 maggio 2025	

Tabella 3.1 - Scadenza per l'immissione sul mercato di un SwDM ai sensi della DDM

Nell'*Allegato I*, sono inoltre riproposti i diagrammi di flusso contenuti nella guida *MDCG 2020-3* che forniscono un aiuto nell'identificazione dei cambiamenti nella

progettazione e nella destinazione d'uso di un software immesso sul mercato ai sensi della Direttiva che determineranno dal 26 maggio 2021 la necessità di procedere alla valutazione della conformità ai sensi del Regolamento.

3.1 Qualificazione del software

Per la qualifica di un software come dispositivo medico di fondamentale importanza è la destinazione d'uso stabilita dal fabbricante: solo i software utilizzati per fini clinici (oltre ai dispositivi elencati nell'*allegato XVI* del Regolamento) e a beneficio di un singolo paziente possono infatti essere considerati dispositivi medici.

In particolare, per poter essere qualificato come dispositivo medico, un software deve soddisfare in primo luogo la definizione di dispositivo medico ai sensi dell'articolo 2(1) del regolamento (UE) 2017/745, ma se inoltre soddisfa la definizione di dispositivo medico-diagnostico *in vitro*²⁵ ai sensi dell'articolo 2(2) del regolamento (UE) 2017/746, il software deve essere qualificato come dispositivi medico-diagnostici *in vitro*. Si noti che il software può soddisfare le definizioni citate sia se utilizzato da solo che nel caso sia parte/componente di un altro dispositivo.

Contrariamente, se un software non soddisfa nessuna delle due definizioni ma è destinato dal fabbricante ad essere un accessorio di un dispositivo medico o di un dispositivo medico-diagnostico *in vitro*²⁶ rientra rispettivamente nel campo di applicazione del regolamento (UE) 2017/745 e del regolamento (UE) 2017/746.

Particolare attenzione deve inoltre essere posta ai software destinati a far funzionare un dispositivo o ad influenzarne l'uso. Nella guida *MDCG 2019-11* essi sono definiti come:

Software which is intended to drive or influence the use of a (hardware) medical device and does not have or perform a medical purpose on its own, nor does it create information on its own for one or more of the medical purposes described in the definition of a medical

²⁵ «dispositivo medico-diagnostico *in vitro*»: qualsiasi dispositivo medico composto da un reagente, un prodotto reattivo, un calibratore, un materiale di controllo, un kit, uno strumento, un apparecchio, una parte di attrezzatura, un software o un sistema, utilizzato da solo o in combinazione, destinato dal fabbricante a essere impiegato *in vitro* per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati, unicamente o principalmente al fine di fornire una o più delle seguenti informazioni: a) su un processo o uno stato fisiologico o patologico; b) su una disabilità fisica o intellettiva congenita; c) sulla predisposizione a una condizione clinica o a una malattia; d) per determinare la sicurezza e la compatibilità con potenziali soggetti riceventi; e) per prevedere la risposta o le reazioni a un trattamento; f) per definire o monitorare le misure terapeutiche. Anche i contenitori dei campioni sono considerati dispositivi medico-diagnostici *in vitro* [35].

²⁶ «accessorio di un dispositivo medico-diagnostico *in vitro*»: un prodotto che, pur non essendo esso stesso un dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, è destinato dal fabbricante a essere utilizzato con uno o più dispositivi medico-diagnostici *in vitro* specifici, per permettere in particolare che i dispositivi medico-diagnostici *in vitro* siano impiegati conformemente alla loro destinazione d'uso, oppure per assistere specificamente e direttamente la funzionalità sul piano medico dei dispositivi medico-diagnostici *in vitro* in relazione alla loro destinazione d'uso [35].

device or an in vitro diagnostic medical device. This software can, but is not limited to:

(a) operate, modify the state of, or control the device either through an interface (e.g., software, hardware) or via the operator of this device

(b) or supply output related to the (hardware) functioning of that device

Tali software sono coperti dai Regolamenti o come parte/componente o come accessorio del dispositivo medico azionato o influenzato. Si specifica però che se tali software hanno anche una destinazione d'uso medica essi sono qualificati come dispositivi medici (*Esempio*: un software destinato a misurare e trasmettere i livelli di glucosio nel sangue, calcolare la dose di insulina necessaria e guidare la pompa di insulina per somministrare il dosaggio calcolato deve essere qualificato come dispositivo medico).

Si noti che non tutti i software utilizzati in un contesto sanitario sono qualificati come dispositivi medici, infatti se essi hanno finalità generali (*Esempio*: il software per la gestione del personale) non ricadono nel campo di applicazione dei Regolamenti, così come i software utilizzati per fini associati allo stile di vita e al benessere.

Al contrario, il tipo di interconnessione tra un software e un dispositivo (e.g. software integrato, software collegato tramite Bluetooth o Wi-Fi), la localizzazione del software (*Esempio*: SwDM destinato a eseguire un test da una postazione remota) e la tipologia di utenti a cui è destinato (e.g. professionisti o pazienti. *Esempio*: SwDM che fornisce a un paziente raccomandazioni sulla dose di insulina indipendentemente dal metodo di somministrazione della dose prescritta) non influiscono sulla qualifica del software come dispositivo medico o come dispositivo medico-diagnostico in vitro.

Basandosi sulla guida *MDCG 2019-11* si propone un flowchart (Figura 3.1) per determinare se e quale Regolamento è applicabile ad un determinato software. I passi decisionali sono i seguenti:

- Step 1: Se il dispositivo è uno di quelli elencati nell'*allegato XVI* del MDR allora si applica il suddetto Regolamento.
- Step 2: Se il software è un accessorio di un DM oppure è destinato a far funzionare o influenzare l'uso di un dispositivo medico il software è coperto dal regolamento (UE) 2017/745.
 - *Esempio*: Il software per il controllo remoto di un robot di telechirurgia è un software che guida o influenza l'uso di un dispositivo medico.
- Step 3: Se il software è un accessorio di un IVD oppure è destinato a far funzionare o influenzare l'uso di un dispositivo medico-diagnostico in vitro il software è coperto dal regolamento (UE) 2017/746.
 - *Esempio*: Il SwDM necessario per rendere leggibili all'utente i dati grezzi ottenuti da un dispositivo medico-diagnostico in vitro che effettua un esame in vitro dei campioni corporei è un software destinato a guidare o influenzare l'uso del suddetto dispositivo se specificamente destinato ad essere utilizzato insieme a tale dispositivo medico-diagnostico in vitro per

consentirne l'uso conformemente alla sua destinazione. Esempio particolare è il software per interpretare i risultati di densità ottica ottenuti con un test ELISA.

- Step 4: Se l'azione compiuta sui dati non riguarda solo la memorizzazione, comunicazione dei dati, ricerca semplice (i.e. il recupero di informazioni confrontando i metadati con i criteri di ricerca) o compressione senza perdite (i.e. l'utilizzo di una procedura di compressione che permetta di ricostruire esattamente i dati originali) allora il software potrebbe essere un dispositivo medico.
 - *Esempio:* Il software per il monitoraggio domiciliare destinato all'archiviazione dei risultati del paziente o al trasferimento dei risultati ottenuti da dispositivi medico-diagnostici in vitro da casa all'ospedale non è un dispositivo medico-diagnostico in vitro. I risultati sono disponibili, leggibili e comprensibili dall'utente senza l'intervento del software.
- Step 5: Se l'azione è compiuta a beneficio di un singolo paziente il software potrebbe essere dispositivo medico.
 - *Esempio:* Software che non sono considerati a beneficio di un singolo paziente sono quelli utilizzati per aggregare i dati per effettuare studi clinici o costruire PDTA.
- Step 6: Se il software è impiegato con uno scopo clinico citato nell'art. 2(1) del MDR allora si applica il regolamento (UE) 2017/745 o il regolamento (UE) 2017/746.
- Step 7: Se il software fornisce informazioni nel campo di applicazione del regolamento (UE) 2017/746 allora è necessario effettuare un'analisi della provenienza dei dati per stabilire quale Regolamento applicare, in alternativa si applica il regolamento (UE) 2017/745.
- Step 8: Se il software fornisce informazioni sulla base di dati ottenuti esclusivamente da dispositivi IVD allora si applica il regolamento (UE) 2017/746.
 - *Esempio:* Un software bioinformatico destinato ad analizzare i dati grezzi relativi al genoma del cancro del paziente ottenuti dal sequenziamento NGS (Next Generation Sequencing).
- Step 9: Se il software utilizza dati provenienti sia da dispositivi medici che da dispositivi medico-diagnostici in vitro deve essere effettuata una valutazione sul contributo di ciascun dato al soddisfacimento dello scopo clinico. Se lo scopo previsto è sostanzialmente raggiunto grazie all'utilizzo di informazioni provenienti da IVD si applica il regolamento (UE) 2017/746, altrimenti si applica il regolamento (UE) 2017/745.
 - *Esempio 1:* È coperto dall'IVDR il software che fornisce, nel primo o secondo trimestre di gravidanza, la probabilità che un feto abbia mutazioni genetiche riconducibili alla sindrome di Down (Trisomia 21) sulla base di dati di input provenienti da vari test in vitro e misurazioni ad ultrasuoni dell'osso nasale o della piega del collo.

- *Esempio 2:* È coperto dall'MDR il software destinato a generare uno score di rischio al fine di fornire le cure necessarie per ridurre i trasferimenti in terapia intensiva, riammissioni, eventi avversi e la durata del ricovero, che utilizzi come parametri predefiniti per generare lo score la frequenza respiratoria, la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e Spo2, e permetta all'utente di modificare la configurazione per includere altri parametri, compresi i risultati dei dispositivi medici in vitro.

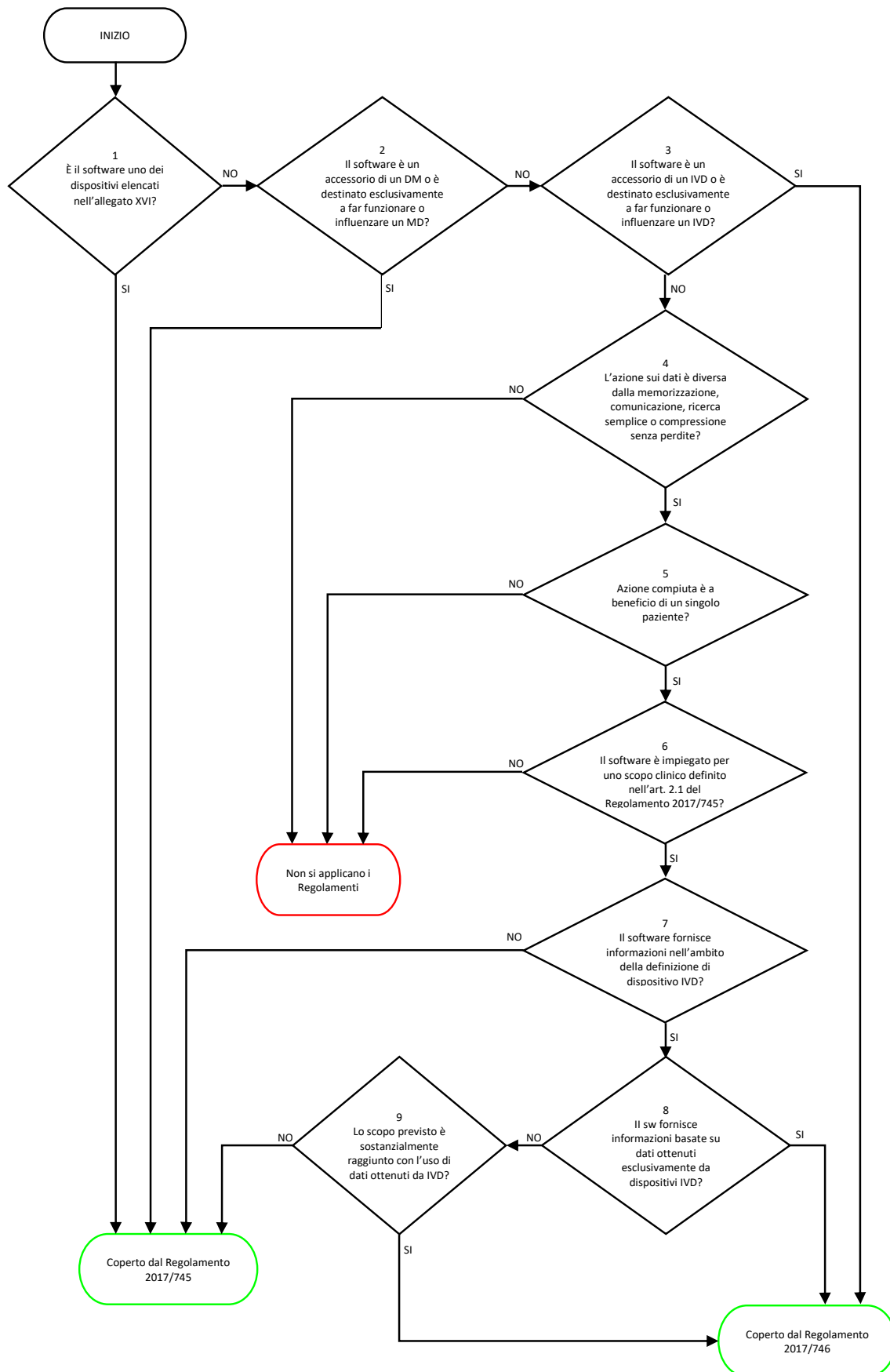


Figura 3.1 - Flowchart di qualificazione di un software ai sensi dell'MDR e dell'IVDR

3.2 Applicazione del regolamento 2017/745

Come già accennato precedentemente il tipo di interconnessione tra software e un altro dispositivo non influisce sulla qualifica del software come dispositivo medico o come dispositivo medico-diagnostico in vitro, al contrario ne è influenzata la modalità con la quale il software può essere immesso sul mercato.

Due sono le modalità con la quale un software può essere immesso sul mercato: come parte/componente di un dispositivo oppure come dispositivo medico o dispositivo medico-diagnostico in vitro a sé stante [20].

Nel primo caso la valutazione della conformità è effettuata contestualmente al processo regolatorio applicato al dispositivo nel suo insieme a meno che il software non sia destinato specificatamente a sostituire una parte/componente di un dispositivo e ne modifica sostanzialmente le caratteristiche di sicurezza o prestazione o la destinazione d'uso.

Nel secondo caso il software deve essere sottoposto ad un adeguato processo di regolamentazione che prevede in particolare la classificazione, la valutazione clinica, la scelta di un'adeguata procedura per la valutazione della conformità e l'assegnazione dell'UDI.

3.2.1 Classificazione del software

La classificazione dei software è effettuata conformemente alle regole di applicazione e alle regole di classificazione elencate nell'*allegato VIII* del regolamento (UE) 2017/745. I software sono quindi suddivisi nelle classi I, IIa, IIb e III in funzione delle destinazioni d'uso previste e dei rischi che comportano.

Tutte le regole di applicazione dell'*allegato VIII* devono essere considerate, ma quelle di maggiore interesse per l'identificazione della corretta classe di rischio di un software sono:

3.3 Il software destinato a far funzionare un dispositivo o a influenzarne l'uso rientra nella stessa classe del dispositivo. Se il software non è connesso con nessun altro dispositivo, è classificato separatamente.

3.5 Se diverse regole o, nell'ambito della stessa regola, più sottoregole si applicano allo stesso dispositivo in base alla sua destinazione d'uso, si applicano la regola e sottoregola più rigorose che comportano la classificazione più elevata.

3.7 Si ritiene che un dispositivo consenta una diagnosi diretta quando fornisce esso stesso la diagnosi della malattia o della condizione clinica in questione o quando fornisce informazioni decisive per la diagnosi.

Dalle regole di applicazione emerge che se un software guida o influenza un altro dispositivo medico e ha anche uno scopo di per sé, esso deve essere classificato in base alla sua destinazione d'uso ma la classe di rischio non può essere inferiore della classe di rischio del dispositivo guidato o influenzato.

Per ciò che concerne invece le regole di classificazione si considerano in primo luogo quelle riferite ai dispositivi medici attivi in quanto in base all'*articolo 2(4)*²⁷ del regolamento (UE) 2017/745, il software è considerato rientrante in tale categoria di dispositivi. Le suddette regole applicabili ai software sono riportate di seguito fornendo anche degli esempi di software a cui possono essere applicate. Nonostante ciò, si consideri che la classificazione finale dei software presi come esempio potrebbe essere diversa nel caso in cui allo stesso software risultassero applicabili anche altre regole, in accordo con la regola di implementazione 3.5.

- Regola 9:

[...]

Tutti i dispositivi attivi destinati a controllare o a monitorare le prestazioni di dispositivi attivi terapeutici²⁸ appartenenti alla classe IIb, o destinati a influenzare direttamente le prestazioni di tali dispositivi, rientrano nella classe IIb.

Tutti i dispositivi attivi destinati a emettere radiazioni ionizzanti a scopo terapeutico, compresi i dispositivi che li controllano o li monitorano, o che ne influenzano direttamente la prestazione, rientrano nella classe IIb.

Tutti i dispositivi attivi destinati a controllare, monitorare o a influenzare direttamente le prestazioni dei dispositivi impiantabili attivi rientrano nella classe III.

Esempio: il software facente parte di un sistema di ventilazione respiratoria ambulatoriale destinato ad un uso a lungo termine (e.g. a casa) che segnala all'operatore qualsiasi disconnessione o deviazione dal volume respiratorio programmato deve essere classificato nella classe IIb.

- Regola 10:

I dispositivi attivi destinati alla diagnosi e al monitoraggio²⁹ rientrano nella classe IIa se [...] sono destinati a consentire una diagnosi diretta o un monitoraggio dei processi fisiologici vitali, a meno che siano

²⁷ «dispositivo attivo»: qualsiasi dispositivo il cui funzionamento dipende da una fonte di energia diversa da quella generata dal corpo umano per tale scopo o dalla gravità e che agisce modificando la densità di tale energia o convertendola. I dispositivi destinati a trasmettere, senza modifiche di rilievo, l'energia, le sostanze o altri elementi tra un dispositivo attivo e il paziente non sono considerati dispositivi attivi. Anche il software è considerato un dispositivo attivo [1].

²⁸ «Dispositivo attivo terapeutico»: qualsiasi dispositivo attivo utilizzato da solo o in combinazione con altri dispositivi, destinato a sostenere, modificare, sostituire o ripristinare le funzioni o le strutture biologiche nel contesto di un trattamento o per alleviare una malattia, una ferita o una disabilità [1].

²⁹ «Dispositivo attivo destinato alla diagnosi e al controllo»: qualsiasi dispositivo attivo utilizzato da solo o in combinazione con altri dispositivi, destinato a fornire informazioni riguardanti l'individuazione, la diagnosi, il controllo o il trattamento di stati fisiologici, stati di salute, malattie o malformazioni congenite [1].

specificamente destinati a monitorare i parametri fisiologici vitali e la natura delle variazioni di detti parametri è tale da poter creare un pericolo immediato per il paziente, per esempio le variazioni delle funzioni cardiache, della respirazione o dell'attività del sistema nervoso centrale, ovvero siano destinati a effettuare diagnosi in situazioni cliniche in cui il paziente si trovi in pericolo immediato, nel qual caso rientrano nella classe IIb.

I dispositivi attivi destinati a emettere radiazioni ionizzanti e alla radiologia diagnostica o terapeutica, compresi i dispositivi della radiologia interventistica e i dispositivi che li controllano o che influenzano direttamente la loro prestazione, rientrano nella classe IIb.

Esempio: i dispositivi attivi, quali i termometri e gli stetoscopi elettronici, che comprendono un software destinato alla diagnosi diretta, possono essere classificati nella classe IIa poiché la temperatura corporea e la frequenza cardiaca sono considerate informazioni decisive ai fini della diagnosi (regola di implementazione 3.7), qualora la natura delle variazioni di tali parametri non può provocare un pericolo immediato per il paziente.

- **Regola 11:**

Il software destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici rientra nella classe IIa, a meno che tali decisioni abbiano effetti tali da poter causare:

— il decesso o un deterioramento irreversibile delle condizioni di salute di una persona, nel qual caso rientra nella classe III, o

— un grave deterioramento delle condizioni di salute di una persona o un intervento chirurgico, nel qual caso rientra nella classe IIb.

Il software destinato a monitorare i processi fisiologici rientra nella classe IIa, a meno che sia destinato a monitorare i parametri fisiologici vitali, ove la natura delle variazioni di detti parametri sia tale da poter creare un pericolo immediato per il paziente, nel qual caso rientra nella classe IIb.

Tutti gli altri software rientrano nella classe I.

Esempio 1: un SwDM destinato ad eseguire la diagnosi mediante analisi delle immagini per decidere il trattamento in pazienti con ictus acuto deve essere classificato nella classe III ai sensi del primo paragrafo.

Esempio 2: Un'applicazione mobile destinata ad analizzare il battito cardiaco di un utente, rilevare anomalie e di conseguenza informare un medico dovrebbe essere classificato come classe IIb per il primo paragrafo se le informazioni fornite dal software sono utilizzate per guidare il medico nella diagnosi.

Esempio 3: i SwDM destinati ad essere utilizzati per la sorveglianza continua dei processi fisiologici vitali in anestesia, terapia intensiva o in emergenza devono essere classificati nella classe IIb ai sensi del secondo paragrafo. Al contrario, i SwDM destinati a monitorare i processi fisiologici che non sono considerati vitali, e quelli destinati ad essere utilizzati per ottenere letture di segnali fisiologici vitali nei controlli di routine, compreso il monitoraggio a domicilio, dovrebbero essere classificati nella classe IIa ai sensi dello stesso paragrafo.

- Regola 13:

Tutti gli altri dispositivi attivi rientrano nella classe I.

Esempio: SwDM destinato a sostenere il concepimento calcolando lo stato di fertilità dell'utente sulla base di un algoritmo statistico convalidato. Tale software prevede che l'utente immetta i dati sul suo stato di salute, quali la temperatura corporea basale e i giorni mestruali per monitorare e prevedere l'ovulazione.

Le regole 9 e 10 sono applicabili ai software destinati a controllare o monitorare determinati dispositivi attivi. Si noti che in accordo con la regola di applicazione 3.3 tali software rientrano nella stessa classe del dispositivo azionato o influenzato. Si specifica che le sezioni non trascritte delle suddette regole non sono riferibili ai dispositivi medici software.

La regola 10 è altresì applicabile ai software destinati a fornire una diagnosi diretta (vedi regola di applicazione 3.7) o a monitorare parametri fisiologici vitali, classificandoli nella classe IIa o IIb sulla base della situazione clinica in cui si trova il paziente.

La regola 11 è quella che merita l'approfondimento maggiore. In particolare, tale regola può essere suddivisa in tre sotto-regole [20]:

- I primi tre paragrafi riguardano il software destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici e terapeutici. Tale caratteristica è generalmente propria di qualunque software per cui tale sotto-regola è quasi sempre applicabile. Tale sotto-regola non comprende esplicitamente i software destinati a fornire essi stessi una diagnosi che non sia utilizzata a scopo terapeutico, considerati invece nella regola 10.
In base a tale sotto-regola i software sono suddivisi nelle classi IIa, IIb e III a seconda dell'impatto che può causare l'utilizzo di informazioni scorrette.
- Il quarto paragrafo riguarda i software destinati esclusivamente a monitorare i processi fisiologici. Nonostante ciò, come specificato nella guida *MDCG 2019-11*, un software destinato al monitoraggio che fornisce, come avviene in molte circostanze, informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici e terapeutici ricade nella prima sotto-regola.

Come la regola 10 questa seconda sotto-regola considera la situazione clinica del paziente per stabilire la classe di rischio del software, ma al contrario della regola 10 si applica ai software destinati al monitoraggio di un qualsiasi processo fisiologico e non solo di quelli vitali.

- L'ultimo paragrafo riguarda i software non considerati nei paragrafi precedenti, i quali vengono classificati nella classe I.

La regola 12, avendo come oggetto i dispositivi medici attivi destinati a somministrare/sottrarre all'organismo dei medicinali, non è applicabile ai dispositivi medici software e pertanto non è stata riportata.

Oltre alle regole di classificazione specifiche per i dispositivi attivi, anche alcune delle regole speciali sono applicabili. In particolare:

- Regola 15:

Tutti i dispositivi usati per la contraccezione o per la prevenzione della trasmissione di malattie sessualmente trasmesse rientrano nella classe IIb, a meno che siano dispositivi impiantabili o dispositivi invasivi a lungo termine, nel qual caso rientrano nella classe III.

Esempio: SwDM destinato ad evitare il concepimento sulla base di dati immessi dall'utente sul suo stato di salute, quali la temperatura corporea basale e i giorni mestruali.

- Regola 22:

I dispositivi attivi terapeutici che integrano o incorporano una funzione diagnostica che determina in modo significativo la gestione del paziente da parte del dispositivo, come i sistemi a ciclo chiuso o i defibrillatori automatici esterni, rientrano nella classe III.

Esempio: software che include una funzione diagnostica, sulla base della quale il software adatta il trattamento della depressione, è classificato nella classe III per tale regola.

La regola 15 si applica ai software utilizzati a scopo contraccettivo e destinati alla prevenzione di malattie sessualmente trasmissibili, classificandoli in classe IIb. Essi infatti non sono né dispositivi impiantabili né invasivi, per cui utilizzando questa regola non rientrano nella classe III.

La regola 22 fa riferimento ai dispositivi attivi terapeutici (vedi nota 28, pagina 72) assegnando la classe III ai software che adattano la terapia sulla base di feedback diagnostici. Essa non si riferisce ai software destinati esclusivamente a scopi diagnostici, che quindi sono classificati utilizzando le regole elencate precedentemente.

Sulla base delle regole di applicazione e di classificazione citate è proposto un flowchart (Figura 3.2) per facilitare l'identificazione della classe di rischio di un dispositivo

medico software. I vari step decisionali sono stati identificati in modo tale che i software che hanno più destinazioni d'uso e per i quali sarebbe quindi possibile applicare più regole di classificazione siano associati alla classe di rischio più alta, in accordo con la regola di applicazione 3.5.

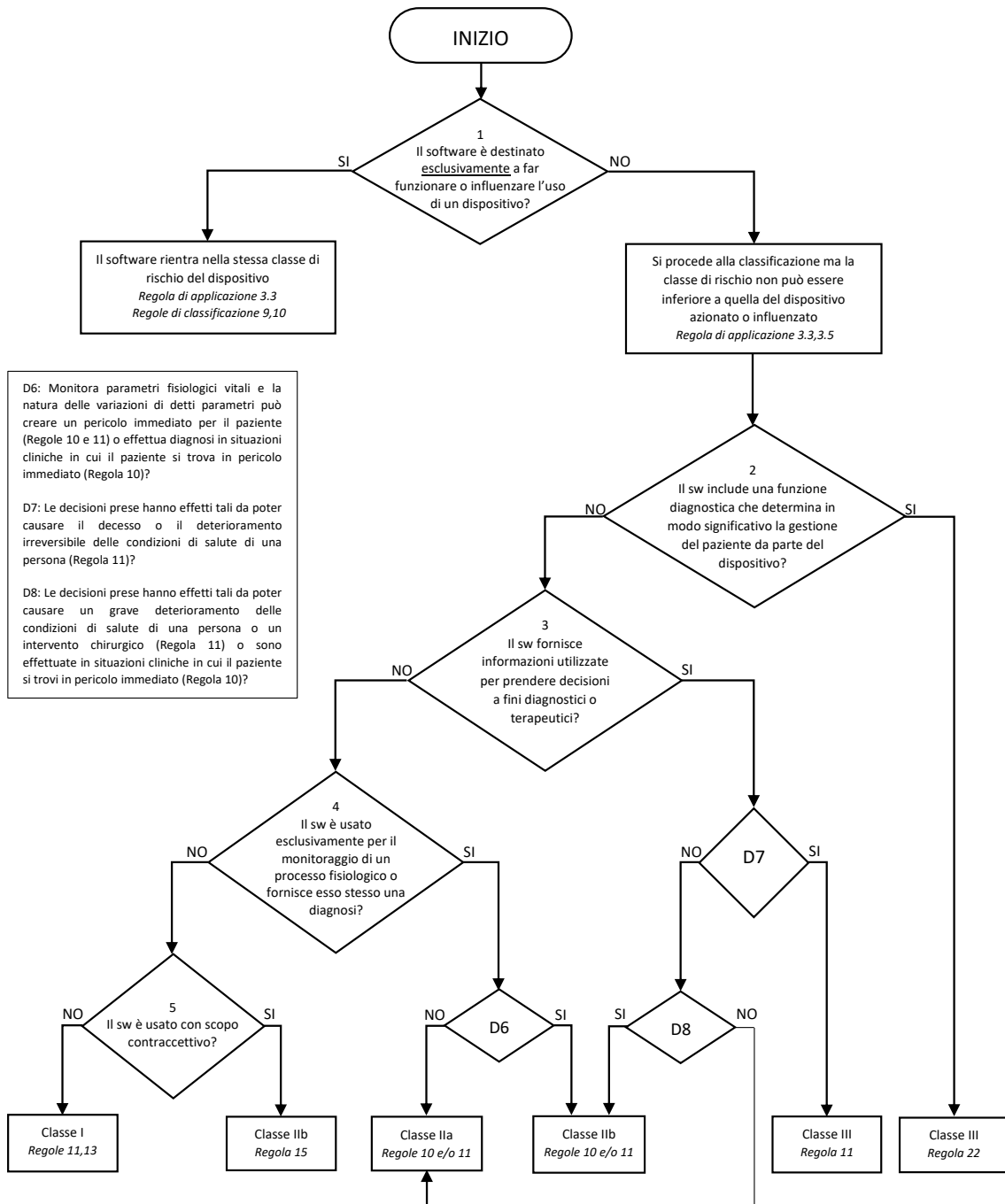


Figura 3.2 - Flowchart di classificazione

3.2.2 Valutazione della conformità e immissione sul mercato

Nel paragrafo 1.6 sono state identificate in generale le procedure da utilizzare per la valutazione della conformità di un dispositivo medico in base alla sua classe di rischio. Si procede ora all'identificazione tra esse di quelle effettivamente applicabili nel caso in cui il dispositivo medico in questione sia un software.

Il livello di complessità di un software è tale che test compiuti esclusivamente sul prodotto finale non sono sufficienti ad individuare errori sistematici. Essendo tali test compiuti nell'ambito della procedura che prevede la verifica della conformità basata sulla verifica del prodotto (allegato XI, parte B o punto 18), la suddetta procedura non è utilizzabile per la valutazione della conformità di un software.

Le altre procedure prevedono l'installazione di un sistema completo di gestione di qualità o al minimo un sistema di qualità per la produzione, per cui possono essere utilizzate per la valutazione della conformità di un software.

Nella tabella in fondo alla pagina sono riassunte le procedure per la valutazione di conformità adottabili per ciascuna classe di rischio. Le stesse informazioni sono contenute nella Figura 3.3, in cui per ognuna delle cinque possibili procedure è indicata la o le classi di rischio dei dispositivi per cui è applicabile. Fondamentale è che ogni valutazione della conformità è preceduta dalla stesura della documentazione tecnica di cui agli allegati II e III e seguita dalla redazione della dichiarazione di conformità in accordo con l'allegato IV, oltre che dalla marcatura del dispositivo con il marchio CE di cui allegato V.

Come già specificato nel paragrafo 1.5, l'intervento dell'organismo notificato nella valutazione della conformità di dispositivi di misura di classe I è limitato al controllo della conformità dei dispositivi ai requisiti metrologici; inoltre, la valutazione dei dispositivi di classe III prevede che l'organismo notificato tenga conto del parere scientifico del gruppo di esperti indipendenti sulla relazione di valutazione della valutazione clinica.

Classe	Procedura
Classe I	<ul style="list-style-type: none"> • Allegati II e III
Classe I di misura	<ul style="list-style-type: none"> • Allegato IX capi I e III oppure • Allegato XI, parte A
Classe IIa	<ul style="list-style-type: none"> • Allegato IX capi I e III + Allegato IX, punto 4 oppure • Allegati II e III + Allegato XI, punto 10
Classe IIb	<ul style="list-style-type: none"> • Allegato IX, capi I e III + Allegato IX, punto 4 oppure • Allegato X + Allegato XI, parte A
classe III	<ul style="list-style-type: none"> • Allegato IX oppure • Allegato X + Allegato XI, parte A

Tabella 3.2 - Procedure di valutazione della conformità per un software medicale

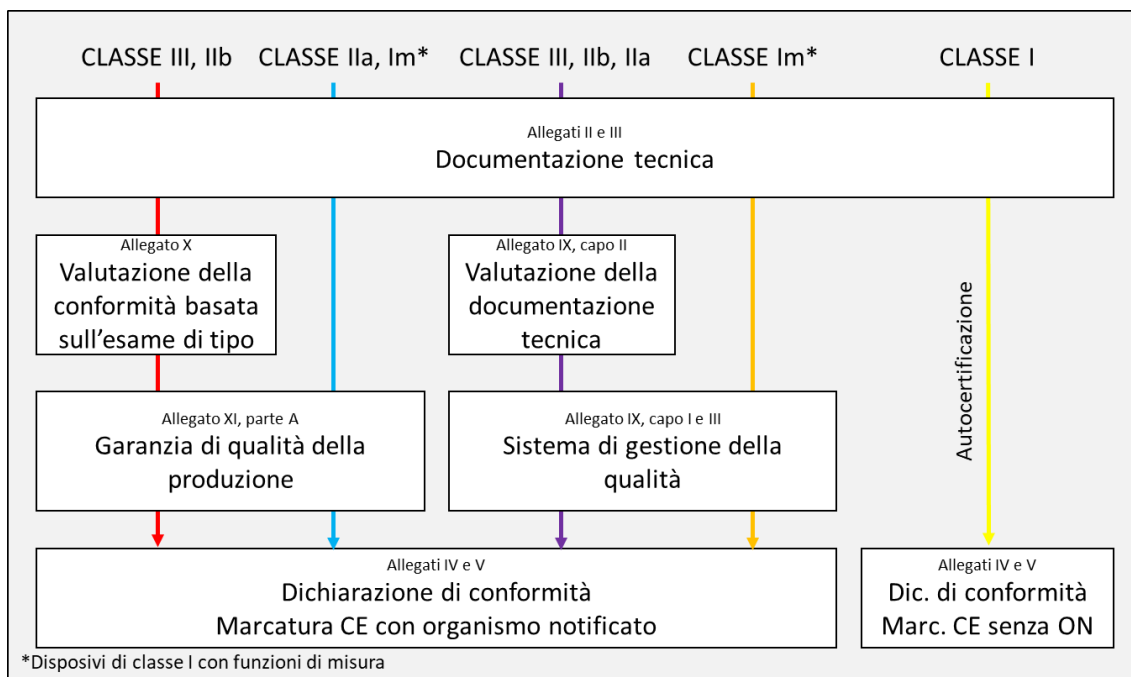


Figura 3.3 - Procedure di valutazione della conformità per un software medicale

3.2.3 Requisiti generali di sicurezza e prestazione

Al fine di poter apporre la marcatura CE di fondamentale importanza è la corretta identificazione dei requisiti generali di sicurezza e prestazione che devono essere soddisfatti per assicurare la conformità del proprio software al Regolamento.

I suddetti requisiti prescrivono che il software debba garantire prestazioni in linea con la destinazione d'uso, essere sicuro, efficace e conforme allo stato dell'arte, oltre che compatibile e interoperabile con i dispositivi con cui viene utilizzato. Il software deve inoltre essere sviluppato e fabbricato tenendo conto dei principi del ciclo di vita dello sviluppo, della gestione del rischio, della verifica e della convalida.

Aspetto fondamentale è la necessità di implementare un sistema di gestione del rischio che abbia lo scopo di minimizzare i rischi noti e prevedibili che si verificano durante l'uso previsto e durante l'uso scorretto. In particolare, bisogna porre attenzione ai rischi associati alle caratteristiche ergonomiche del software, così come considerare la capacità, istruzione, esperienza e condizione medica dei diversi utilizzatori, oltre che valutare le informazioni derivanti dalla sorveglianza post-commercializzazione.

Lo stesso sistema di gestione del rischio deve considerare gli aspetti legati alla cybersicurezza allo scopo di garantire la confidenzialità delle informazioni a riposo, in uso e in movimento, l'autenticità e l'accuratezza dei dati e la disponibilità dei sistemi connessi e di ridurre i rischi legati alla possibile interazione negativa tra il software con l'ambiente tecnologico in cui opera ed interagisce.

Gli aspetti legati alla cybersicurezza devono essere valutati durante tutto il processo di vita del software dalla progettazione alle attività di post-commercializzazione, tenendo anche in considerazione l'ambiente tecnologico in cui il software opera. I fabbricanti devono infatti indicare i requisiti minimi in materia di hardware, caratteristiche delle reti

informatiche e misure di sicurezza informatica, compresa la protezione contro l'accesso non autorizzato, necessari per far funzionare il software come previsto.

In ultimo, i requisiti prescrivono che i fabbricanti devono fornire tutte le informazioni necessarie a identificare il dispositivo e tutte quelle in materia di sicurezza e prestazione pertinenti per gli utilizzatori, e.g. le precauzioni da adottare, le contro-indicazioni, effetti collaterali, i rischi residui e le avvertenze.

In tabella sono riportati i numeri degli articoli dell'allegato I del regolamento (UE) 2017/745 corrispondenti ai requisiti che potrebbero dover essere soddisfatti a seconda del software che si sta progettando. Per la loro lettura dettagliata si rimanda direttamente al Regolamento o al paragrafo successivo dedicato alle norme armonizzate da utilizzare per il loro soddisfacimento.

Requisiti generali	
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	
Requisiti relativi alla progettazione e alla fabbricazione	
Fabbricazione di dispositivi e interazione con il loro ambiente	14.1, 14.2(b), 14.2(d), 14.2(f), 14.2(g), 14.4, 14.5, 14.6, 14.7
Dispositivi con funzione diagnostica e di misura	15
Sistemi elettronici programmabili – dispositivi contenenti sistemi elettronici programmabili e software che costituiscono dispositivi a sé stanti	17
Dispositivi attivi e dispositivi ad essi collegati	18.1, 18.4, 18.8
Protezione contro i rischi presentati da dispositivi medici che il fabbricante ha destinato ad utilizzatori profani	22
Requisiti riguardanti le informazioni fornite con il dispositivo	
Etichette ed istruzioni per l'uso	23

Tabella 3.3 - Requisiti di sicurezza e prestazione per un dispositivo medico software

3.2.4 Utilizzo delle norme armonizzate per il soddisfacimento dei requisiti generali di sicurezza e prestazione

Nella tabella di seguito sono riportati tutti i requisiti generali di sicurezza e prestazione applicabili ai software medici indicati nella Tabella 3.3. Inoltre, per ognuno di essi sono eventualmente specificati gli articoli fondamentali delle norme analizzate nel capitolo

precedente che possono essere utilizzati per il totale o parziale soddisfacimento del requisito e la linea guida che si riferisce agli aspetti coperti dallo stesso.

Requisiti generali di sicurezza e prestazione Allegato I, regolamento (UE) 2017/745	Normativa tecnica e/o linea guida
<p>1: I dispositivi forniscono le prestazioni previste dal loro fabbricante e sono progettati e fabbricati in modo che, in normali condizioni d'uso, siano adatti alla loro destinazione d'uso. Essi sono sicuri ed efficaci e non compromettono lo stato clinico o la sicurezza dei pazienti, né la sicurezza e la salute degli utilizzatori ed eventualmente di altre persone, fermo restando che gli eventuali rischi associabili al loro utilizzo sono accettabili, considerati i benefici apportati al paziente, e compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza, tenendo conto dello stato dell'arte generalmente riconosciuto.</p>	<p>EN 82304-1:2017 art. 4,6</p> <p>EN 62304:2006+A1:2015 art. 5,6,7</p>
<p>2: Il requisito previsto nel presente allegato di ridurre i rischi per quanto possibile indica la riduzione dei rischi per quanto possibile senza compromettere il rapporto benefici-rischi.</p>	<p>EN 62304:2006+A1:2015 art. 4</p>
<p>3: I fabbricanti stabiliscono, implementano, documentano e mantengono un sistema di gestione del rischio. La gestione del rischio è intesa come un processo iterativo continuo durante l'intero ciclo di vita di un dispositivo che richiede un costante e sistematico aggiornamento. Nella gestione del rischio i fabbricanti devono: a) stabilire e documentare un piano di gestione del rischio per ciascun dispositivo; b) individuare e analizzare i pericoli noti e prevedibili associati a ciascun dispositivo; c) stimare e valutare i rischi associati e che si verificano durante l'uso previsto e durante l'uso scorretto ragionevolmente prevedibile; d) eliminare o controllare i rischi di cui alla lettera c) conformemente ai requisiti del punto 4; e) valutare l'impatto delle informazioni provenienti dalla fase di produzione e, in particolare, dal sistema di sorveglianza post-commercializzazione, relative ai pericoli e alla loro frequenza, alle stime dei relativi rischi, nonché al rischio complessivo, al rapporto benefici-rischi e all'accettabilità del rischio; e f) in base alla valutazione dell'impatto delle informazioni di cui alla lettera e), se necessario modificare le misure di controllo in linea con i requisiti di cui al punto 4.</p>	<p>EN 62304:2006+A1:2015 art. 5,6</p> <p>EN 62366-1:2015 art. 4</p>
<p>4: Le misure di controllo del rischio adottate dai fabbricanti per la progettazione e la fabbricazione dei dispositivi si attengono a principi di rispetto della sicurezza, tenendo conto dello stato dell'arte generalmente riconosciuto. Per ridurre i rischi i fabbricanti li gestiscono in modo che il rischio residuo associato a ciascun pericolo, così come il rischio residuo globale, sia considerato accettabile. Nello scegliere le soluzioni più appropriate, i fabbricanti, in ordine di priorità: a) eliminano o riducono i rischi per quanto possibile attraverso la sicurezza nella progettazione e nella fabbricazione; b) se del caso, adottano le opportune misure di protezione, compresi i segnali di allarme se necessario, in relazione ai rischi che non possono essere eliminati; e c) forniscono informazioni di sicurezza (avvertenze/precauzioni/controindicazioni) e, se del caso, una formazione agli utilizzatori. I fabbricanti informano gli utilizzatori circa i rischi residui.</p>	<p>EN 62304:2006+A1:2015 art. 4,5,7</p>
<p>5: Per eliminare o ridurre i rischi connessi agli errori d'uso i fabbricanti devono: a) ridurre, per quanto possibile, i rischi connessi alle caratteristiche ergonomiche del dispositivo e all'ambiente in cui è previsto che quest'ultimo sia usato (progettazione per la sicurezza del paziente); e b) considerare il livello di conoscenza tecnica, esperienza,</p>	<p>EN 62366-1:2015 art. 5</p>

istruzione, formazione e ambiente d'uso, e, ove possibile, le condizioni mediche e fisiche degli utilizzatori previsti (progettazione per utilizzatori profani, professionali, disabili o altri).	
6: Le caratteristiche e le prestazioni di un dispositivo non devono essere influenzate negativamente oltre il grado in cui risultino compromesse la salute o la sicurezza di pazienti, utilizzatori e, se del caso, di altre persone durante la vita del dispositivo indicato dal fabbricante, quando il dispositivo è sottoposto alle sollecitazioni che possono verificarsi in normali condizioni d'uso nonché a una corretta manutenzione, secondo le istruzioni del fabbricante.	EN 62304:2006+A1:2015 art. 5,6
7: I dispositivi sono progettati, fabbricati e imballati in modo che le loro caratteristiche e le loro prestazioni, durante l'utilizzo previsto, non vengano alterate durante il trasporto e la conservazione, ad esempio, mediante fluttuazioni della temperatura e del grado di umidità, ove si tenga conto delle istruzioni e delle informazioni fornite dal fabbricante.	EN 62304:2006+A1:2015 art. 5
8: Tutti i rischi noti e prevedibili e gli eventuali effetti collaterali non desiderati sono ridotti al minimo e risultano accettabili rispetto ai benefici valutati per il paziente e/o l'utilizzatore, derivanti dalle prestazioni del dispositivo in normali condizioni d'uso.	EN 62304:2006+A1:2015 art. 7 EN 62366-1:2015 art. 4
9: Per i dispositivi di cui all'allegato XVI, i requisiti generali di sicurezza di cui ai punti 1 e 8 vanno intesi nel senso che il dispositivo, se utilizzato alle condizioni e per i fini previsti, non presenta alcun rischio o un rischio non superiore a quello massimo accettabile connesso all'uso del prodotto, che è coerente con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza delle persone.	
14.1: Se un dispositivo è destinato a essere utilizzato insieme ad altri dispositivi o attrezzature, l'insieme risultante, compreso il sistema di raccordo, è sicuro e non compromette le prestazioni previste dei singoli dispositivi. Ogni eventuale limitazione di utilizzo applicabile a tali insiemi figura sull'etichetta e/o nelle istruzioni per l'uso. I raccordi che devono essere manipolati dall'utilizzatore, quali i sistemi di trasferimento di fluidi o gas e di accoppiamento elettrico o meccanico, sono progettati e fabbricati in modo tale da ridurre al minimo tutti i possibili rischi, quale un'errata connessione.	EN 62304:2006+A1:2015 art. 5 MDCG 2019-16
14.2: I dispositivi sono progettati e fabbricati in modo tale da eliminare o ridurre per quanto possibile: b) i rischi ragionevolmente prevedibili connessi a influenze esterne o a condizioni ambientali, quali campi magnetici, effetti elettrici ed elettromagnetici esterni, scariche elettrostatiche, radiazioni collegate a procedure diagnostiche o terapeutiche, pressione, umidità, temperatura, variazioni di pressione e di accelerazione o interferenze del segnale radio; d) i rischi associati alla possibile interazione negativa tra il software e l'ambiente tecnologico («ambiente IT») in cui opera e interagisce; f) i rischi d'interferenza reciproca connessi con la presenza simultanea di altri dispositivi normalmente utilizzati per le indagini o per i trattamenti somministrati; g) i rischi che possono derivare, laddove la manutenzione o la calibrazione non siano possibili (come nei dispositivi impiantabili), dall'invecchiamento dei materiali utilizzati o dal deterioramento della precisione di un meccanismo di misura o di controllo.	EN 62304:2006+A1:2015 MDCG 2019-16
14.4: I dispositivi sono progettati e fabbricati in modo tale che la calibrazione, la taratura e la manutenzione possano essere effettuate in condizioni di sicurezza e in modo efficace.	EN 62304:2006+A1:2015 art. 5

14.5: I dispositivi destinati a essere utilizzati insieme ad altri dispositivi o prodotti sono progettati e fabbricati in modo tale che l'interoperabilità e la compatibilità siano affidabili e sicure.	EN 13606:2019
14.6: Ogni scala di misura, di controllo o di indicazione è progettata e fabbricata sulla base di principi ergonomici tenendo conto della destinazione d'uso, degli utilizzatori previsti e delle condizioni ambientali in cui i dispositivi sono destinati a essere utilizzati.	EN 62366-1:2015
14.7: I dispositivi sono progettati e fabbricati in modo tale da favorirne l'eliminazione sicura e l'eliminazione sicura delle relative sostanze di scarto da parte di utilizzatori, pazienti o altre persone. A tal fine, i fabbricanti individuano e verificano procedure e misure grazie alle quali i loro dispositivi possano essere eliminati in modo sicuro dopo l'uso. Tali procedure sono descritte nelle istruzioni per l'uso.	EN 82304-1:2017 art. 8
15.1: I dispositivi diagnostici e i dispositivi con funzione di misura sono progettati e fabbricati in modo tale da fornire accuratezza, precisione e stabilità adeguate alla loro destinazione d'uso, sulla base di metodi scientifici e tecnici idonei. Le tolleranze sono specificate dal fabbricante.	
15.2: Le misurazioni effettuate dai dispositivi con funzione di misura sono espresse in unità legali conformi alle disposizioni della direttiva 80/181/CEE del Consiglio (1).	
17.1: I dispositivi contenenti sistemi elettronici programmabili, compresi i software, o i software che costituiscono dispositivi a sé stanti, sono progettati in modo tale da garantire la riproducibilità, l'affidabilità e le prestazioni in linea con la destinazione d'uso per essi prevista. In caso di condizione di primo guasto sono previsti mezzi adeguati per eliminare o ridurre, per quanto possibile, i rischi che ne derivano o il peggioramento delle prestazioni.	EN 82304-1:2017 art. 4,5
17.2: Per i dispositivi contenenti un software o per i software che costituiscono dispositivi a sé stanti, il software è sviluppato e fabbricato conformemente allo stato dell'arte, tenendo conto dei principi del ciclo di vita dello sviluppo, della gestione del rischio, compresa la sicurezza delle informazioni, della verifica e della convalida.	EN 62304:2006+A1:2015 art. 5,6,9 EN 82304-1:2017 art. 6 MDCG 2019-16
17.3: I software di cui al presente punto destinati a essere usati in combinazione con piattaforme di calcolo mobili sono progettati e fabbricati tenendo conto delle peculiarità della piattaforma mobile (ad esempio dimensioni e grado di contrasto dello schermo) e di fattori esterni connessi al loro uso (variazioni ambientali relative al livello di luce o di rumore).	EN 82304-1:2017 art. 4,5
17.4: I fabbricanti indicano requisiti minimi in materia di hardware, caratteristiche delle reti informatiche e misure di sicurezza informatica, compresa la protezione contro l'accesso non autorizzato, necessari per far funzionare il software come previsto.	MDCG 2019-16
18.1: Per i dispositivi non impiantabili attivi, in caso di condizione di primo guasto sono previsti mezzi adeguati per eliminare o ridurre, per quanto possibile, i rischi che ne derivano.	EN 62304:2006+A1:2015 art. 7
18.4: I dispositivi destinati a monitorare uno o più parametri clinici di un paziente sono dotati di opportuni sistemi di allarme che segnalano all'utilizzatore eventuali situazioni che possono comportare la morte o un grave peggioramento dello stato di salute del paziente.	EN 62304:2006+A1:2015 art. 5
18.8: I dispositivi sono progettati e fabbricati in modo tale da proteggerli, per quanto possibile, da accessi non autorizzati che potrebbero impedire loro di funzionare come previsto.	MDCG 2019-16
22.1: I dispositivi destinati a utilizzatori profani sono progettati e fabbricati in modo tale da essere funzionali rispetto alla loro	EN 82304-1:2017 art. 4,5,7

destinazione d'uso, tenuto conto delle capacità e dei mezzi a disposizione di tali utilizzatori profani e degli effetti derivanti da variabilità tecniche e ambientali che si possono ragionevolmente prevedere. Le informazioni e le istruzioni fornite dal fabbricante sono agevolmente comprese e messe in pratica da utilizzatori profani.	
22.2: I dispositivi destinati a utilizzatori profani sono progettati e fabbricati in modo tale da: — permettere agli utilizzatori previsti di usarli in modo sicuro e preciso in tutte le fasi, se necessario dopo aver ricevuto formazione e/o informazioni appropriate, — ridurre, per quanto possibile e appropriato, i rischi derivanti da lesioni e punture involontarie, come ad esempio ferite provocate da aghi, e — ridurre per quanto possibile il rischio che gli utilizzatori previsti commettano errori nella manipolazione e nell'interpretazione dei risultati.	EN 62366-1:2015 art. 5
22.3: I dispositivi destinati a utilizzatori profani includono, ove appropriato, una procedura che consenta a tali utilizzatori profani: — di verificare che, al momento dell'uso, il dispositivo assicuri le prestazioni previste dal fabbricante, e — se del caso, di essere avvisati se il dispositivo non fornisce un risultato valido.	
23: Informazioni fornite dal fabbricante	EN 82304-1:2017 art. 7 MDCG 2019-16

3.2.5 Attribuzione e apposizione dell'UDI

L'attribuzione e l'apposizione dell'UDI ad un software medico deve essere effettuata conformemente all'articolo 6.5 dell'*allegato VI* del regolamento (UE) 2017/745. Tale articolo recita:

6.5.1. (Criteri di attribuzione dell'UDI). L'UDI è attribuito al livello di sistema del software. Sono soggetti a questo requisito solo i software disponibili separatamente in commercio e quelli che costituiscono dispositivi a sé stanti. L'identificazione del software è considerata il meccanismo di controllo di fabbricazione e figura nell'UDI-PI.

6.5.2. È necessario un nuovo UDI-DI ogniqualvolta intervenga una modifica che muti: a) le prestazioni originali, b) la sicurezza o l'uso previsto del software, c) l'interpretazione dei dati. Tali modifiche comprendono algoritmi nuovi o modificati, strutture di basi di dati, la piattaforma operativa, l'architettura o nuove interfacce utente o nuovi canali per l'interoperabilità.

6.5.3. Le revisioni del software di modesta entità richiedono un nuovo UDI-PI e non un nuovo UDI-DI. Le revisioni del software di modesta entità sono in genere associate a correzioni di bug, miglioramenti dell'usabilità che non siano a fini di sicurezza, patch di sicurezza o all'efficienza operativa. Le revisioni del software di minore entità sono identificate mediante una modalità di identificazione specifica del fabbricante.

6.5.4. Criteri di apposizione dell'UDI per il software

a) Quando il software è fornito su supporto fisico, ad esempio CD o DVD, ogni livello di confezionamento reca l'UDI completo in formato HRI e in formato AIDC. L'UDI che è applicato al supporto fisico contenente il

software e alle relative confezioni è identico all'UDI attribuito al livello di sistema del software;

b) l'UDI è fornito su una schermata facilmente leggibile dall'utente in un formato di testo normale di agevole lettura, ad esempio in un file di «informazioni sul prodotto» o nella schermata iniziale;

c) il software privo di interfaccia utente, quale il middleware per la conversione delle immagini, è in grado di fornire l'UDI attraverso un'interfaccia per programmi applicativi (API);

d) solo la parte dell'UDI leggibile dall'uomo deve apparire obbligatoriamente nelle visualizzazioni elettroniche del software. L'UDI in formato AIDC non è necessario nelle visualizzazioni elettroniche, ad esempio il menu di informazioni sul dispositivo, la schermata di caricamento, ecc.;

e) il formato HRI dell'UDI per il software comprende gli identificativi dell'applicazione (AI) della norma utilizzata dagli organismi di rilascio, in modo da aiutare l'utilizzatore a identificare l'UDI e determinare la norma che è stata utilizzata per creare l'UDI stesso.

3.3 Il fascicolo tecnico

Alla luce dell'MDR, il fascicolo tecnico di un software qualificato come dispositivo medico a sé stante deve contenere una gran quantità di informazioni per dimostrare la conformità del dispositivo ai requisiti di sicurezza e prestazione applicabili. Di seguito si propone un possibile indice del suddetto fascicolo tecnico sulla base di quanto definito nella tesi magistrale di Virginia Gioia "Metodologia di sviluppo di un software medicale basata sul suo ciclo di vita e conforme alle normative vigenti", delle informazioni contenute nelle norme armonizzate specificate nel paragrafo precedente e soprattutto alla luce degli Allegati II e III del Regolamento.

INDICE

- 1 Generalità sull'azienda produttrice
 - nome, denominazione commerciale registrata o marchio registrato e, se già rilasciato, numero di registrazione unico del fabbricante
 - nome, denominazione commerciale registrata o marchio registrato e, se già rilasciato, numero di registrazione unico del mandatario
 - indirizzo della sede legale dove possono essere contattati e dove sono stabiliti il fabbricante e, se del caso, il mandatario
 - localizzazione dei siti delle attività
- 2 Glossario aziendale
- 3 Descrizione generale del software
 - 3.1 Descrizione generale
 - nome del prodotto o denominazione commerciale
 - UDI-DI di base
 - destinazione d'uso e motivazione della qualifica del software come dispositivo medico
 - utilizzatori previsti
 - condizione clinica da diagnosticare, trattare e/o monitorare

- gruppo di pazienti previsto nonché i criteri di selezione dei pazienti
 - principio di funzionamento
 - classe di rischio del dispositivo e giustificazione delle regole di classificazione applicate
 - indicazioni
 - controindicazioni
 - avvertenze
- 3.2 Varianti
- 3.3 Versioni precedenti
- 3.4 Software simili sul mercato
- 4 Conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione
- 4.1 Checklist dei requisiti generali di sicurezza e prestazione che si applicano o meno al dispositivo
- 4.2 Spiegazione del motivo di non applicabilità dei requisiti
- 4.3 Metodo/i utilizzati per dimostrare la conformità a ciascun requisito applicabile
- 4.4 Documenti che comprovano la conformità con i metodi applicati per dimostrare la conformità
- 5 Dichiarazione di conformità CE
- 6 Descrizione dettagliata del ciclo di vita del software
- 6.1 Analisi dei requisiti
- 6.1.1 Definizione requisiti d'uso
- 6.1.2 Verifica dei requisiti d'uso
- 6.1.3 Definizione dei requisiti del sistema
- 6.1.4 Verifica dei requisiti del sistema
- 6.1.5 Specifiche delle interfacce utente
- 6.2 Processo di progettazione
- 6.2.1 Piano di sviluppo
- 6.2.2 Definizione dei requisiti software
- 6.2.3 Progettazione dell'architettura
- 6.2.4 Progettazione delle unità
- 6.2.5 Progettazione interfacce
- 6.3 Processo di implementazione ed integrazione
- 6.3.1 Implementazione e verifica delle unità software
- 6.3.2 Classificazione di sicurezza delle unità software
- 6.3.3 Criteri di accettazione
- 6.3.4 Implementazione interfacce
- 6.3.5 Verifica di usabilità delle interfacce utente (valutazione formativa)
- 6.3.6 Integrazione delle unità software in componenti e verifica dell'integrazione
- 6.3.7 Integrazione delle componenti software e verifica del sistema
- 6.4 Validazione
- 6.4.1 Esecuzione della validazione
- 6.4.2 Valutazione sommativa delle interfacce utente
- 6.5 Installazione
- 6.6 Manutenzione
- 6.6.1 Analisi dei problemi e delle modifiche
- 6.6.2 Implementazione delle modifiche
- 6.6.3 Validazione

6.7	Smaltimento
7	Piano di gestione del rischio
7.1	Analisi delle componenti software
7.2	Misure di controllo del rischio
7.3	Verifica delle misure di controllo del rischio
7.4	Valutazione dei rischi residui
8	Relazione sulla valutazione clinica
8.1	Dettagli generali
8.2	Descrizione del dispositivo e sua applicazione prevista
8.3	Indicazioni su richieste terapeutiche e/o diagnostiche
8.4	Ambito della valutazione e scelta dei tipi di dati clinici
8.5	Sommario dei dati clinici e valutazione
8.6	Analisi dei dati
8.7	Risultato dell'analisi della letteratura
8.8	Conclusioni
9	Indagine clinica
10	Piano di sorveglianza post-commercializzazione
10.1	Processo adottato per raccogliere le informazioni
10.2	Metodi e processi per valutare i dati raccolti
10.3	Metodi e strumenti per valutare i reclami e le esperienze di mercato
10.4	Metodi e protocolli per gestire eventi oggetti di relazioni sulle tendenze
10.5	Metodi e protocolli per comunicare con le autorità competenti
10.6	procedure per individuare e avviare misure adeguate, comprese le azioni correttive
10.7	Strumenti per rintracciare e identificare i dispositivi per i quali sono necessarie azioni correttive
10.8	Piano PMCF (Post-Market Clinical Follow-up)
	- obiettivi
	- Procedure e metodi adottati
	- Motivazione dell'adeguatezza dei metodi e delle procedure
	- Valutazione dei dati clinici
	- Riferimenti alla relazione sulla valutazione clinica e alla gestione del rischio
	- Riferimento ad eventuali norme armonizzate o SC utilizzate
	- Calendario dettagliato e giustificato delle attività
11	Manuale d'uso
12	Etichetta
13	Sistema di qualità aziendale

3.4 Il ciclo di vita di un software medicale

Alla luce di quanto enunciato nei paragrafi e nei capitoli precedenti è facile dedurre che il ciclo di vita di un SwDM si compone di un gran numero di attività, le quali sono analizzate nel dettaglio nella tesi magistrale di Virginia Gioia *“Metodologia di sviluppo di un software medicale basata sul suo ciclo di vita e conforme alle normative vigenti”* (2014) tramite anche l'utilizzo di diversi workflow.

Tra i suddetti workflow, di particolare interesse risulta essere quello relativo al processo di sviluppo di un SwDM stand-alone, il quale si differenzia da quello relativo al

processo di sviluppo di un software componente od integrato in un dispositivo medico hardware per la presenza dell'attività di marcatura CE, dell'attività di impianto di un sistema di qualità aziendale e quella di registrazione sul sito del Ministero della Salute [21].

Il suddetto workflow relativo al processo di sviluppo di un SwDM stand-alone è riportato di seguito (Figura 3.4) apportandovi delle modifiche per tener conto delle novità introdotte sul piano legislativo e normativo. In particolare, il processo di gestione del rischio è posto in parallelo a tutte le fasi di sviluppo del software in accordo con quanto definito nella norma EN 62304:2006+A1:2015 ed inoltre è introdotta l'attività di definizione delle specifiche delle interfacce utente, quella di assegnazione UDI e l'attività di decommissioning ed eliminazione. In aggiunta, l'attività di registrazione dei dati nei sistemi elettronici è posta precedentemente al processo di marcatura CE in accordo con quando stabilito nell'MDR.

Un'ulteriore modifica riguarda l'indicazione (in grassetto) degli articoli delle normative e del Regolamento riferiti alla corrispondente attività o processo: i riferimenti alla DDM e alla norma EN 60601-1-6 (*Medical electrical equipment - Part 1-6: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral standard: Usability*) sono stati eliminati, mentre sono stati introdotti quelli relativi alle norme EN 82304-1:2017 ed EN 62366-1:2015. Inoltre, sono indicati gli articoli della norma EN 80001-5-1 tramite l'utilizzo di un asterisco per ricordare che la versione finale della suddetta norma non è ancora stata pubblicata. I riferimenti alla norma EN 14971 (*Dispositivi medici: Gestione e valutazione del rischio*), non sono stati invece riportati in quanto tale norma non è stata analizzata in questo elaborato, ma essi rimangono validi a meno di eventuali cambiamenti derivanti dall'aggiornamento del 2019 della norma stessa.

In corsivo sono invece indicati i capitoli del fascicolo tecnico, riportato nel paragrafo precedente, che contengono la documentazione che il fabbricante dovrebbe produrre in ogni attività o processo.

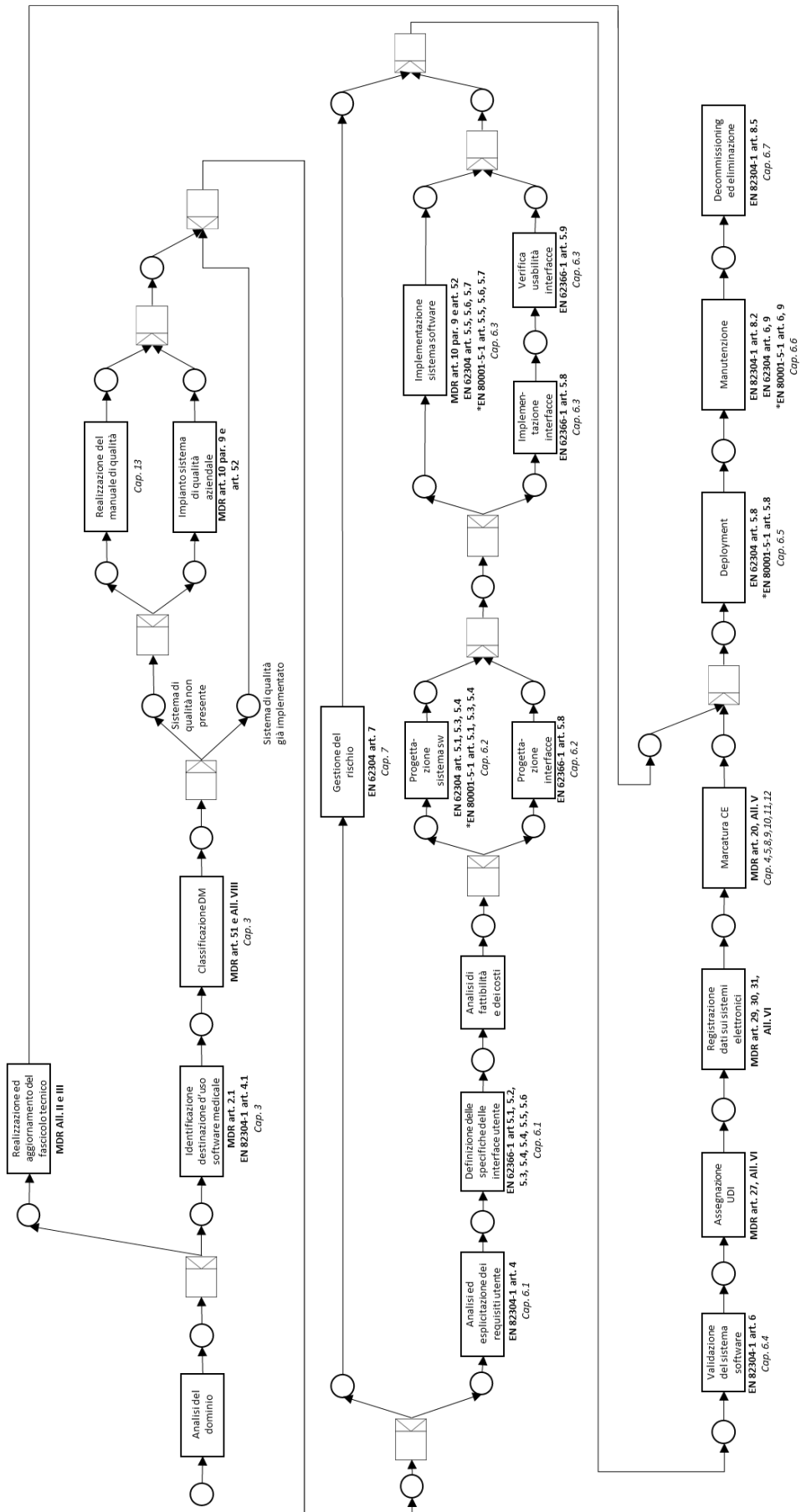


Figura 3.4 - Workflow del ciclo di vita di un dispositivo medico software stand-alone

LEGISLAZIONE AMERICANA

Al pari del capitolo 1, in cui è analizzata la legislazione vigente in Europa relativa ai dispositivi medici, in questo capitolo si delineano le principali prescrizioni in vigore negli Stati Uniti focalizzandosi sull'identificazione dei dispositivi medici, i controlli normativi da soddisfare per garantire la sicurezza e l'efficacia dei dispositivi e le diverse procedure da adottare a seconda della classe del dispositivo per ottenere l'approvazione alla commercializzazione.

Le leggi a cui verrà fatto riferimento sono le leggi federali contenute nel Code of Federal Regulations (US Code o U.S.C.). Questo raccoglie e codifica in 54 titoli tutte le leggi degli Stati Uniti ed è aggiornato dall'Office of the Law Revision Counsel della Camera dei Rappresentanti, il quale stabilisce le leggi da codificare, quelle da abrogare o da emendare [22].

Nel dettaglio, fondamentale è il capitolo 9 del titolo 21 del Codice, nel quale è codificato il Federal Food, Drug e Cosmetic Act (FFDCA, FDCA o FD&C Act), insieme di leggi approvate dal Congresso nel 1938 che regolano la sicurezza degli alimenti, farmaci e cosmetici. Pertanto, nell'allegato II di questa tesi è riportata una tabella di concordanza tra le sezioni dell'U.S.C. e il FD&C Act nel caso si volesse consultare direttamente quest'ultimo.

Il FD&C Act, insieme ai suoi emendamenti autorizza, tra le altre cose, l'FDA a valutare la sicurezza e l'efficacia dei dispositivi medici, vietare i prodotti che ritiene non sicuri, regolare i processi di fabbricazione ed emettere standard per l'etichettatura. Uno degli scopi principali dell'FDA è infatti quello di tutelare la salute pubblica facendo rispettare il Federal Food, Drug e Cosmetic Act tramite l'emanazione di regolamenti.

I suddetti regolamenti hanno forza di legge e sono raccolti nel Code of Federal Regulations (CFR). Quest'ultimo, attualmente aggiornato una volta l'anno, è suddiviso in 50 titoli che coprono tutte le aree soggette alla legge federale statunitense: il titolo 21 è riservato ai regolamenti riguardanti alimenti e farmaci, è diviso in tre capitoli, il primo dei quali, che comprende 8 volumi, è dedicato ai regolamenti emanati dall'FDA.

4.1 I dispositivi medici

Nell'ambito della legislazione americana un prodotto è definito dispositivo medico se soddisfa la definizione presente nel titolo 21, sezione 321(h) dell'US CODE (sezione 201(h) del FD&C Act), la quale recita:

The term "device" (except when used in paragraph (n) of this section and in sections 331(i), 343(f), 352(c), and 362(c) of this title)

means an instrument, apparatus, implement, machine, contrivance, implant, in vitro reagent, or other similar or related article, including any component, part, or accessory, which is—

(1) recognized in the official National Formulary, or the United States Pharmacopeia, or any supplement to them,

(2) intended for use in the diagnosis of disease or other conditions, or in the cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, in man or other animals, or

(3) intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals, and

which does not achieve its primary intended purposes through chemical action within or on the body of man or other animals and which is not dependent upon being metabolized for the achievement of its primary intended purposes. The term “device” does not include software functions excluded pursuant to section 360j(o) of this title.

Pertanto, la definizione comprende sia i dispositivi medico-diagnostici in vitro che i software che hanno uno scopo clinico, mentre esclude tramite la sezione 360j(o) i software destinati al supporto amministrativo, quelli destinati alla memorizzazione e comunicazione dei dati e quelli utilizzati per fini associati al benessere e allo stile di vita, come si vedrà nel capitolo successivo.

La definizione include inoltre gli accessori dei dispositivi medici, che sono quindi sotto la giurisdizione dell’FDA e pertanto trattati in dettaglio nel paragrafo 4.6.

In base alla definizione, per determinare se un prodotto è dispositivo medico è necessario definire in primis la sua destinazione d’uso e il suo meccanismo di azione. In alternativa, si può determinare se un prodotto è un dispositivo medico cercando se ne esiste una classificazione nel database di classificazione dei prodotti (Device Classification Database) o utilizzare le informazioni relative a dispositivi simili, disponibili nei database che contengono le lettere e gli ordini di autorizzazione all’immissione sul mercato redatte in conformità ad una delle procedure pre-commercializzazione esistenti (database 510 (k), De Novo, Premarket Approval (PMA)).

4.2 Classificazione

La classificazione di un dispositivo medico dipende dalla sua destinazione d’uso, nonché dalle sue istruzioni per l’uso e si basa sul rischio che il dispositivo rappresenta per il paziente e/o l’utente e di conseguenza sul livello di controlli necessari per fornire una sufficiente garanzia che il dispositivo sia sicuro ed efficace.

Le classi identificate nel titolo 21, sezione 360c dell’US CODE sono la classe I, la classe II e la classe III, con i dispositivi di classe I soggetti al minor controllo normativo e i dispositivi di classe III soggetti al controllo normativo più rigoroso. In particolare, per ogni classe è specificato che:

- Classe I: è la classe dei dispositivi per cui solo dei controlli generali sono sufficienti a garantire la sicurezza e l'efficacia del dispositivo.
Questa classe comprende anche i dispositivi per i quali non si dispone di tutte le informazioni necessarie per determinare che i controlli generali siano sufficienti a garantire la sicurezza e l'efficacia del dispositivo o per stabilire i controlli speciali necessari per fornire tale garanzia, ma che:
 - non sono né destinati al sostegno o al mantenimento della vita né per essere di sostanziale importanza nella prevenzione di danni alla salute umana, e
 - non determinano un potenziale rischio irragionevole di malattia o lesioni.
- Classe II: comprende i dispositivi, inclusi quelli destinati al sostegno o al mantenimento della vita oppure di sostanziale importanza nella prevenzione di danni alla salute umana, per quali i controlli generali non sono sufficienti per garantire la sicurezza e l'efficacia del dispositivo, ma per i quali sono identificati i controlli speciali da implementare per fornire tale garanzia.
- Classe III: comprende i dispositivi non classificabili in classe I o II e
 - che sono destinati al sostegno o al mantenimento della vita o per essere di sostanziale importanza nella prevenzione di danni alla salute umana, o
 - che presentano un potenziale rischio irragionevole di malattia o lesioni.

A differenza dell'approccio europeo, che prevede l'identificazione della giusta classe di appartenenza di un dispositivo tramite l'utilizzo delle regole di classificazione, l'approccio americano prevede che l'identificazione della classe sia effettuata tramite l'uso di regolamenti specifici per ogni dispositivo.

I suddetti regolamenti sono raggruppati in 16 gruppi ("panel") nel titolo 21 del Code of Federal Regulations sulla base di sedici specialità mediche a cui i dispositivi sono destinati. Tali specialità, che racchiudono circa 1700 dispositivi, sono specificate nella Tabella 4.1 insieme all'indicazione della parte del 21 CFR in cui sono descritte.

Specialità medica	Parte del CFR (Titolo 21)
Clinical chemistry and clinical toxicology devices	862
Hematology and pathology devices	864
Immunology and microbiology devices	866
Anesthesiology devices	868
Cardiovascular devices	870
Dental devices	872
Ear, nose and throat devices	874
Gastroenterology-urology devices	876
General and plastic surgery devices	878
General hospital and personal use devices	880
Neurological devices	882
Obstetrical and gynecological devices	884
Ophthalmic devices	886
Orthopedic devices	888
Physical medicine devices	890
Radiology devices	892

Tabella 4.1 - Specialità mediche presenti nel 21 CFR

Ogni specialità medica comprende quindi molti dispositivi, ognuno dei quali è descritto in una diversa sezione, corrispondente al regolamento specifico menzionato precedentemente. I suddetti regolamenti, cioè le sezioni, specificano sia la destinazione d'uso del dispositivo sia la classificazione dello stesso e sono identificati da un codice di 7 cifre le cui prime tre si riferiscono alla specialità medica a cui fanno riferimento.

In alternativa, se non si conosce la specialità medica a cui appartiene un dispositivo, per identificarne la classe si può cercare parte del nome del prodotto nel database di classificazione dei prodotti FDA. Tale database contiene sia direttamente la classificazione del dispositivo che il riferimento al numero del corrispondente regolamento nel CFR, ma per identificare il dispositivo corretto potrebbe essere necessario effettuare più ricerche utilizzando diverse parole chiave che possano descrivere il dispositivo.

In ultimo, è possibile richiedere all'FDA la classificazione formale del proprio dispositivo inoltrando, sotto pagamento di una tassa, una richiesta ai sensi della sezione 360c(g), titolo 21 dell'U.S.C. (sez. 513(g) del FD&C Act). Un aiuto per redigere correttamente tale richiesta è fornito dalla guida *"FDA and Industry Procedures for Section 513(g) Requests for Information under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act Guidance (2012)"*.

4.3 Controlli normativi

Come già specificato, i dispositivi medici sono assegnati alla classe I, II o III in base al livello di controlli necessari per garantire la sicurezza e l'efficacia del dispositivo: man mano che la classe del dispositivo aumenta dalla classe I alla classe III aumentano anche i controlli normativi, per cui i dispositivi di classe I sono soggetti al minor controllo normativo e i dispositivi di Classe III sono soggetti al controllo normativo più rigoroso.

I controlli normativi da soddisfare per ogni dispositivo sono indicati, insieme ad eventuali esenzioni, sia nei regolamenti dei dispositivi nel CFR che nel database di classificazione. In generale, tutti i dispositivi sono soggetti ai controlli generali, mentre i dispositivi di classe II sono soggetti anche ai controlli speciali (per i dispositivi di classe III si deve ottenere l'approvazione della domanda PMA).

4.3.1 Controlli generali

I controlli generali sono i requisiti regolamentari stabiliti per garantire la sicurezza e l'efficacia dei dispositivi. Essi si applicano a tutti i dispositivi medici a meno che nel corrispondente regolamento di classificazione non sia stabilita un'esenzione da uno o più di essi. Tali controlli generali rappresentano l'unico livello di controllo che si applica ai dispositivi di classe I.

I controlli generali, descritti nelle sezioni 351, 352, 360, 360f, 360h, 360i e 360j del titolo 21 del Codice degli Stati Uniti prevedono in particolare che:

1. I dispositivi non siano adulterati.

La sezione 351 del 21 U.S.C stabilisce che un dispositivo è ritenuto adulterato se include sostanze sporche, putride o decomposte o se è preparato, imballato o

conservato in condizioni non igieniche. La legge stabilisce inoltre che un dispositivo è adulterato se il suo contenitore è composto, in tutto o in parte, da qualsiasi sostanza velenosa o nociva o se contiene additivi di colore non sicuri. Inoltre, devono essere considerati adulterati i dispositivi non conformi a tutti i requisiti degli standard di prestazione a cui sono soggetti, i dispositivi vietati, quelli che violano i requisiti delle buone pratiche di fabbricazione, quelli non conformi a un'esenzione per dispositivi investigativi o, se di classe III, ai requisiti per la richiesta di approvazione pre-commercializzazione.

2. I dispositivi siano etichettati in conformità alle norme di etichettatura.

La sezione 352 del 21 U.S.C. stabilisce che un dispositivo è considerato essere marchiato in modo errato se la sua etichettatura è falsa e fuorviante. L'etichettatura comprende sia l'etichetta (*"a display of written, printed, or graphic matter upon the immediate container of any article"*, 21 U.S.C., sez.321) che qualsiasi altro materiale che accompagna il dispositivo, come le istruzioni per l'uso, per la manutenzione o poster ed opuscoli pubblicitari.

L'etichetta sulla confezione deve riportare il nome della sede del produttore, dell'imballatore o del distributore e una dichiarazione accurata della quantità di contenuti in termini di peso, misura o conteggio numerico, oltre che le indicazioni e le avvertenze adeguate necessarie per proteggere la salute dell'utente e l'uso sicuro ed efficace del dispositivo. Qualsiasi informazione posta sull'etichetta deve poter essere letta e compresa da una qualsiasi persona in normali condizioni di acquisto e utilizzo.

Inoltre, l'etichettatura è effettuata in modo errato sia se un dispositivo soggetto a restrizioni è offerto in vendita in qualsiasi Stato utilizzando pubblicità falsa o fuorviante, oppure viene venduto, distribuito o utilizzato in violazione delle norme sui dispositivi soggetti a restrizioni, sia se il dispositivo è distribuito senza l'autorizzazione dell'FDA rispetto ad una notifica 510 (k) o, nel caso sia soggetto a uno standard prestazionale, non reca l'etichettatura prescritta in tale standard. Le norme di etichettatura prevedono inoltre di fornire le informazioni richieste in accordo con la sezione 360h (Notifiche ed altri rimedi) e la sezione 360i (Registri e relazioni sui dispositivi).

In generale, una etichettatura corretta prevede che siano soddisfatti i requisiti regolatori indicati nel 21 CFR Parte 801 (per i dispositivi medici) e 809 (per i dispositivi medico diagnostici in vitro), oltre che i requisiti previsti dal sistema di qualità descritto nella sezione 820 del 21 CFR.

3. Sia effettuata la registrazione dei produttori e dei dispositivi.

La sezione 360 del 21 U.S.C. (sez. 510 del FD&C Act) prescrive che tutti gli operatori che trattano dispositivi medici si registrino presso l'FDA e che i fabbricanti in particolare registrino anche i loro stabilimenti e forniscano un elenco di tutti i dispositivi fabbricati in essi.

4. Siano soddisfatti i requisiti di notifica pre-commercializzazione.

Ai sensi del 21 U.S.C., sez.360(k) i fabbricanti devono notificare, almeno 90 giorni prima della commercializzazione del dispositivo, la classe del dispositivo e le

azioni eventualmente intraprese per soddisfare i controlli speciali o i requisiti per ottenere l'approvazione per-commercializzazione.

5. I dispositivi non siano vietati.

I dispositivi vietati, regolamentati nella sezione 360f, sono i dispositivi fraudolenti destinati all'uso umano e quelli che generano un rischio irragionevole di malattia o lesione grave per i pazienti o per altri utenti.

La procedura per dichiarare che un dispositivo è vietato prevede che non appena l'FDA constata, sulla base delle informazioni disponibili, che il dispositivo è fraudolento o presenta un rischio, la stessa pubblica nel registro federale una proposta di regolamento per vietare il dispositivo. Unica eccezione è prevista nel caso in cui la frode o il rischio possa essere corretto mediante una modifica dell'etichettatura: in tal caso l'FDA può indicare alla persona responsabile la modifica necessaria e il termine entro il quale effettuarla, ma se l'etichettatura non viene modificata nei tempi e nelle modalità specificati, l'Agenzia provvede alla pubblicazione della proposta di regolamento per vietare il dispositivo. Se a seguito di un'audizione con tutte le parti interessate la proposta non viene revocata, il regolamento diventa definitivo e il dispositivo in questione non potrà più essere commercializzato se non nell'ambito di un'esenzione per i dispositivi sperimentali.

6. Siano soddisfatti gli ordini di notifica, riparazione, sostituzione e rimborso emessi dall'FDA in conformità con la sezione 360h del 21 U.S.C.

Lo scopo della sezione 360h del 21 U.S.C. è la protezione della salute pubblica da dispositivi difettosi o fraudolenti. Ai sensi di tale sezione l'FDA può obbligare i produttori ad informare tutti gli operatori sanitari interessati dei rischi per la salute derivanti dall'uso di un dispositivo; inoltre, se la sola notifica non è sufficiente a ridurre o eliminare i rischi, l'FDA può ordinare ai produttori, importatori o distributori di riparare, sostituire o rimborsare il prezzo di acquisto di dispositivi che presentano rischi per la salute irragionevoli.

7. Siano conservati registri e rapporti sui dispositivi.

La sezione 360i del 21 U.S.C. autorizza l'FDA ad emanare regolamenti che obblighino i fabbricanti e gli altri operatori economici coinvolti a conservare i registri e i rapporti sui dispositivi con lo scopo di assicurare che gli stessi dispositivi non siano adulterati o etichettati male. La documentazione deve comprendere un rapporto sugli eventi avversi e le correzioni applicate, oltre che i metodi adottati per l'identificazione e il tracciamento del dispositivo.

8. Siano soddisfatte le disposizioni generali relative al controllo dei dispositivi destinati all'uso umano definite nella sezione 360j del 21 U.S.C.

Le disposizioni generali definite nella sezione 360j del 21 U.S.C. riguardano sia i dispositivi personalizzati sia quelli soggetti a restrizioni, cioè i dispositivi per cui non esiste sufficiente garanzia che siano sicuri ed efficaci e che di conseguenza possono essere venduti solo su autorizzazione di un professionista autorizzato o nei limiti delle restrizioni imposte dalla normativa.

Inoltre, la sezione 360j(f) autorizza l'FDA ad emanare regolamenti che stabiliscano i metodi e i controlli da utilizzare nella progettazione, produzione, imballaggio, stoccaggio e installazione per garantire la conformità di tutti i prodotti (alimenti, farmaci, prodotti biologici e dispositivi) alle buone pratiche di fabbricazione (GMPs).

Le attuali buone pratiche di fabbricazione (CGMP's) per i dispositivi medici, cioè il sistema di qualità, sono definite nel 21 CFR, sez. 820 e riguardano, oltre agli aspetti già citati, anche i controlli sui documenti, l'identificazione e la tracciabilità dei dispositivi, l'etichettatura e le attività post-commercializzazione. Di tale sistema di qualità, dato che deve applicarsi a diverse tipologie di dispositivi, sono stabiliti i requisiti generali lasciando ai fabbricanti la possibilità di scegliere le procedure specifiche per soddisfarli. Nonostante ciò, i requisiti di progettazione dei dispositivi devono essere soddisfatti tramite il controllo del processo di progettazione solo per i dispositivi di classe III, di classe II e per taluni dispositivi di classe I.

Altre disposizioni generali contenute nella sezione 360j del 21 U.S.C. riguardano le esenzioni per i dispositivi soggetti ad indagine clinica e per i dispositivi utilizzati a scopo umanitario.

4.3.2 Controlli speciali

I controlli speciali sono requisiti regolamentatori che riguardano i dispositivi di classe II, per i quali i soli controlli generali non forniscono una sufficiente garanzia di sicurezza ed efficacia del dispositivo.

I controlli speciali sono specifici di ciascun dispositivo e includono l'utilizzo di standard o di linee guida per garantire le performances dei dispositivi, la sorveglianza post-commercializzazione, la creazione di registri dei pazienti e il soddisfacimento dei requisiti speciali di etichettatura e dei requisiti per i dati pre-commercializzazione.

I controlli speciali necessari per la commercializzazione di un determinato dispositivo sono elencati nel corrispondente regolamento contenuto nel CFR, mentre nel database di classificazione sono indicati gli standard riconosciuti applicabili allo specifico dispositivo.

4.4 Procedure pre-commercializzazione

La classe alla quale è assegnato il dispositivo determina, tra le altre cose, anche la procedura pre-commercializzazione da seguire. Le principali sono:

- notifica pre-commercializzazione 510(k)
- approvazione pre-commercializzazione (PMA)

In generale, è richiesta la procedura 510(k) se il dispositivo è classificato, nel corrispondente regolamento, nella classe I o II, mentre per i dispositivi di classe III è necessaria un'approvazione pre-commercializzazione.

In alternativa, nel caso si tratti di un dispositivo nuovo per il quale ancora non è presente un regolamento, si può consultare il database di classificazione dei prodotti e, se non è chiara quale procedura adottare, utilizzare il codice prodotto di tre lettere per verificare nel database delle procedure 510(k) e nel database di quelle PMA se esiste una procedura approvata dall’FDA per dispositivi simili.

Procedure diverse devono invece essere adottate nel caso in cui il dispositivo non sia sostanzialmente equivalente ad uno già commercializzato ma si pensa che controlli generali da soli o contestualmente a controlli speciali siano sufficienti a garantire sicurezza ed efficacia oppure nel caso in cui il dispositivo sia destinato a beneficio di pazienti affetti da malattie rare. Tali procedure sono rispettivamente:

- richiesta di classificazione De Novo
- esenzione dei dispositivi umanitari (HDE)

4.4.1 Notifica pre-commercializzazione 510(k)

La notifica pre-commercializzazione 510(k), che prende il nome dalla sezione del Federal Food, Drug e Cosmetic Act che la introduce, è una notifica che viene presentata all’FDA per dimostrare che il proprio dispositivo è altrettanto sicuro ed efficace, cioè sostanzialmente equivalente, a un dispositivo commercializzato legalmente non soggetto alla procedura di approvazione pre-commercializzazione (PMA).

La 510(k) deve essere presentata per la commercializzazione di tutti i nuovi dispositivi di classe I e di classe II, a meno di eventuali esenzioni definite nei corrispondenti regolamenti, e di nuovi dispositivi di classe III per i quali si può dimostrare la sostanziale equivalenza con propri dispositivi di classe III immessi sul mercato prima del 1976 che non hanno subito sostanziali modifiche e per i quali non è né cambiata la destinazione d’uso e né è esplicitamente richiesto l’utilizzo della PMA nel corrispondente regolamento.

Inoltre, è richiesta una nuova notifica 510(k) a seguito di cambiamenti o modifiche a un dispositivo esistente, comprese le modifiche all’etichettatura (e.g. modifica di manuali, l’eliminazione o l’aggiunta di avvisi, controindicazioni) che potrebbero influenzare in modo significativo la sicurezza o l’efficacia del dispositivo, e nel caso in cui il dispositivo venga commercializzato con una nuova o diversa destinazione d’uso. Il quadro normativo e le prassi comuni alla base della decisione se inviare o meno una nuova notifica di pre-commercializzazione sono riassunte nella guida *“Deciding When to Submit a 510(k) for a Change to an Existing Device”*, pubblicata nel 2017 dal CDRH al fine di migliorare la prevedibilità, la coerenza e la trasparenza del processo decisionale fornendo un metodo poco gravoso.

In accordo con il titolo 21, volume 8, sottoparte E del CFR, che regola le procedure per la notifica 510(k), è stabilita una sostanziale equivalenza tra un dispositivo e un altro già immesso sul mercato, detto “predicate device”, se:

(1) The device has the same intended use as the predicate device; and

(2) The device:

(i) Has the same technological characteristics as the predicate device; or

(ii)(A) Has different technological characteristics, such as a significant change in the materials, design, energy source, or other features of the device from those of the predicate device;

(B) The data submitted establishes that the device is substantially equivalent to the predicate device and contains information, including clinical data if deemed necessary by the Commissioner, that demonstrates that the device is as safe and as effective as a legally marketed device; and

(C) Does not raise different questions of safety and effectiveness than the predicate device.

In sintesi, la verifica di sostanziale equivalenza di un dispositivo nuovo rispetto ad uno già commercializzato ha esito positivo se il primo ha la stessa destinazione d'uso del dispositivo di riferimento o le sue eventuali differenti caratteristiche tecnologiche non influenzano gli aspetti di sicurezza ed efficacia del dispositivo.

Un aiuto per determinare se esiste una sostanziale equivalenza è fornito dalla guida *"The 510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notifications [510(k)]"*, nella quale, sulla base della definizione, è proposto il flowchart riportato nella pagina seguente.

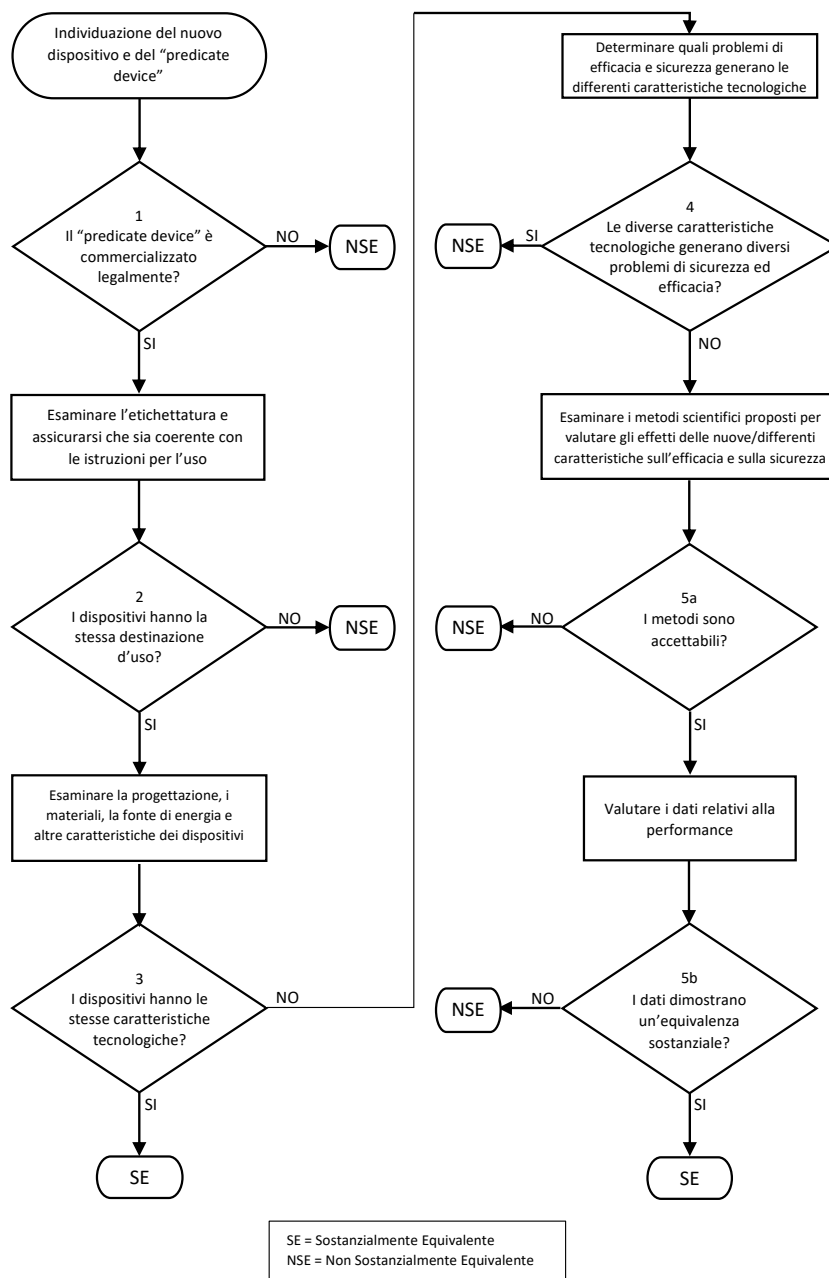


Figura 4.1 - Flowchart per la valutazione della sostanziale equivalenza per la notifica pre-commercializzazione

Alcuni chiarimenti risultano però essere necessari per comprendere tale flowchart. In particolare [23]:

- La sostanziale equivalenza deve essere verificata rispetto ad un solo dispositivo già legalmente immesso in commercio. Nonostante ciò, un fabbricante può indicare più "predicate device" per dimostrare una sostanziale equivalenza quando il proprio dispositivo combina caratteristiche di due o più dispositivi con la stessa destinazione d'uso, quando il dispositivo ha più destinazioni d'uso, o quando comprende istruzioni per l'uso di diversi dispositivi con la stessa destinazione d'uso.

- Anche nel caso in cui un fabbricante utilizzi un solo “predicate device”³⁰, egli può utilizzare nel passo decisionale 5 ulteriori dispositivi già legalmente commercializzati, detti “reference devices”³¹, per supportare la metodologia scientifica applicata e i valori presi come riferimento.
- Per destinazione d’uso si intende lo scopo medico generale o la funzione del dispositivo e comprende le istruzioni per l’uso, che indirizzano l’utente verso l’uso appropriato del dispositivo. Le istruzioni per l’uso, come indicato nel 21 CFR 814.20(b)(3)(i), descrivono la malattia o la condizione che il dispositivo diagnostica, tratta, previene, cura o mitiga e comprendono la descrizione della popolazione di pazienti cui il dispositivo è destinato.
- Una constatazione di sostanziale equivalenza indica che le istruzioni per l’uso del dispositivo rientrano nella destinazione d’uso del “predicate device”, cioè che i due dispositivi hanno la stessa destinazione d’uso. Per i dispositivi con istruzioni generali per l’uso, cioè per i quali non è specificata la malattia, la condizione, la popolazione o il sito anatomico, le istruzioni per l’uso e la destinazione d’uso sono da considerarsi coincidenti.
- Dispositivi con istruzioni per l’uso diverse non hanno obbligatoriamente anche destinazioni d’uso diverse: solo se esistono differenze nelle istruzioni per l’uso che influenzano la sicurezza e l’efficacia del dispositivo bisogna considerare quest’ultimo come avente destinazione d’uso diversa da quella del dispositivo già commercializzato.
- Le differenze nelle istruzioni per l’uso a cui bisogna prestare particolare attenzione sono il passaggio da un’indicazione funzionale/di prestazione a un’indicazione di trattamento o estetica, il passaggio da un’indicazione diagnostica a un’indicazione di screening o viceversa, le differenze di struttura anatomica in cui il dispositivo è utilizzato, modifiche nella popolazione di pazienti o un cambiamento del contesto d’uso. Tali differenze potrebbero infatti incidere sulla sicurezza e sull’efficacia del dispositivo determinando una diversa destinazione d’uso del dispositivo rispetto a quella del dispositivo già commercializzato.
- Nell’analizzare le caratteristiche tecnologiche bisogna in particolare considerare:
 - La descrizione del dispositivo, comprese le caratteristiche fisiche, dimensioni e tolleranze di progetto.

³⁰ «Predicate Device»: A legally marketed device (as defined in 21 CFR 807.92(a)(3)) to which a new device may be compared for a determination regarding substantial equivalence because the devices have the same intended use and the same technological characteristics or different technological characteristics that do not raise different questions of safety and effectiveness [23].

³¹ «Reference Device»: A legally marketed device that is intended to provide scientific and/or technical information (e.g., test methodology) to help address the safety and effectiveness of a new technological characteristic. Reference devices are not predicate devices and may only be used after Decision Point 4 on the 510(k) Decision-Making Flowchart [23].

- I materiali utilizzati per la fabbricazione, ponendo particolare attenzione a quelli che entrano in contatto con i pazienti.
 - La fonte di energia.
 - Altre caratteristiche tecnologiche come per esempio le caratteristiche di software/hardware, la densità, la porosità, le caratteristiche di degradazione e natura dei reagenti.
- Nel caso in cui il dispositivo abbia caratteristiche tecnologiche diverse da quelle del “reference device”, i problemi di sicurezza ed efficacia a cui si fa riferimento al punto 4 sono quelli non applicabili al dispositivo già commercializzato.
 - I dati relativi alle performance³² necessari per dichiarare la sostanziale equivalenza dipendono dalla tipologia di dispositivo e sono ottenuti tramite un processo che assicura che le informazioni richieste siano le meno gravose. I fabbricanti devono innanzitutto verificare se la descrizione delle caratteristiche tecniche sia sufficiente per dichiarare la sostanziale equivalenza e, in caso contrario, utilizzare dati ottenuti da prove non cliniche di rendimento al banco e studi analitici che utilizzano campioni clinici.

Le prove di performance al banco non cliniche valutano, ad esempio, le prestazioni meccaniche, elettriche e biologiche, la compatibilità elettromagnetica, la sterilità, la durata di conservazione e le performance del software. In aggiunta, se le prove al banco non sono sufficienti per dimostrare la sostanziale equivalenza è tipicamente richiesto di effettuare studi non clinici su animali e/o di biocompatibilità conformemente alle GLP (Good Laboratory Practice).

In ultimo, quando i dati analitici e gli studi non clinici sono insufficienti o i metodi scientifici non sono accettabili ad esempio perché non sono clinicamente validati o non sono supportati da una valida motivazione scientifica, il fabbricante deve supportare la dichiarazione di sostanziale equivalenza con dei dati clinici che siano scientificamente validi e che siano conformi ai regolamenti relativi alle esenzioni per dispositivi in fase di sperimentazione (sez. 812 del 21 CFR: Investigational Device Exemption - IDE).

- Il supporto di dati clinici per dimostrare la sostanziale equivalenza, sebbene tipicamente non necessario, può essere usato sia per determinare se diverse istruzioni per l’uso rientrano nella stessa destinazione d’uso sia nel caso in cui si riscontrino significative differenze tecnologiche tra il nuovo dispositivo e il dispositivo legalmente commercializzato, ma non viene determinata una sostanziale equivalenza perché le suddette differenze sollevano problemi diversi di sicurezza ed efficacia.

³² «Performance Data»: Performance Data – Performance data can be any data, including non-clinical (e.g., data from engineering testing, such as fatigue, wear, corrosion, etc., biocompatibility, functional animal studies, cadaver, etc.) and/or clinical, that are provided to support the substantial equivalence of a device that is intended to be marketed.

Nel caso il fabbricante adotti la procedura 510(k), prima di poter commercializzare il dispositivo egli deve ricevere, entro 90 giorni, dall'FDA una lettera in cui si affermi che il dispositivo è sostanzialmente equivalente e che può essere commercializzato negli Stati Uniti. Il dispositivo può essere commercializzato immediatamente dopo che è stata concessa l'autorizzazione 510 (k), ma il fabbricante deve essere preparato ad eventuali ispezioni del sistema qualità FDA (21 CFR 820) che vengono effettuate dopo aver ricevuto l'autorizzazione alla commercializzazione.

Al contrario, la non dimostrazione di sostanziale equivalenza, a meno che non sia stata determinata dall'invio di documentazione incompleta, determina l'impossibilità di poter adottare la 510(k) per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio. In questo caso è possibile richiedere una designazione di Classe I o II attraverso il processo di Classificazione De Novo, presentare una petizione di riclassificazione, oppure presentare una domanda di approvazione pre-commercializzazione (PMA).

4.4.1.1 Third Party Review Program

Il Third Party Review Program, chiamato ufficialmente "Accredited Persons Program", è un programma implementato dal CDRH al fine di fornire la possibilità ai fabbricanti di inviare la domanda 510(k) a un ente privato accreditato invece che direttamente all'FDA per ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione di determinati dispositivi.

Lo scopo del programma è quello di permettere ai fabbricanti di ricevere risposte più rapide relativamente alle domande 510(k) e permettere all'FDA di concentrare le proprie risorse su dispositivi a rischio più elevato pur supervisionando il processo di autorizzazione dei dispositivi a rischio più basso per i quali è ammissibile la revisione da parte terza.

In particolare, il processo prevede che i fabbricanti, su base volontaria, inviino la notifica 510(k) ad una delle organizzazioni di revisione 3P510k, le quali revisionano la domanda e la inviano all'FDA insieme ad una raccomandazione di sostanziale equivalente o di non sostanziale equivalenza. L'FDA quindi verifica l'appropriatezza del processo di revisione e prende la decisione finale sulla base della raccomandazione ricevuta.

Al fine di verificare se un dispositivo è ammissibile per questa procedura è possibile consultare le liste dei dispositivi ammissibili create sulla base della specialità medica o dell'organizzazione accreditata per la revisione, nonché utilizzare il database di classificazione dei prodotti.

4.4.2 Approvazione pre-commercializzazione (PMA)

Questa procedura, regolamentata ai sensi nella sezione 360e del titolo 21 del U.S.C. e nella sezione 814 del 21 CFR, è la più stringente tra quelle possibili per l'immissione sul mercato di un dispositivo medico. Tale procedura si applica per tutti i dispositivi di classe III, ad eccezione di quelli immessi sul mercato prima del 1976 e nei quali regolamenti non sia esplicitamente richiesto l'utilizzo di questa procedura, e per i dispositivi per cui la procedura De Novo non risulta appropriata.

Per i suddetti dispositivi la dimostrazione di sostanziale equivalenza a prodotti già commercializzati non garantisce la sicurezza e l'efficacia del dispositivo, per cui è prescritto di presentare all'FDA prove scientificamente valide ottenute tramite studi di laboratorio non clinici e indagini cliniche condotte su soggetti umani.

Gli studi di laboratorio non clinici devono essere condotti preferibilmente in conformità con la sezione 58 del titolo 21 del CFR (buone pratiche di laboratorio per studi di laboratorio non clinici) e includere test microbiologici, tossicologici, immunologici, di biocompatibilità, stress, usura, shelf life e, a seconda dei casi, altri test di laboratorio o su animali.

Le indagini cliniche devono invece essere preferibilmente conformi alla sezione 50, 54, 56, 820 e soprattutto alla sezione 812 (Investigational Device Exemption - IDE) del titolo 21 del CFR. La documentazione tecnica relativa a tali indagini deve comprendere almeno una discussione sui metodi di selezione dei soggetti e i criteri di esclusione, il periodo di studio, i dati di sicurezza ed efficacia, le reazioni avverse e le complicanze verificatesi, le interruzioni e i reclami dei pazienti, i guasti del dispositivo e le sostituzioni effettuate, i risultati di analisi statistiche, le controindicazioni e precauzioni per l'uso del dispositivo.

Altre prescrizioni che riguardano la procedura PMA prevedono l'obbligo di utilizzo degli standard di prestazione per fornire ragionevoli garanzie di sicurezza ed efficacia del dispositivo, la necessità di valutare il rapporto rischi-benefici del dispositivo e di specificare sia gli eventuali effetti collaterali che il dispositivo può avere sulla salute che gli studi e azioni di sorveglianza che si intendono mettere in atto dopo l'approvazione del PMA.

4.4.3 Richiesta di classificazione De Novo

La procedura di richiesta di classificazione De Novo, regolata nella sezione 360c(f)(2) del titolo 21 del U.S.C., è applicata nel caso in cui:

- il dispositivo non sia già classificato, e
- non esiste un dispositivo legalmente commercializzato su cui basare una determinazione di sostanziale equivalenza, e
- si pensa che il dispositivo in questione appartenga alla classe I o II in quanto controlli generali da soli o contestualmente a controlli speciali sono sufficienti a garantire la sua sicurezza ed efficacia.

Tale procedura consiste in un processo di classificazione basato sul rischio ed è adottabile anche nel caso in cui si ottenga una risposta di non sostanziale equivalenza del proprio dispositivo in seguito ad una procedura di notifica pre-commercializzazione 510(k).

La richiesta di classificazione deve essere inoltrata elettronicamente all'FDA e deve contenere al minimo la descrizione del dispositivo, la destinazione d'uso, la classificazione raccomandata, le motivazioni per cui controlli generali ed eventuali controlli speciali sono sufficienti a garantire la sicurezza e l'efficacia, gli eventuali controlli speciali che si ritengono necessari, i dati clinici e non-clinici a supporto della richiesta e l'analisi rischi-benefici.

Se la richiesta va a buon fine il dispositivo può essere commercializzato e può essere utilizzato per dimostrare la sostanziale equivalenza di altri dispositivi in richieste 510(k). Inoltre, l'FDA definisce un nuovo regolamento di classificazione per quel dispositivo.

Al contrario, se i controlli generali insieme eventualmente a controlli speciali non sono sufficienti a garantire la sicurezza e l'efficacia del dispositivo oppure i benefici non superano i rischi la richiesta viene rifiutata per cui il dispositivo è classificato nella classe III e bisogna seguire la procedura PMA per avere l'autorizzazione all'immissione nel mercato.

4.4.4 Esenzione dei dispositivi umanitari (HDE)

La procedura HDE descrive il percorso normativo da seguire nel caso in cui il dispositivo sia di classe III e destinato ad essere usato a beneficio di pazienti affetti da malattie o condizioni rare. Tale procedura è regolata nel titolo 21, capitolo 1, sezione 814, sottosezione H del Code of Federal Regulations, che attua la sezione 360j(m) dell'U.S.C.

In particolare, la procedura prevede l'esenzione della dimostrazione di efficacia del dispositivo (titolo 21, sez. 360d e 360j dell'U.S.C.), fermo restando che esso non deve esporre i pazienti a un rischio irragionevole di malattia o lesione, che il probabile beneficio per la salute derivante dall'uso del dispositivo debba superare il rischio di lesioni o malattie derivante dal suo utilizzo e che si siano analizzati i probabili rischi e benefici dei dispositivi già commercializzati o forme alternative di trattamento.

Ottenere l'approvazione all'immissione in commercio di un dispositivo utilizzando questa procedura comporta principalmente due passaggi:

- 1) Ottenere la designazione di dispositivo per uso umanitario (HUD, Humanitarian Use Device) dall' Office of Orphan Products Development dell'FDA.
- 2) Inviare, a seconda del caso, una richiesta HDE all'Ufficio di Valutazione dei Dispositivi (ODE), al Centro per i Dispositivi e la Salute Radiologica (CDRH), al Centro di Valutazione e Ricerca Biologica (CBER) o al Centro di Valutazione e Ricerca dei Farmaci (CDER).

4.5 Etichettatura - UDI

Come già visto nel paragrafo 4.3.1, un dispositivo medico deve soddisfare le norme di etichettatura stabilite dall'FDA per poter essere legalmente immesso sul mercato.

Le norme sull'etichettatura relative ai dispositivi medici, comprese quelle già citate nei paragrafi precedenti, sono contenute nelle seguenti parti del titolo 21 del Code of Federal Regulations:

- etichettatura - 21 CFR parte 801
- uso dei simboli nell'etichettatura- 21 CFR parte 801.15
- prodotti diagnostici in vitro per uso umano - 21 CFR parte 809
- esenzioni relative a dispositivi soggetti ad indagine clinica - 21 CFR, parte 812
- identificazione univoca del dispositivo - 21 CFR parte 830
- sistema di qualità - 21 CFR parte 820

- standard per le performance di prodotti elettronici (generale) - 21 CFR Part 1010

Tra queste sezioni fondamentale è quella relativa al sistema di identificazione univoco dei dispositivi, istituito dall'FDA al fine di migliorare la sicurezza dei pazienti, modernizzare la sorveglianza post-commercializzazione e incentivare l'innovazione tramite il tracciamento dei dispositivi medici e degli accessori a partire dalla fase di produzione fino a quella di distribuzione e all'uso da parte degli utenti.

Il suddetto sistema prevede sia di includere un identificatore unico del dispositivo (UDI) sulle etichette dei dispositivi, a meno di eventuali esenzioni, e sul dispositivo stesso nel caso si tratti di un dispositivo riutilizzabile sia di istituire l'obbligo per i fabbricanti di inviare le informazioni sull'UDI-DI del dispositivo al Global Unique Device Identification Database (GUDID).

L'identificatore unico del dispositivo (UDI), posto sull'etichetta in un formato leggibile da uomo e macchina, è un codice numerico o alfanumerico e si compone di due parti [24]:

- l'Unique Device Identifier - Device Identifier (UDI-DI): parte fissa ed obbligatoria dell'UDI che identifica l'etichettatore e la versione o il modello specifico di dispositivo e viene utilizzato anche come "chiave di accesso" alle informazioni memorizzate nel GUDID.
- l'Unique Device Identifier - Production Identifier (UDI-PI): parte variabile e facoltativa dell'UDI che identifica l'unità di produzione del dispositivo e, se sono presenti sull'etichetta, anche i seguenti elementi:
 - il lotto o numero di lotto a cui appartiene il dispositivo
 - il numero di serie del dispositivo specifico
 - la data di scadenza del dispositivo specifico
 - la data di fabbricazione
 - la versione, nel caso si tratti di un software a sé stante
 - il Distinct Identification Code se il dispositivo contiene prodotti di origine umana

Il suddetto identificativo deve essere emesso da una delle tre agenzie accreditate dall'FDA per la gestione di un sistema di assegnazione UDI. Tali agenzie sono la GS1, l'Health Industry Business Communications Council (HIBCC) e l'ICCBBA.

Per quanto riguarda l'applicazione del sistema UDI, dal 2014 si è proceduto per step successivi, l'ultimo dei quali, quello attuale, terminerà il 24 settembre 2020. Tale step riguarda i dispositivi di classe I (esclusi quelli impiantabili e quelli che supportano o sostengono la vita) per i quali ancora non è obbligatorio riportare l'UDI sull'etichetta o sul dispositivo stesso se questo è riutilizzabile (21 CFR 801.45). Al contrario, i dispositivi di ogni classe sono già soggetti a tutti i restanti requisiti regolamentatori previsti, quali i requisiti di formattazione dei dati sulle etichette (21 CFR 801.18), di etichettatura UDI (21 CFR 801.20, 21 CFR 801.50) e invio dati al GUDID (21 CFR 830.300).

In conclusione, dal 24 settembre 2020 tutti i requisiti UDI si applicheranno ad un qualsiasi dispositivo medico, compresi gli accessori, a meno che non si applichi un'eccezione

o un'alternativa ai sensi del 21 CFR, sez. 801.30 o 801.55, oppure che l'FDA non abbia previsto un'estensione di tempo per la loro applicazione.

4.6 Accessori di un dispositivo medico

Come già accennato nel paragrafo 4.1, nella definizione di dispositivo medico rientrano anche gli accessori, che sono pertanto sotto la giurisdizione dell'FDA e soggetti di conseguenza a classificazione e ad un procedimento regolamentato per la loro immissione sul mercato.

Il processo di classificazione inizia con la corretta qualificazione del dispositivo come accessorio. Essi sono dispositivi specificatamente destinati ad essere usati in combinazione con uno o più dispositivi principali e destinati a sostenere, integrare e/o migliorare le prestazioni del dispositivo principale [25].

È importante notare che tale definizione comprende esclusivamente i prodotti utilizzati con un dispositivo medico (di una marca specifica o di una certa tipologia), mentre non sono accessori dispositivi che possono essere usati anche per scopi generali (e.g. smartphone sul quale è installata anche un'applicazione medica).

Inoltre, un accessorio supporta le prestazioni di un dispositivo se ne consente o ne facilita l'uso secondo la destinazione prevista (e.g. un supporto per una pompa di infusione che mantiene i farmaci o i liquidi ad un'altezza appropriata), integra le prestazioni di un dispositivo se aggiunge nuove funzioni o nuovi modi di utilizzo del dispositivo senza cambiarne la destinazione d'uso (e.g. un nuovo palloncino da utilizzare per inserire una valvola cardiaca trans-catetere commercializzata in un'arteria di diametro più piccolo rispetto a quelli previsti originariamente) ed aumenta le prestazioni di un dispositivo se consente al dispositivo di essere utilizzato per la destinazione d'uso in modo più sicuro o efficace (e.g. un software che aggiunge filtri di colore o di contrasto per migliorare le immagini generate da un dispositivo di imaging).

La classificazione di un accessorio segue esattamente lo stesso procedimento adottato per i dispositivi medici e si basa sul rischio che il suo uso combinato con il dispositivo principale rappresenta per la salute dei pazienti ed altri utenti e sul livello di controlli necessari per garantire la sua sicurezza ed efficacia. Nel dettaglio, i rischi da valutare sono esclusivamente quelli associabili all'accessorio per il suo impatto sul dispositivo e quelli indipendenti dal dispositivo con cui vengono usati, motivo per cui gli accessori potrebbero essere classificati diversamente rispetto al dispositivo principale.

Essendo che alcuni accessori potrebbero avere un profilo di rischio inferiore rispetto a quello del dispositivo principale, esistono diversi procedimenti da poter adottare per richiedere una classificazione diversa dell'accessorio rispetto al dispositivo principale.

Per un nuovo tipo di accessorio, cioè per un accessorio che non è stato precedentemente classificato ai sensi del FD&C Act, autorizzato alla commercializzazione tramite una notifica 510(k) o approvato in un PMA, la classificazione può essere richiesta:

- in accordo con la sezione 360c(f)(6)(C) dell'U.S.C. inviando una "New Accessory Request" insieme alla richiesta di commercializzazione per il dispositivo principale. La richiesta deve contenere una proposta di classificazione dell'accessorio (classe I o II) e fornire le informazioni necessarie per stabilire il profilo di rischio dell'accessorio quando è utilizzato come previsto con il dispositivo principale, oltre che una proposta dei controlli speciali necessari se l'accessorio è classificato in classe II; oppure,
- presentando una richiesta di classificazione De Novo (sezione 360c(f)(2) dell'U.S.C.) separatamente alla richiesta di commercializzazione per il dispositivo principale. Questo processo di classificazione è utilizzato per gli accessori destinati ad essere usati con dispositivi già legalmente commercializzati e che abbiano rischio basso o moderato (classe I o II) per i quali controlli generali o controlli generali e speciali forniscono una ragionevole garanzia di sicurezza ed efficacia, ma per i quali non esiste già una classificazione.

Per gli accessori di una tipologia già esistente, cioè per gli accessori che hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito di una richiesta di un qualsiasi dispositivo, la classificazione può essere richiesta:

- conformemente alla sezione 360c(f)(6)(D) dell'U.S.C., presentando una "Existing Accessory Request" insieme alla richiesta di commercializzazione del dispositivo principale effettuata tramite una richiesta pre-commercializzazione o una richiesta De Novo. La "Existing Accessory Request" deve contenere la classificazione attuale dell'accessorio e fornire le informazioni necessarie per stabilire il profilo di rischio dell'accessorio quando è utilizzato come previsto con il dispositivo principale, oltre che una proposta dei controlli speciali necessari se l'accessorio è classificato in classe II; oppure,
- tramite uno dei processi di riclassificazione descritti nel 21 U.S.C., sezioni 360c(e) o 360c(f)(3). Tali sezioni riguardano, sulla base di proposte della Segreteria o dei produttori, la modifica della classificazione di dispositivi al fine di applicare il livello adeguato di controlli regolamentatori che si ritengono opportuni sulla base di informazioni più aggiornate relative alla sicurezza ed efficacia dei dispositivi.

4.7 Standards

Per la dimostrazione di sicurezza ed efficacia e di conformità con i requisiti normativi applicabili ad un dispositivo utile è l'uso di standards. Questi tipicamente riducono la quantità di informazioni che i fabbricanti devono fornire e il tempo impiegato dall'FDA per la revisione delle domande per la commercializzazione.

Un fabbricante può decidere se soddisfare i requisiti basandosi sugli standards o in altro modo: l'uso degli standards non è infatti obbligatorio a meno che la conformità ad uno o più di essi non sia esplicitamente richiesta nel regolamento CFR del dispositivo. In ogni caso, la dimostrazione di conformità ad uno o più standards non garantisce che tutti i requisiti previsti dal FD&C Act e dai relativi regolamenti attuativi siano soddisfatti.

Un determinato standard può essere utilizzato per il soddisfacimento dei requisiti previsti da una qualsiasi procedura pre-commercializzazione sia emettendo una “Dichiarazione di Conformità” ad esso sia utilizzandolo in modo generale.

La dichiarazione di conformità (DOC) viene emessa solo in relazione a quegli standards che sono stati ufficialmente riconosciuti dall’FDA come adeguati al soddisfacimento dei requisiti applicabili, che sono quindi identificabili tramite un numero di riconoscimento e sono elencati nel database “Recognized Consensus Standards”. Quest’ultimo fornisce infatti l’elenco aggiornato di standard adottabili, contenendo anche le informazioni relative agli standards per i quali è ancora in corso il riconoscimento.

Una DOC ad uno standard può essere presentata solo se il dispositivo è conforme a tutti i requisiti dello standard che l’FDA ha approvato; al contrario, una dichiarazione di conformità non può essere presentata se l’FDA ha riconosciuto uno standard come non appropriato per soddisfare la normativa e pertanto presente nel database “Non-Recognized Consensus Standards”.

Inoltre, una DOC deve essere presentata senza una documentazione a supporto che descriva come è garantita la conformità allo standard nel caso in cui lo standard preveda una serie di procedure e test i cui criteri di accettazione sono ben definiti, oppure è presentata insieme a dati e informazioni a supporto nel caso in cui lo standard preveda procedure e test i cui criteri di accettazione non sono ben definiti o che il fabbricante effettui una serie di scelte (e.g. cosa testare, i metodi da utilizzare, i criteri di accettazione) di cui bisogna dare giustificazione.

Al contrario, l'uso generale di uno standard, che prevede la conformità a tutto o parte dello standard è utilizzata, ad esempio, se:

- 1) il fabbricante ha scelto di utilizzare uno standard riconosciuto senza presentare una DOC;
- 2) il fabbricante ha apportato modifiche alla metodologia standard rispetto a quanto l’FDA ha riconosciuto per adattare le sue necessità nel testare il dispositivo;
- 3) il fabbricante ha scelto di utilizzare uno standard di consenso che non ha un numero di riconoscimento (ad esempio, perché non esiste uno standard riconosciuto dall’FDA applicabile al proprio tipo di dispositivo).

A differenza del caso in cui il fabbricante emette una dichiarazione di conformità, l'uso generale di uno standard prevede che il fabbricante includa le motivazioni di tale uso e le informazioni e dati a supporto delle proprie dichiarazioni.

IL SOFTWARE NELLA LEGISLAZIONE DEGLI STATI UNITI

La definizione di dispositivo medico (sezione 210(h) del FD&C Act) include espressamente le funzioni software destinate ad essere utilizzate per la diagnosi di malattie o di altre condizioni mediche o per la cura, l'attenuazione, il trattamento o la prevenzione di malattie, indipendentemente dal fatto che il software sia parte di un dispositivo medico o svolga tali scopi senza parte di un dispositivo hardware.

In questo capitolo si identificano le applicazioni software che, sulla base della loro destinazione d'uso, possono essere considerate dispositivi medici, quelle che possono ritenersi a basso rischio e si identificano i requisiti normativi applicabili per ogni tipologia di funzione software.

Non tutte le funzioni software che soddisfano la definizione di dispositivo medico sono infatti soggette alle prescrizioni del FD&C Act poiché l'FDA esercita il controllo solo su quelle da cui possono derivare dei rischi per la salute nel caso non funzionino come previsto, valutando anche i rischi derivanti dalle caratteristiche della piattaforma sulla quale il software è eseguito.

5.1 I dispositivi medici software

La definizione di un'applicazione software come dispositivo medico deriva dallo scopo a cui è destinata indipendentemente dal fatto che essa sia utilizzata su una piattaforma mobile, su una piattaforma informatica generale o per il controllo di un dispositivo hardware.

Per stabilire quindi se una funzione software è dispositivo medico bisogna controllare che essa soddisfi la definizione di dispositivo medico contenuta nel 21 U.S.C., sez. 321(h) (vedi paragrafo 4.1) e non sia una funzione software esplicitamente esclusa dalla sezione 360j(o), introdotta dalla sezione 3060 del "21st Century Cures Act".

La prima parte della suddetta sezione, la quale chiarisce le classi di funzioni software che non devono essere considerate dispositivi medici, stabilisce che:

(1) The term device, as defined in section 321(h) of this title, shall not include a software function that is intended -

(A) for administrative support of a health care facility, including the processing and maintenance of financial records,

claims or billing information, appointment schedules, business analytics, information about patient populations, admissions, practice and inventory management, analysis of historical claims data to predict future utilization or cost-effectiveness, determination of health benefit eligibility, population health management, and laboratory workflow;

(B) for maintaining or encouraging a healthy lifestyle and is unrelated to the diagnosis, cure, mitigation, prevention, or treatment of a disease or condition;

(C) to serve as electronic patient records, including patient-provided information, to the extent that such records are intended to transfer, store, convert formats, or display the equivalent of a paper medical chart, so long as-

(i) such records were created, stored, transferred, or reviewed by health care professionals, or by individuals working under supervision of such professionals;

(ii) such records are part of health information technology that is certified under section 300jj–11(c)(5) of title 42³³; and

(iii) such function is not intended to interpret or analyze patient records, including medical image data, for the purpose of the diagnosis, cure, mitigation, prevention, or treatment of a disease or condition;

(D) for transferring, storing, converting formats, or displaying clinical laboratory test or other device data and results, findings by a health care professional with respect to such data and results, general information about such findings, and general background information about such laboratory test or other device, unless such function is intended to interpret or analyze clinical laboratory test or other device data, results, and findings.

(E) unless the function is intended to acquire, process, or analyze a medical image or a signal from an in vitro diagnostic device or a pattern or signal from a signal acquisition system, for the purpose of-

(i) displaying, analyzing, or printing medical information about a patient or other medical information (such as peer-reviewed clinical studies and clinical practice guidelines);

(ii) supporting or providing recommendations to a health care professional about prevention, diagnosis, or treatment of a disease or condition; and

³³ La sezione 300jj–11(c)(5) del titolo 42 dell’U.S.C. istituisce la creazione di uno o più programmi per la certificazione volontaria delle tecnologie dell’informazione sanitaria. La conformità a tali programmi può essere usata come presunzione di conformità alle prescrizioni applicabili alle suddette tecnologie ai sensi della sezione 300jj–11 (Office of the National Coordinator for Health Information Technology).

(iii) enabling such health care professional to independently review the basis for such recommendations that such software presents so that it is not the intent that such health care professional rely primarily on any of such recommendations to make a clinical diagnosis or treatment decision regarding an individual patient.

La sezione 360j(o)(1) può quindi sostanzialmente essere suddivisa in due parti:

- la sezione 360j(o)(1)(A) – (D), che descrive le funzioni software escluse dalla definizione di dispositivo medico;
- la sezione 360j(o)(1)(E), che specifica le funzioni software per cui la sezione 360j(o)(1)(A) – (D) non deve essere applicata, con particolare riferimento ad una specifica classe di software a supporto di decisioni cliniche.

Per l'interpretazione della prima parte (sezione 360j(o)(1)(A) – (D)) un aiuto è fornito dalla guida *“Changes to Existing Medical Software Policies Resulting from Section 3060 of the 21st Century Cures Act - Guidance for Industry and Food and Drug Administration”*, nella quale viene trattata singolarmente ogni singola sottosezione.

Sulla base di quanto specificato in essa i dispositivi di cui è maggiormente influenzata la qualifica come dispositivo medico sono le applicazioni mobili, che pertanto sono trattate nel dettaglio nel paragrafo successivo. Nonostante ciò, è utile specificare che [26]:

- non tutti i software utilizzati in ambito sanitario devono essere qualificati come dispositivi medici. In particolare, non sono dispositivi medici le funzioni software destinate al supporto amministrativo dei laboratori e/o al trasferimento, alla conservazione, alla conversione di formati o alla visualizzazione dei dati e dei risultati delle prove cliniche di laboratorio;
- le funzioni software utilizzate per fini associati allo stile di vita e al benessere (e.g. gestione del sonno o dello stress) non sono dispositivi medici. Al contrario, lo sono i dispositivi hardware che abbiano lo stesso scopo;
- nel caso in cui è dimostrato che la scelta di un sano stile di vita possa svolgere un ruolo importante per gli effetti sulla malattia o sulla condizione clinica, le funzioni software utilizzate per fini associati allo stile di vita e al benessere contribuiscono a ridurre il rischio o l'impatto di alcune malattie o condizioni croniche e pertanto sono comprese nella definizione di dispositivo medico.
- la sezione 360j(o)(1)(C) dell'U.S.C. esclude dalla classe dei dispositivi medici alcune funzioni software destinate a trasferire, memorizzare, visualizzare le cartelle cliniche elettroniche dei pazienti o convertirne il formato. Le suddette funzioni devono essere usate da operatori sanitari professionisti, essere certificate ai sensi dell'Office of the National Coordinator for Health Information

Technology (ONC) Health IT Certification Program³⁴ e non essere destinate all'interpretazione o all'analisi delle cartelle cliniche ai fini della diagnosi, della cura, della mitigazione, della prevenzione o del trattamento di una malattia o di una condizione;

- in base alla definizione di dispositivo medico non lo sono le funzioni software utilizzate da pazienti o da personale non qualificato e destinate a trasferire, memorizzare, visualizzare le cartelle cliniche elettroniche o convertirne il formato non ai fini della diagnosi, della cura, della mitigazione, della prevenzione o del trattamento di una malattia o di una condizione;
- le funzioni software destinate esclusivamente a convertire formati e a trasferire, memorizzare o visualizzare i dati e i risultati dei dispositivi medici, comprese le immagini mediche, le forme d'onda, i segnali o altre informazioni cliniche non sono dispositivi medici a meno che le stesse funzioni non siano anche destinate ad analizzare o interpretare i dati e soddisfino i criteri elencati nella sezione 360j(o)(1)(E);
- la sezione 360j(o)(1)(D) esclude dalla classe dei dispositivi medici soltanto i software e non i dispositivi hardware che abbiano la stessa destinazione d'uso. Nonostante ciò, la guida *“Medical Device Data Systems, Medical Image Storage Devices, and Medical Image Communications Devices”* distingue i dispositivi hardware a supporto di una funzione software ai sensi della sezione 360j(o)(1)(D) dai dispositivi hardware specializzati per la visualizzazione delle informazioni mediche. Per i primi l'FDA non impone il rispetto dei controlli normativi (tra cui la registrazione, la revisione pre-commercializzazione, la vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione e la regolamentazione del sistema di qualità), mentre i secondi sono soggetti a tutti i requisiti normativi previsti [27];
- le funzioni software destinate a generare una notifica, un allarme o dare priorità alle informazioni relative ai pazienti su schermi multi-pazienti non sono dispositivi medici in base alla sezione 360j(o)(1)(D) dell'U.S.C. poiché queste funzioni comportano anche l'analisi o l'interpretazione di dati dei dispositivi o di test di laboratorio.

La seconda parte della sezione 360j(o)(1), cioè la sezione 360j(o)(1)(E), elenca invece le circostanze in cui devono essere qualificate come dispositivi medici le funzioni software che hanno uno scopo identificato nella sezione 201(h) del FD&C Act e destinate ad acquisire, elaborare o analizzare un'immagine medica, un segnale proveniente da un dispositivo diagnostico in vitro o un segnale proveniente da un sistema di acquisizione.

In particolare, le suddette funzioni software devono mostrare o analizzare i dati clinici specifici di un determinato paziente al fine di supportare gli operatori sanitari professionisti

³⁴ L'ONC Health IT Certification Program è un programma di certificazione volontaria istituito dall'Office of the National Coordinator for Health IT per consentire la certificazione delle tecnologie dell'informazione sanitaria.

e fornire loro le raccomandazioni mediche per la prevenzione, diagnosi o trattamento di una malattia, senza concedere la possibilità di esaminare i dati e i procedimenti adottati per generare le raccomandazioni fornite.

La sezione 360j(o)(1)(E) esclude pertanto dalla classe di dispositivi medici anche alcuni software CDS utilizzati da personale medico. L'analisi approfondita di tale aspetto è contenuta nella guida "*Clinical Decision Support Software*", che, nonostante ad oggi sia pubblicata esclusivamente come bozza, è trattata nel paragrafo 5.3.

5.2 Police for Device Software Functions and Mobile Medical Applications – Guidance for Industry and Drug Administration Staff

Questa guida [28] ha lo scopo di chiarire quali sono le funzioni software sulle quali l'FDA intende focalizzare la propria attenzione. Utilizzando lo stesso approccio usato per i dispositivi medici hardware, i controlli regolatori da soddisfare per ciascuna funzione software sono identificati sulla base delle loro funzionalità ed indipendentemente dalla piattaforma sulla quale lo stesso software è installato.

Visto il rapido sviluppo delle piattaforme mobili (e.g. computer personale, tablet, o smartphone), la loro crescente potenza di calcolo e l'aumentata diponibilità al pubblico, la guida include tra le funzioni software analizzate anche le applicazioni mobili, cioè le applicazioni che soddisfano la definizione di dispositivo medico (sezione 321(h) del 21 U.S.C.) e che vengono eseguite su una piattaforma mobile o in alternativa a distanza su un server. Più in dettaglio, un'applicazione medica mobile è un'applicazione che incorpora funzionalità mediche in accordo con la definizione di dispositivo medico ed è destinata ad essere usata come accessorio di un dispositivo medico normato oppure a trasformare la piattaforma mobile in un dispositivo medico.

La guida suddivide le funzioni software in tre grandi categorie:

1. funzioni software che non rientrano nella classe dei dispositivi medici;
2. funzioni software che potrebbero soddisfare la definizione di dispositivo medico, ma che generano un basso rischio per la *safety* dei pazienti nel caso in cui non funzionino come previsto e che pertanto non devono obbligatoriamente soddisfare i requisiti previsti dal FD&C Act;
3. funzioni software che soddisfano la definizione di dispositivo medico e soggette al controllo regolamentare dell'FDA.

In generale, le funzioni software comprese nelle prime due categorie sono destinate ad aiutare i pazienti ad autogestire una malattia o una condizione clinica senza fornire uno specifico trattamento o indicazione medica oppure ad automatizzare attività semplici per gli operatori sanitari.

In particolare, la prima classe comprende un gran numero di funzioni software che non rientrano nella definizione di dispositivo medico in quanto, in accordo con la sezione 321(h) del 21 U.S.C., non sono destinate alla diagnosi di malattie o altre condizioni, o alla cura, mitigazione, trattamento, o prevenzione delle malattie. Tra queste funzioni ci sono:

- le funzioni software utilizzate per accedere a copie elettroniche di manuali medici o ad altro materiale che abbia la funzione di ricerca nel testo
 - *esempi*: dizionari medici, articoli di letteratura, abbreviazioni mediche, traduzioni di termini medici in differenti lingue;
- le funzioni software utilizzate dagli operatori medici come strumenti per la loro formazione
 - *esempi*: giochi che simulano vari scenari di arresto cardiaco per affinare le competenze dei professionisti medici; applicazioni che forniscono video di formazione chirurgica; applicazioni che raccolgono quiz con domande e risposte;
- le funzioni software utilizzate per fornire ai pazienti informazioni generali e facilitare l'accesso alle indicazioni comunemente fornite
 - *esempi*: funzioni che forniscono informazioni circa i prodotti gluten-free; applicazioni per trovare la struttura sanitaria più vicina; applicazioni per confrontare i costi di farmaci e prodotti medici in varie farmacie;
- le funzioni software che sono ausili o prodotti che non hanno specificatamente una destinazione d'uso medica
 - *esempi*: funzioni che consentono ai pazienti o agli operatori sanitari di interagire tramite e-mail o video; applicazioni che permettono di utilizzare una piattaforma mobile per registrare note vocali; applicazioni che forniscono le indicazioni per raggiungere una struttura sanitaria.

Inoltre, al primo gruppo appartengono anche una serie di funzioni software utilizzate in ambito ospedaliero per l'assistenza clinica o per la gestione del paziente, ma che sono escluse dalla definizione di dispositivo medico sulla base della sezione 360j(o)(1) del 21 U.S.C. Come già analizzato nel dettaglio nel paragrafo precedente, tra queste ci sono:

- le funzioni software che automatizzano operazioni effettuate nel contesto dell'assistenza sanitaria ma che non influenzano la diagnosi delle malattie o di altre condizioni, o la cura, mitigazione, trattamento, o la prevenzione delle stesse
 - *esempi*: funzioni software utilizzate per gestire i turni dei medici; applicazioni per generare promemoria per appuntamenti medici programmati o per appuntamenti per la donazione del sangue; funzioni per determinare i codici ICD; funzioni per effettuare un sondaggio di soddisfazione del paziente dopo un incontro o una visita medica;
- le funzioni software utilizzate per registrare, tracciare, valutare o prendere decisioni oppure per ottenere suggerimenti comportamentali relativamente al miglioramento o al mantenimento di uno stile di vita sano o di uno stato di benessere generale
 - *esempi*: applicazioni che promuovono ed incoraggiano un'alimentazione sana, l'esercizio fisico o la perdita di peso; applicazioni per registrare i pasti, contare le calorie od ottenere suggerimenti dietetici; applicazioni che forniscono suggerimenti di postura; funzioni per monitorare il sonno;

applicazioni destinate a fornire suggerimenti motivazionali per ridurre lo stress;

- le funzioni software destinate ai pazienti per organizzare e registrare le informazioni sulla loro salute e che non forniscono indicazioni per modificare un trattamento prescritto o la terapia
 - *esempio*: funzione software utilizzata da un paziente con malattie cardiache per registrare le misurazioni della pressione sanguigna e per condividere queste informazioni con il proprio medico come parte del piano di gestione delle malattie;
- le funzioni software specificamente commercializzate per aiutare i pazienti a documentare, mostrare o comunicare ai medici le potenziali condizioni mediche. Tali software devono implicare un rischio nullo o basso o, in alternativa, essere utilizzate sotto la responsabilità di medici che hanno esperienza con esse
 - *esempio*: software che funge da portale di videoconferenza specificamente destinato all'uso medico per migliorare le comunicazioni tra pazienti, operatori sanitari e caregiver; applicazione che utilizza la fotocamera dello smartphone per scattare una foto di una lesione e la invia al medico come supporto alla descrizione verbale effettuata durante una consultazione medica;
- le funzioni software che permettono esclusivamente la visualizzazione dei dati specifici di un paziente e derivanti da un dispositivo medico, come le immagini mediche;
- le funzioni software destinate al trasferimento, alla memorizzazione, alla conversione di formati oppure alla visualizzazione dei dati e risultati ottenuti tramite test clinici di laboratorio o altri dispositivi medici, delle informazioni generali su tali risultati, prove di laboratorio o dispositivi medici e delle conclusioni tratte da tali dati e risultati da un operatore sanitario. Tali funzioni non devono essere destinate ad interpretare o analizzare le informazioni.

Le funzioni software comprese nella seconda categoria sono qualificabili come dispositivi medici ma, generando un basso rischio per i pazienti, non devono obbligatoriamente soddisfare i requisiti previsti dal FD&C Act. Tra queste ci sono:

- le funzioni software che forniscono o facilitano cure cliniche supplementari tramite aiuti o suggerimenti, al fine di aiutare i pazienti affetti da specifiche malattie o condizioni cliniche a gestire la propria salute nel loro ambiente quotidiano
 - *esempio*: software che aiuta pazienti con malattie cardiovascolari o affetti da ipertensione promuovendo strategie per gestire il consumo di sale;
- le funzioni software che forniscono un facile accesso alle informazioni relative alle condizioni di salute o ai trattamenti dei pazienti, inclusi i software che facilitano la valutazione di uno specifico paziente mettendo in relazione i suoi dati con le conoscenze utilizzate di routine nella pratica clinica

- esempi: funzione software che utilizza la diagnosi per fornire ad un medico le linee guida per il trattamento di una malattia comune come l'influenza; funzioni software che sono strumenti per identificare l'interazione tra diversi farmaci o la connessione tra farmaco e allergia;
- le funzioni software che eseguono semplici calcoli medici di routine utilizzati in ambito clinico
 - esempio: software utilizzato da operatori sanitari per il calcolo dell'indice di massa corporea di un paziente.

In ultimo, le funzioni software che soddisfano la definizione di dispositivo medico e soggette al controllo regolamentare dell'FDA sono in particolare:

- le funzioni che collegandosi tramite cavi o una connessione wireless ad uno o più dispositivi medici o ne costituiscono un'estensione modificando il funzionamento, la destinazione d'uso o la fonte di energia oppure analizzano i dati derivanti da essi. Tali funzioni software sono accessori del dispositivo/i a cui sono connessi e devono soddisfare i controlli regolatori applicabili ad essi al fine di identificare ogni rischio aggiuntivo derivante dalle nuove funzionalità e destinazioni d'uso introdotte
 - *esempio*: software tramite cui è possibile controllare l'inflazione e la deflazione di un bracciale per un misuratore di pressione;
- le funzioni software (tipicamente applicazioni mobili) che trasformano una piattaforma mobile in un dispositivo medico regolamentato (i.e. per il quale è pubblicato un regolamento specifico) utilizzando cavi, schermi o sensori oppure implementando funzionalità simili a quelle dei dispositivi medici già regolamentati. In tal caso la classificazione del software segue quella del dispositivo medico regolamentato
 - *esempio*: applicazione mobile che, tramite l'uso di elettrodi per ECG collegati ad un dispositivo mobile, registri e mostri il segnale ECG;
- le funzioni software che analizzano i dati clinici dei pazienti al fine di fornire una diagnosi specifica, il trattamento da seguire o delle raccomandazioni e che sono simili o implementano le stesse funzioni di dispositivi software già autorizzati od approvati. Nonostante ciò, l'FDA consiglia ai fabbricanti dei suddetti software di contattarla per stabilire quali, se del caso, requisiti normativi applicare
 - *esempio*: software che utilizza i parametri di un paziente per calcolare la dose di radiazioni per il trattamento di radioterapia;

I requisiti regolatori che, se del caso, devono soddisfare i fabbricanti di funzioni software sono descritti nel regolamento di classificazione del dispositivo stesso. In tabella sono riportati i controlli regolatori che in generale sono associati a ciascuna classe di rischio di una funzione software.

	Controlli Regolatori
Classe I	<ul style="list-style-type: none"> - Controlli Generali, che includono: <ul style="list-style-type: none"> • Registrazione dell'azienda ed elencazione dei dispositivi medici (21 CFR Parte 807); • Implementazione del sistema qualità (21 CFR Parte 820); • Requisiti di etichettatura (21 CFR Parte 801); • Rapporto sui dispositivi medici (21 CFR Parte 803); • Notifica pre-commercializzazione (21 CFR Parte 807); • Segnalazione di correzioni ed eliminazioni (21 CFR Parte 806); • Requisiti IDE (Investigational Device Exemption) per studi clinici su dispositivi sperimentali (21 CFR Parte 812).
Classe II	<ul style="list-style-type: none"> - Controlli Generali, descritti per la classe I; - Controlli Speciali
Classe III	<ul style="list-style-type: none"> - Controlli Generali, descritti per la classe I, ad esclusione della notifica pre-commercializzazione; - Approvazione pre-commercializzazione

Tabella 5.1- Controlli regolatori per un software medicale

Nonostante l'obbligo del rispetto dei requisiti non si applichi per le funzioni software che pongono un basso rischio per i pazienti nel caso essi non funzionino come previsto, l'FDA raccomanda a tutti i fabbricanti di software ed applicazioni mobili che soddisfano la definizione di dispositivo medico di implementare un sistema di qualità per la progettazione e lo sviluppo dei dispositivi e, se del caso, apportare correzioni tempestive per prevenire danni a pazienti e utenti.

5.3 Clinical Decision Support Software – Draft Guidance for Industry and Drug Administration Staff

Lo scopo di questa guida [29] è quello di chiarire quali software a supporto della decisione (CDS software) sono esclusi dalla definizione di dispositivo medico sulla base della sezione 360j(o)(1)(E) dell'U.S.C.

In generale, i software CDS comprendono tutti quei software che forniscono agli operatori sanitari e ai pazienti le conoscenze e le informazioni riguardanti una specifica persona, eventualmente filtrate e presentate in modo appropriato, ed utilizzate nelle attività di decisione clinica al fine di migliorare la salute e l'assistenza sanitaria. I suddetti software pertanto analizzano e mostrano le informazioni relative ai pazienti e forniscono indicazioni circa la prevenzione, la diagnosi o il trattamento di una malattia.

In accordo con la sezione 360j(o)(1)(E) dell'U.S.C. non tutti i software CDS rientrano però nella definizione di dispositivo medico. In particolare, un software CDS destinato ad acquisire, processare o analizzare un'immagine o un segnale medico è da considerarsi dispositivo medico solo se è destinato a mostrare o stampare informazioni mediche e

- a fornire indicazioni a pazienti o caregiver circa la prevenzione, la diagnosi o il trattamento di una malattia o di una condizione clinica, oppure
- a fornire agli operatori sanitari professionisti le indicazioni utili per stabilire la diagnosi o il trattamento di uno specifico paziente, senza concedere la possibilità di esaminare i dati e i procedimenti adottati per fornire le suddette indicazioni.

Ne consegue che, se ai professionisti è concessa la possibilità di esaminare i dati e i procedimenti adottati per fornire le raccomandazioni, il software CDS non è dispositivo medico mentre, se la stessa possibilità è fornita a pazienti o caregiver, il software deve essere qualificato come dispositivo medico.

Altro scopo della guida è quello di descrivere quali sono i software CDS qualificati come dispositivi medici per i quali l'FDA non impone la conformità ai requisiti del FD&C Act in quanto sono, sulla base delle attuali conoscenze, a basso rischio per la salute del paziente.

Nel dettaglio, possono essere considerati a basso rischio per la salute del paziente alcuni software a supporto decisionale conformi alla definizione di dispositivo medico che sono utilizzati in situazioni cliniche non serie. Nella guida IMDFR relativa ai software dispositivi medici [30] tali situazioni sono definite come:

Situations or conditions where an accurate diagnosis and treatment is important but not critical for interventions to mitigate long term irreversible consequences on an individual patient's health condition or public health. SaMD is considered to be used in a non-serious situation or condition when:

- *The type of disease or condition is:*
 - *Slow with predictable progression of disease state (may include minor chronic illnesses or states),*
 - *May not be curable; can be managed effectively,*
 - *Requires only minor therapeutic interventions, and*
 - *Interventions are normally non-invasive in nature, providing the user the ability to detect erroneous recommendations.*
- *Intended target population is individuals who may not always be patients.*
- *Intended for use by either specialized trained users or lay users.*

In tali condizioni sono a basso rischio per la salute dei pazienti i software CDS dispositivi medici che:

- concedono la possibilità ai pazienti o ai caregiver di esaminare i dati e i procedimenti adottati per generare le raccomandazioni. In tal caso i dati e i procedimenti utilizzati dalla funzione CDS dovrebbero essere di facile comprensione da parte del paziente o del caregiver e le indicazioni fornite dovrebbero corrispondere alle decisioni che il paziente o il caregiver prenderebbero senza l'aiuto di un professionista sanitario; oppure

- non forniscono agli operatori sanitari la possibilità di esaminare i dati e i procedimenti adottati per generare le indicazioni sulle quali essi basano le decisioni cliniche.

Come già accennato, per tali software l’FDA non obbliga al rispetto dei requisiti applicabili del FD&C Act, ma in ogni caso, come per i software CDS non qualificabili come dispositivi medici, consiglia ai fabbricanti di implementare un sistema di gestione della qualità, eventualmente in accordo con la guida IMDRF “*Software as a Medical Device (SaMD): Application of Quality Management System*”, e di mettere in atto misure di cybersicurezza.

La tabella di seguito riassume quando specificato in questo paragrafo indicando, sulla base delle caratteristiche del software CDS e della situazione clinica in cui lo stesso è utilizzato, se esso è qualificabile come dispositivo medico e se l’FDA obbliga al rispetto dei requisiti del FD&C Act.

Stato della condizione clinica in cui il sw è utilizzato	L'utente può analizzare i dati e i procedimenti usati per fornire le indicazioni?	L'utente è un operatore sanitario professionista	L'utente è un paziente o un caregiver
		Obbligo di soddisfare i requisiti del FD&C Act	Obbligo di soddisfare i requisiti del FD&C Act
Non serio	Si	No (Sw non dispositivo medico)	No (DM a basso rischio)
	No	No (DM a basso rischio)	Si
Serio o critico (definizioni in [29])	Si	No (Sw non dispositivo medico)	Si
	No	Si	Si

Tabella 5.2 - Regolamentazione da applicare ai software CDS

5.4 Requisiti normativi

Per le applicazioni software, a meno che i rischi associati per la salute non siano bassi, i fabbricanti devono soddisfare i requisiti regolatori della classe di appartenenza del software.

Come già visto nei paragrafi precedenti, per i dispositivi che generano un basso rischio per i pazienti, l’FDA non obbliga al rispetto dei requisiti applicabili del FD&C Act. Ciononostante, l’FDA consiglia ai fabbricanti, in particolare per lo sviluppo di un CDS, di implementare un sistema di gestione della qualità, eventualmente in accordo con la guida IMDRF “*Software as a Medical Device (SaMD): Application of Quality Management System*”, e di mettere in atto misure di cybersicurezza.

Inoltre, l’FDA non intende far rispettare i requisiti del FD&C Act per i software che non sono certificati ai sensi del ONC Health IT Certification Program se soddisfano gli altri criteri nella sezione 360j(o)(1)(C)(i) e (iii) del Codice degli Stati Uniti.

La politica dell’FDA per le funzioni software utilizzate per fini associati allo stile di vita e al benessere compresi nella definizione di dispositivo medico sono descritte nella guida “*General Wellness: Policy for Low Risk Devices*”.

La sezione 360j(o)(2) invece descrive la procedura di classificazione e valutazione da adottare nel caso in cui un dispositivo contenga almeno una funzione software dispositivo medico e almeno una funzione software non classificabile come dispositivo medico. In particolare:

(2) In the case of a product with multiple functions that contains-

(A) at least one software function that meets the criteria under paragraph (1) or that otherwise does not meet the definition of device under section 321(h) of this title; and

(B) at least one function that does not meet the criteria under paragraph (1) and that otherwise meets the definition of a device under section 321(h) of this title,

the Secretary shall not regulate the software function of such product described in subparagraph (A) as a device. Notwithstanding the preceding sentence, when assessing the safety and effectiveness of the device function or functions of such product described in subparagraph (B), the Secretary may assess the impact that the software function or functions described in subparagraph (A) have on such device function or functions.

Inoltre, in accordo con la sezione 360j(o)(3) dell’U.S.C., qui non riportata, la Segreteria può, tramite una notifica, reinserire nella definizione di dispositivo medico i software per i quali viene dimostrato che il loro uso abbia una ragionevole probabilità di conseguenze serie per la salute.

5.5 Attribuzione e apposizione dell’UDI

A partire dal 24 settembre 2018 tutti i software medicali stand-alone, compresi quelli di classi I, devono soddisfare i requisiti normativi relativi all’attribuzione e all’apposizione dell’UDI, con particolare attenzione a quelli contenuti nella sezione 801.50 del titolo 21 del CFR (Labeling requirements for stand-alone software).

La guida IMDRF relativa all’UDI, anche se fornisce regole non vincolanti, specifica relativamente all’assegnazione dell’UDI ad un software medicale a sé stante che [24]:

The UDI should be assigned at the system level of the Software as a Medical Device (SaMD). The version number of the SaMD is considered the manufacturing control mechanism and should be displayed in the UDI-PI.

The following change of a SaMD would require a new UDI-DI:

- *Major SaMD revisions shall be identified with a new UDI-DI;*
- *Major SaMD revisions are meant as complex or significant changes affecting:*

1. *the original performance and effectiveness,*
2. *the safety or the intended use of the SaMD,*

These changes may include new or modified algorithms, database structures, operating platform, architecture or new user interfaces or new channels for interoperability.

The following change of a SaMD would require a new UDI-PI (not a new UDI-DI):

- *Minor SaMD revisions shall be identified with a new UDI-PI;*
- *Minor SaMD revisions are generally associated with bug fixes, usability enhancements (not for safety purpose), security patches or operating efficiency.*

Minor revisions shall be identified by manufacturer-specific identification methods (e.g. version, revision number, serial number, etc.)

Per ciò che concerne invece l'applicazione dell'UDI, la stessa guida afferma che:

a. When the SaMD is delivered on a physical medium, e.g. CD or DVD, each package level shall bear the human readable and AIDC representation of the complete UDI. The UDI that is applied to the physical medium containing the SaMD and its packaging must be identical to the UDI assigned to the system level SaMD.

b. UDI should be provided on a readily accessible screen by the user in an easily readable plain-text format (e.g. an "about" file or included on the startup screen).

c. The SaMD lacking a user interface (e.g. middleware for image conversion) must be capable of transmitting the UDI through an API.

d. Only the human readable portion of the UDI is required in electronic displays of the SaMD. The UDI AIDC marking needs not be used in the electronic displays, e.g. about menu, splash screen, etc...; i.e. SaMD not being distributed by the use of physical carriers (CDs, DVDs or similar) will not carry an AIDC.

e. The human readable format of the UDI for the SaMD should include the Application Identifiers (AI) for GS1, and Flag Characters for HIBC, to assist the end user in identifying the UDI and determining which standard is being used to create the UDI.

In relazione ai suddetti requisiti è utile specificare che quando il software è fornito su supporto fisico quest'ultimo non è un dispositivo medico e quindi non è richiesta l'attribuzione di un UDI per esso. Lo stesso supporto può però essere identificato mediante il proprio numero di lotto o numero di serie o un altro mezzo di controllo della produzione. Inoltre, in accordo con il punto d) per i software non è richiesto mostrare sul display anche l'AIDC, ma risulta comunque possibile.

Conclusione

Questo elaborato ha cercato di fornire un'analisi il più completa possibile della legislazione e della normativa relativa ai dispositivi medici software.

Per quanto riguarda il panorama europeo è stato analizzato il regolamento (UE) 745/2017 soffermandosi sugli aspetti di maggiore interesse per un fabbricante di dispositivi medici e si è scelto di studiare esclusivamente norme armonizzate, cioè quelle norme elaborate dagli Organismi di Normazione Europea.

Quest'ultima scelta è stata effettuata tenendo presente che i dispositivi conformi alle norme armonizzate, i cui riferimenti sono pubblicati nella Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea, possono essere considerati conformi anche alle prescrizioni dell'MDR contemplate da tali norme o parti di esse; al contrario non si può affermare ciò utilizzando altre tipologie di norme.

L'analisi delle sole norme armonizzate ha comunque permesso l'approfondimento di molti temi di interesse per i dispositivi medici software. È emerso infatti che la nascita di numerosi software a sé stanti destinati ad essere utilizzati in un contesto medico sta favorendo lo sviluppo e la revisione di diverse norme al fine di garantire prodotti sempre più affidabili e sicuri: ad esempio è stata redatto lo standard EN 82304-1:2017 che norma le fasi del ciclo di vita di un software non analizzate nella EN 62304:2006+A1:2015, quest'ultima è in fase di revisione ed è in fase di pubblicazione la norma EN 80001-5-1 che identificherà le attività necessarie per garantire la sicurezza informatica.

A seguito della pubblicazione del nuovo regolamento relativo ai dispositivi medici, l'MDCG ha pubblicato diverse linee guida come supporto al soddisfacimento delle prescrizioni contenute nello stesso. In particolare, dalla guida *MDCG 2019-11*, oltre che direttamente dall'MDR, sono state estratte la maggior parte delle informazioni utilizzate per identificare i criteri da adottare per qualificare il software come dispositivo medico e per stabilire le procedure da seguire per la classificazione e l'immissione sul mercato degli stessi. Uno dei maggiori contributi forniti da questo elaborato è infatti il flowchart (Figura 3.2) attraverso cui poter classificare correttamente un dispositivo medico software.

Nell'analisi effettuata del panorama legislativo statunitense relativo ai dispositivi medici si sono approfonditi gli stessi aspetti analizzati per i dispositivi medici software nel panorama europeo al fine di identificare le eventuali difficoltà che si potrebbero incontrare nel caso in cui si volesse immettere un software su entrambi i mercati.

Il quadro generale della legislazione statunitense è stato quindi fornito allo scopo di identificare similitudini e differenze tra le due legislazioni. Fondamentale differenza è che mentre l'approccio europeo prevede l'utilizzo del Regolamento per l'identificazione sia dei requisiti da soddisfare che della giusta classe di appartenenza di un dispositivo medico,

l'approccio americano prevede che tale identificazione sia stabilita per ogni dispositivo nel corrispondente regolamento specifico, contenuto nel CFR.

Inoltre, non tutti i software che soddisfano la definizione di dispositivo medico sono soggetti alle prescrizioni del FD&C Act, cioè l'insieme delle leggi che regolano questo ambito, poiché l'FDA esercita il controllo solo sui software da cui possono derivare dei rischi per la salute nel caso non funzionino come previsto.

Sulla base di tali considerazioni è nata l'esigenza di dettagliare, analizzando le guide pubblicate dall'FDA, le diverse tipologie di dispositivi medici software piuttosto che specificare nel dettaglio le prescrizioni che i fabbricanti devono soddisfare per ogni software. Come già affermato, quest'ultimo compito è infatti assolto dai regolamenti specifici.

In conclusione, data la complessità e la vastità dell'argomento trattato, durante la stesura dell'elaborato sono state effettuate delle scelte di trattazione, ma esse non hanno compromesso il raggiungimento dello scopo prefissato. Nonostante ciò, sarebbe opportuno effettuare uno studio più approfondito delle norme ad oggi in fase di lavorazione e trattare nel dettaglio la valutazione clinica di dispositivi medici software e la conduzione di indagini cliniche per gli stessi essendo esse fondamentali per poter procedere all'immissione di un dispositivo sia sul mercato europeo che su quello statunitense.

Allegato I

Cambiamenti significativi nella progettazione e nella destinazione d'uso di un software che possono essere considerati "significativi" interpretando l'articolo 120(3) dell'MDR

I flowchart riportati in questo allegato sono stati estratti dalla guida MDCG 2020-3 tralasciando i passi decisionali che non riguardano i dispositivi medici software

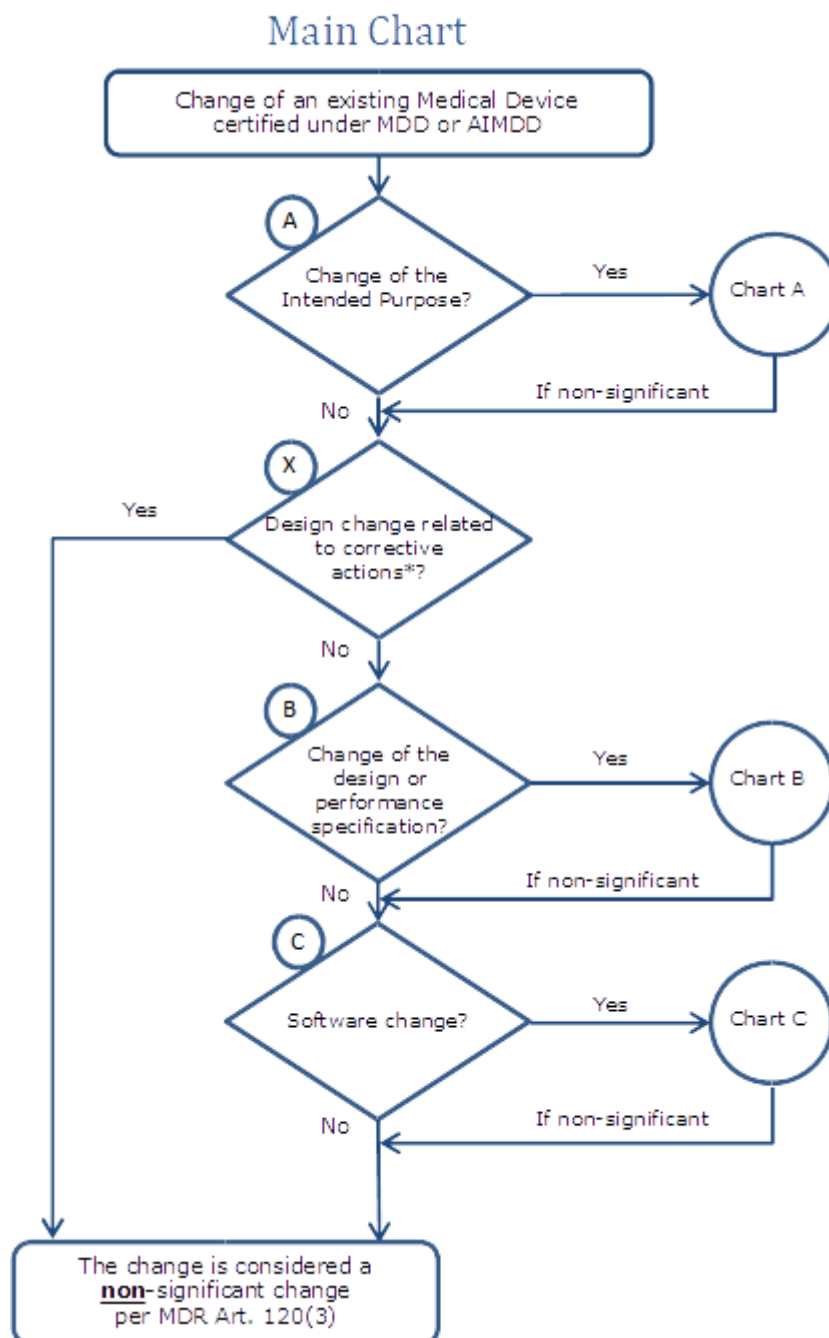


Chart A

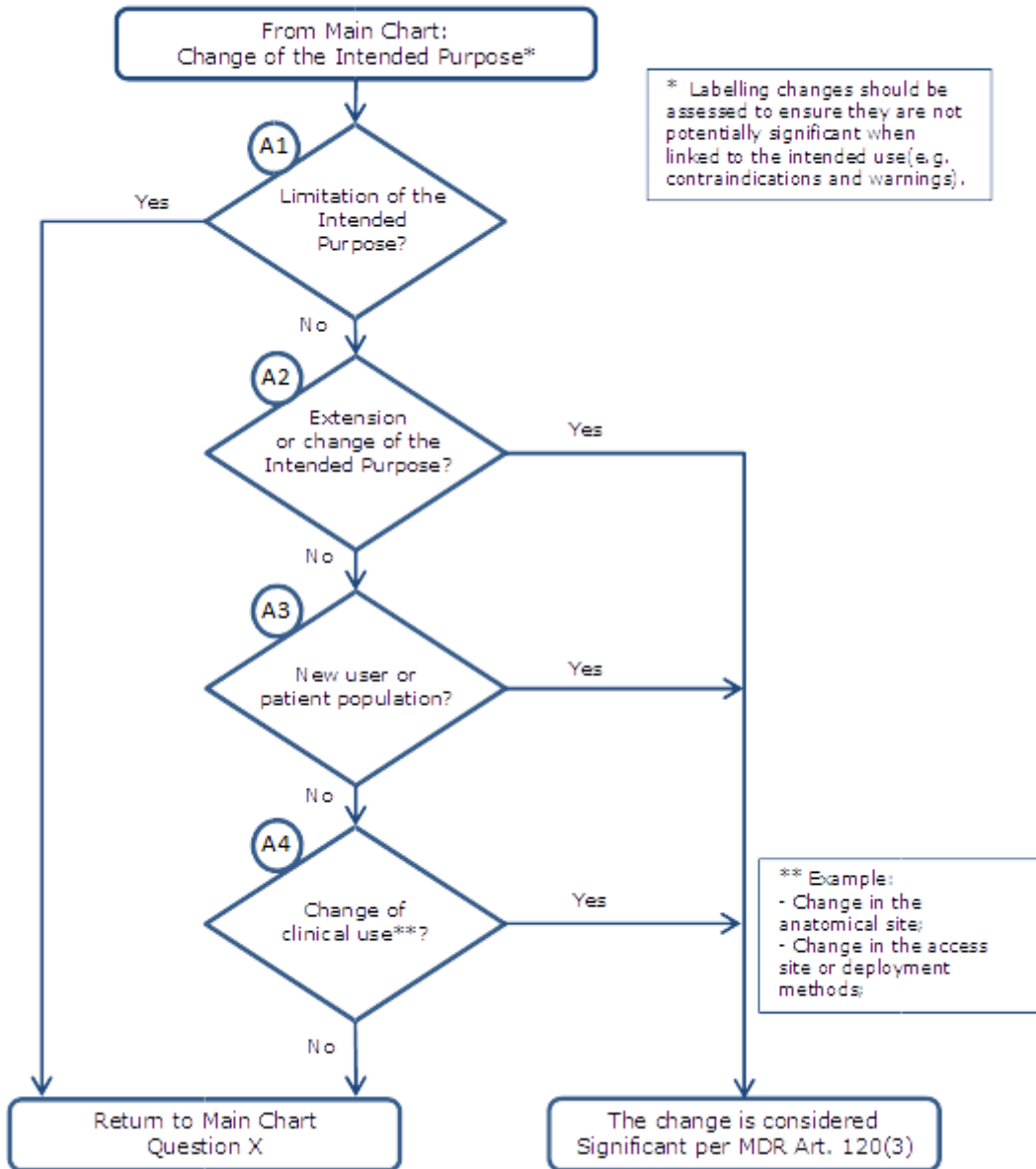


Chart B

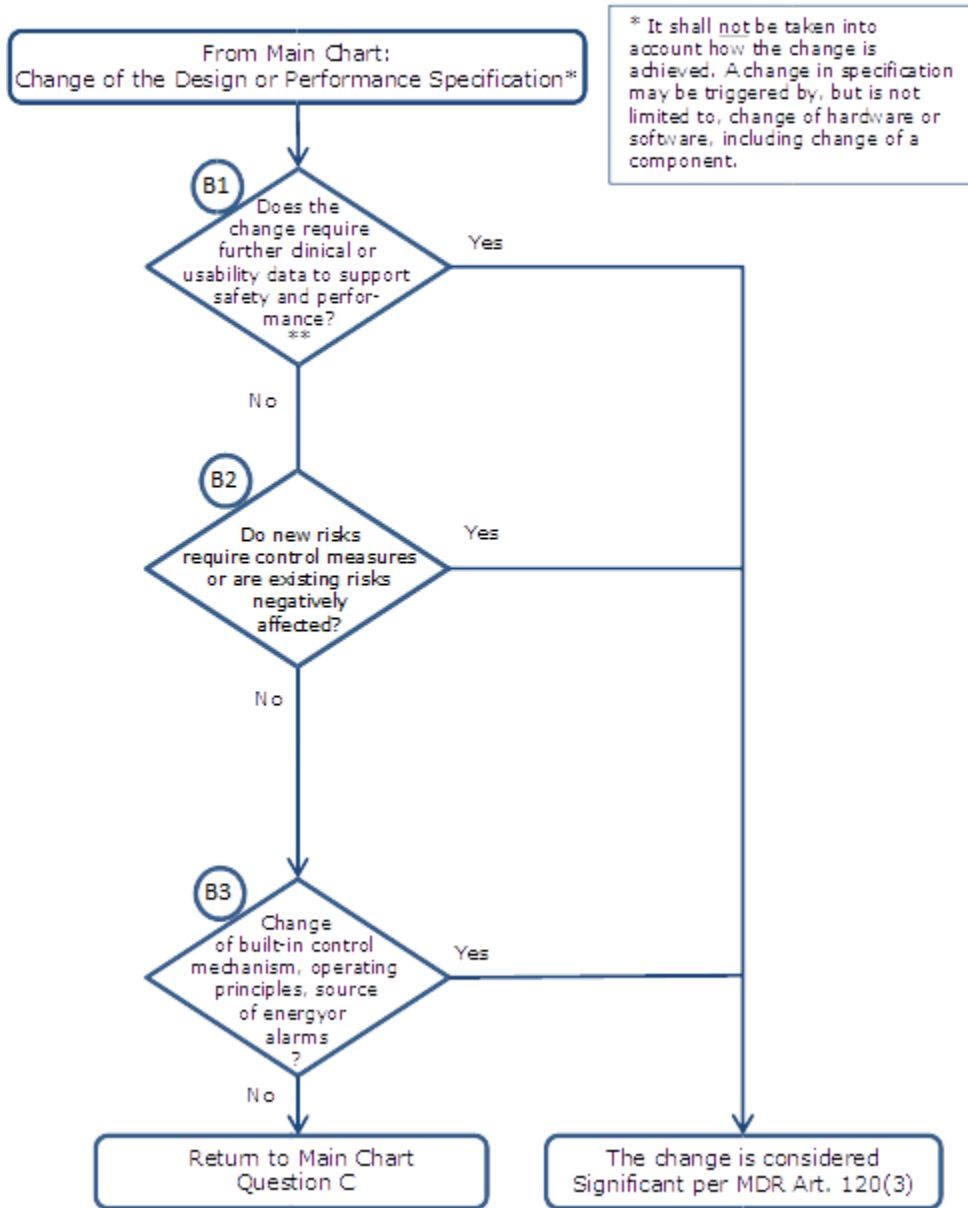
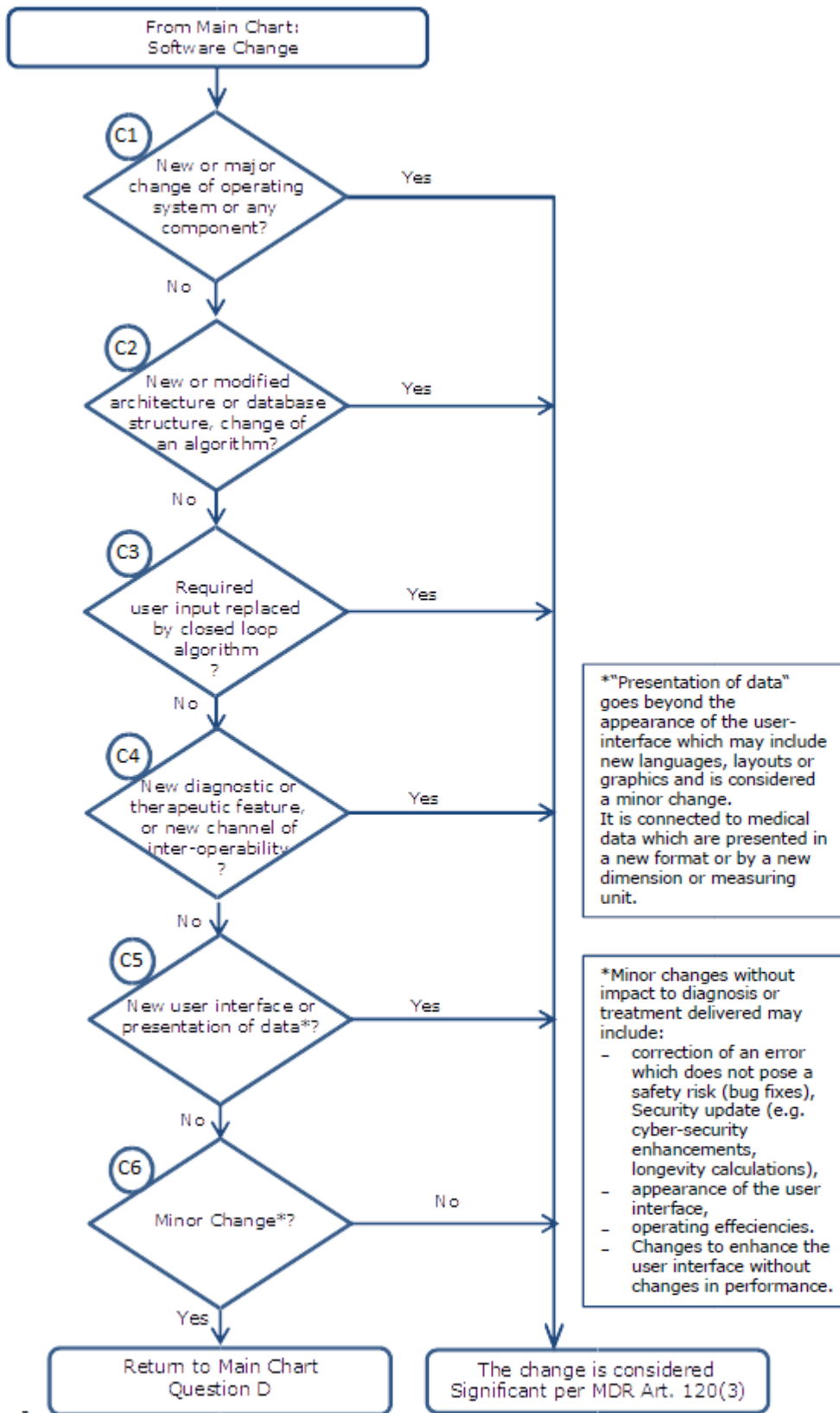


Chart C



Allegato II

Tabella di concordanza tra il FD&C Act e il 21 U.S.C.

SEZIONE FD&C ACT	SEZIONE UNITED STATES CODE, TITOLO 21
	Front Matter
<i>Capitolo I</i>	<i>Sottocapitolo I – Short Title</i>
Sec. 1	Sec. 301 - Short title
<i>Capitolo II</i>	<i>Sottocapitolo II - Definition</i>
Sec. 201	Sec. 321 - Definitions; generally
	Sec. 321a - "Butter" defined
	Sec. 321b - "Package" defined
	Sec. 321c - Nonfat dry milk; "milk" defined
	Sec. 321d - Market names for catfish and ginseng
<i>Capitolo III</i>	<i>Sottocapitolo III – Prohibited acts and Penalties</i>
Sec. 301	Sec. 331 - Prohibited acts
Sec. 302	Sec. 332 - Injunction proceedings
Sec. 303	Sec. 333 - Penalties
	Sec. 333a - Repealed. Pub. L. 101-647, title XIX, §1905, Nov. 29, 1990, 104 Stat. 4853
Sec. 304	Sec. 334 - Seizure
Sec. 305	Sec. 335 - Hearing before report of criminal violation
Sec. 306	Sec. 335a - Debarment, temporary denial of approval and suspension
Sec. 307	Sec. 335b - Civil penalties
Sec. 308	Sec. 355c - Authority to withdraw approval of abbreviated drug applications
Sec. 309	Sec. 336 - Report of minor violations
	Sec. 337 - Proceedings in name of United States; provision as to subpoenas
Sec. 310	Sec. 337a - Extraterritorial jurisdiction
<i>Capitolo V</i>	<i>Sottocapitolo V, Parte A - Drugs and Devices</i>
Sec. 501	Sec. 351 - Adulterated drugs and devices
Sec. 502	Sec. 352 - Misbranded drugs and devices
Sec. 503	Sec. 353 - Exemptions and consideration for certain drugs, devices, and biological products
Sec. 503A	Sec. 353a - Pharmacy compounding
Sec. 503A-1	Sec. 353a-1 - Enhanced Communication
Sec. 503B	Sec. 353b - Outsourcing facilities
Sec. 503C	Sec. 353c - Prereview of television advertisements
Sec. 504	Sec. 354 - Veterinary feed directive drugs
Sec. 505	Sec. 355 - New drugs
	Sec. 355-1 - Risk evaluation and mitigation strategies
Sec. 505A	Sec. 355a - Pediatric studies of drugs
	Sec. 355b - Adverse-event reporting
Sec. 505B	Sec. 355c - Research into pediatric uses for drugs and biological products
	Sec. 355c-1 - Report
Sec. 505C	Sec. 355d - Internal committee for review of pediatric plans, assessments, deferrals, and waivers
Sec. 505D	Sec. 355e - Pharmaceutical security
Sec. 506	Sec. 356 - Fast track products
	Sec. 355f - Extension of exclusivity period for new qualified infectious disease products
	Sec. 356. Expedited approval of drugs for serious or life-threatening diseases or conditions
	Sec. 356-1 - Accelerated approval of priority countermeasures
Sec. 506A	Sec. 356a - Manufacturing changes
Sec. 506B	Sec. 356b - Reports of postmarketing studies
Sec. 506C	Sec. 356c - Discontinuance or interruption in the production of life-saving drugs
	Sec. 356c-1 - Annual reporting on drug shortages
	Sec. 356d - Coordination; task force and strategic plan
	Sec. 356e - Drug shortage list

	Sec. 356f - Hospital repackaging of drugs in shortage
	Sec. 357 - Repealed. Pub. L. 105-115, title I, §125(b)(1), Nov. 21, 1997, 111 Stat. 2325
Sec. 508	Sec. 358 - Authority to designate official names
Sec. 509	Sec. 359 - Nonapplicability of subchapter to cosmetics
Sec. 510	Sec. 360 - Registration of producers of drugs or devices
Sec. 511	Sec. 360a - Clinical trial guidance for antibiotic drugs
	Sec. 360a-1 - Clinical trials
Sec. 512	Sec. 360b - New animal drugs
Sec. 513	Sec. 360c - Classification of devices intended for human use
	Sec. 360c-1 - Reporting
Sec. 514	Sec. 360d - Performance standards
Sec. 515	Sec. 360e - Premarket approval
Sec. 515A	Sec. 360e-1 - Pediatric uses of devices
Sec. 516	Sec. 360f - Banned devices
Sec. 517	Sec. 360g - Judicial review
	Sec. 360g-1. Agency documentation and review of significant decisions regarding devices
Sec. 518	Sec. 360h - Notification and other remedies
	Sec. 360h-1. Program to improve the device recall system
Sec. 519	Sec. 360i - Records and reports on devices
Sec. 520	Sec. 360j - General provisions respecting control of devices intended for human use
Sec. 521	Sec. 360k - State and local requirements respecting devices
Sec. 522	Sec. 360l - Postmarket surveillance
Sec. 523	Sec. 360m - Accredited persons
Sec. 524	Sec. 360n - Priority review to encourage treatments for tropical diseases
	Sec. 360n-1. Priority review for qualified infectious disease products
	<i>Sottocapitolo V, Parte C - Electronic Product Radiation Control</i>
Sec. 531	Sec. 360hh - Definitions
Sec. 532	Sec. 360ii - Program of control
Sec. 533	Sec. 360jj - Studies by Secretary
Sec. 534	Sec. 360kk - Performance standards for electronic products
Sec. 535	Sec. 360ll - Notification of defects in and repair or replacement of electronic products
Sec. 536	Sec. 360mm - Imports
Sec. 537	Sec. 360nn - Inspection, records, and reports
Sec. 538	Sec. 360oo - Prohibited acts
Sec. 539	Sec. 360pp - Enforcement
	Sec. 360qq - Repealed. Pub. L. 105-362, title VI, §601(a)(2)(A), Nov. 10, 1998, 112 Stat. 3285
Sec. 541	Sec. 360rr - Federal-State cooperation
Sec. 542	Sec. 360ss - State standards
	<i>Sottocapitolo V, Parte D - Dissemination of Treatment Information</i>
	Secs. 360aaa to 360aaa-6 - Omitted
	<i>Sottocapitolo V, Parte E - General Provisions Relating to Drugs and Devices</i>
Sec. 561	Sec. 360bbb - Expanded access to unapproved therapies and diagnostics
Sec. 562	Sec. 360bbb-1 - Dispute resolution
Sec. 563	Sec. 360bbb-2 - Classification of products
Sec. 564	Sec. 360bbb-3 - Authorization for medical products for use in emergencies
	Sec. 360bbb-3a - Emergency use of medical products
	Sec. 360bbb-3b - Products held for emergency use
Sec. 565	Sec. 360bbb-4 - Countermeasure development, review, and technical assistance
Sec. 566	Sec. 360bbb-5 - Critical Path Public-Private Partnerships
Sec. 567	Sec. 360bbb-6 - Risk communication
	Sec. 360bbb-7 - Notification
	Sec. 360bbb-8 - Consultation with external experts on rare diseases, targeted therapies, and genetic targeting of treatments
	Sec. 360bbb-8a - Optimizing global clinical trials
	Sec. 360bbb-8b - Use of clinical investigation data from outside the United States
	Sec. 360bbb-8c - Patient participation in medical product discussion
	<i>Sottocapitolo V, Parte G - Medical Gases (sections 360ddd to 360ddd-2)</i>
Sec. 360ddd - Definitions	
	Sec. 360ddd-1 - Regulation of medical gases

	Sec. 360ddd-2 - Inapplicability of drug fees to designated medical gases
	<i>Sottocapitolo V, Parte I—Nonprescription Sunscreen and Other Active Ingredients</i>
	Sec. 360fff - Definitions
	Sec. 360fff-1 - Submission of requests
	Sec. 360fff-2 - Eligibility determinations; data submission; filing
	Sec. 360fff-3 - GRASE determination
	Sec. 360fff-4 - Guidance; other provisions
	Sec. 360fff-5 - Sunscreen monograph
	Sec. 360fff-6 - Non-sunscreen time and extent applications
	Sec. 360fff-7 - Report
<i>Capitolo VII</i>	<i>Sottocapitolo VII, Parte A - General Administrative Provisions</i>
Sec. 701	Sec. 371 - Regulations and hearings
Sec. 702	Sec. 372 - Examinations and investigations
	Sec. 372a - Transferred
Sec. 703	Sec. 373 - Records
Sec. 704	Sec. 374 - Inspection
	Sec. 374a - Inspections relating to food allergens
Sec. 705	Sec. 375 - Publicity
Sec. 706	Sec. 376 - Examination of sea food on request of packer; marking food with results; fees; penalties
	Sec. 377 - Revision of United States Pharmacopoeia; development of analysis and mechanical and physical tests
Sec. 707	Sec. 378 - Advertising of foods
Sec. 708	Sec. 379 - Confidential information
Sec. 709	Sec. 379a - Presumption of existence of jurisdiction
Sec. 710	Sec. 379b - Consolidated administrative and laboratory facility
	Sec. 379c - Transferred
Sec. 711	Sec. 379d - Automation of Food and Drug Administration
Sec. 712	Sec. 379d-1 - Conflicts of interest
Sec. 713	Sec. 379d-2 - Policy on the review and clearance of scientific articles published by FDA employees
	Sec. 379d-3 - Streamlined hiring authority
	Sec. 379d-4 - Reporting requirements
	Sec. 379d-5. Guidance document regarding product promotion using the Internet
	<i>Sottocapitolo VII, Parte B - Colors</i>
Sec. 721	Sec. 379e - Listing and certification of color additives for foods, drugs, devices, and cosmetics
	<i>Sottocapitolo VII, Parte C - Fees</i>
	<i>Sottoparte 1 - freedom of information fees</i>
Sec. 731	Sec. 379f - Recovery and retention of fees for freedom of information requests
	<i>Sottocapitolo VII, Parte C - Fees</i>
	<i>Sottoparte 3 - fees relating to devices</i>
Sec. 737	Sec. 379i - Definitions
Sec. 738	Sec. 379j - Authority to assess and use device fees
Sec. 738A	Sec. 379j-1 - Reauthorization; reporting requirements
	Subpart 8 - fees relating to biosimilar biological products
	Sec. 379j-51 - Definitions
	Sec. 379j-52 - Authority to assess and use biosimilar biological product fees
	Sec. 379j-53 - Reauthorization; reporting requirements
	<i>Sottocapitolo VII, Parte C - Fees</i>
	<i>Sottoparte 9 - fees relating to outsourcing facilities</i>
	Sec. 379j-61 - Definitions
	Sec. 379j-62 - Authority to assess and use outsourcing facility fees
	<i>Sottocapitolo VII, Parte D - Information and Education</i>
Sec. 741	Sec. 379k - Information system
	Sec. 379k-1 - Electronic format for submissions
Sec. 742	Sec. 379l - Education
	<i>Sottocapitolo VII, Parte E - Environmental Impact Review</i>

Sec. 746	Sec. 379o - Environmental impact
	<i>Sottocapitolo VII, Parte G - Safety Reports</i>
Sec. 756	Sec. 379v - Safety report disclaimers
	<i>Sottocapitolo VII, Parte H - Serious Adverse Event Reports</i>
Sec. 760	Sec. 379aa - Serious adverse event reporting for nonprescription drugs
Sec. 761	Sec. 379aa-1 - Serious adverse event reporting for dietary supplements
	<i>Sottocapitolo VII, Parte I - Reagan-Udall Foundation for the Food and Drug Administration</i>
Sec. 770	Sec. 379dd - Establishment and functions of the Foundation
Sec. 771	Sec. 379dd-1 - Location of Foundation
Sec. 772	Sec. 379dd-2 - Activities of the Food and Drug Administration
<i>Capitolo VIII</i>	<i>Sottocapitolo VIII - Imports and Exports</i>
Sec. 801	Sec. 381 - Imports and exports
Sec. 802	Sec. 382 - Exports of certain unapproved products
Sec. 803	Sec. 383 - Office of International Relations
Sec. 804	Sec. 384 - Importation of prescription drugs
Sec. 805	Sec. 384a - Foreign supplier verification program
Sec. 806	Sec. 384b - Voluntary qualified importer program
Sec. 807	Sec. 384c - Inspection of foreign food facilities
Sec. 808	Sec. 384d - Accreditation of third-party auditors
	Sec. 384e. Recognition of foreign government inspections
<i>Capitolo X</i>	<i>Sottocapitolo X - Miscellaneous</i>
Sec. 1001	Sec. 391 - Separability clause
Sec. 1002	Sec. 392 - Exemption of meats and meat food products
Sec. 1003	Sec. 393 - Food and Drug Administration
Sec. 1003a	Sec. 393a - Office of Pediatric Therapeutics
Sec. 1004	Sec. 394 - Scientific review groups
Sec. 1005	Sec. 395 - Loan repayment program
Sec. 1006	Sec. 396 - Practice of medicine
Sec. 1007	Sec. 397 - Contracts for expert review
Sec. 1008	Sec. 398 - Notices to States regarding imported food
Sec. 1009	Sec. 399 - Grants to enhance food safety
Sec. 1010	Sec. 399a - Office of the Chief Scientist
Sec. 1011	Sec. 399b - Office of Women's Health
Sec. 1012	Sec. 399c - Improving the training of State, local, territorial, and tribal food safety officials
	Sec. 399d - Employee protections
	Sec. 399e - Nanotechnology
Sec. 1013	Sec. 399f - Ensuring adequate information regarding pharmaceuticals for all populations, particularly underrepresented subpopulations, including racial subgroups

Bibliografia

- [1] Atto legislativo, «REGOLAMENTO (UE) 2017/745 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio,» Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea, 5 maggio 2017.
- [2] MDCG, «2019-13. Guidance on sampling of MDR Class IIa/ Class IIb and IVDR Class B / Class C devices for the assessment of the technical documentation,» dicembre 2019.
- [3] Atto legislativo, «DECISIONE DI ESECUZIONE (UE) 2019/1396 della Commissione del 10 settembre 2019 recante modalità di applicazione del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda la designazione dei gruppi di esperti nel settore dei dispositivi medici,» Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea, 11 settembre 2019.
- [4] Atto legislativo, «REGOLAMENTO (UE) 2020/561 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 23 aprile 2020 che modifica il regolamento (UE) 2017/745 relativo ai dispositivi medici, per quanto riguarda le date di applicazione di alcune delle sue disposizioni,» Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea, 24 aprile 2020.
- [5] Atto legislativo, «Rettifica del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio,» Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea, 27 dicembre 2019.
- [6] MDCG, «2020-3. Guidance on significant changes regarding the transitional provision under Article 120 of the MDR with regard to devices covered by certificates according to MDD or AIMDD,» Marzo 2020.
- [7] MDCG, «2019-4. Timelines for registration of device data elements in EUDAMED,» Aprile 2019.
- [8] EN 62304:2006+A1:2015, «Medical Device Software - Software life-cycle processes».
- [9] EN 82304-1:2017 , «Health Software - Part 1: General requirements for product safety».
- [10] EN 62366-1:2015, « Medical Devices – Part 1: Application of usability engineering to medical devices».
- [11] [Online]. Available: <http://www.en13606.org/information.html>. [Consultato il giorno 20 5 2020].
- [12] EN ISO 13606-1:2019, « Health informatics - Electronic health record communication - Part 1: Reference model».
- [13] Muñoz, Pilar, et al., «The ISO/EN 13606 standard for the interoperable exchange of electronic health records.,» *Journal of Healthcare Engineering*, vol. 2, n. 1, pp. 1-24, 2011.
- [14] EN ISO 13606-2:2019, «Health informatics - Electronic health record communication - Part 2: Archetype interchange specification».
- [15] EN ISO 13606-3:2019 , «Health informatics - Electronic health record communication - Part 3: Reference archetypes and term lists».

- [16] EN ISO 13606-4:2019, «Health informatics - Electronic health record communication - Part 4: Security».
- [17] EN ISO 13606-5:2019, «Health informatics - Electronic health record communication - Part 5: Interface specification».
- [18] ENISA, «Definition of Cybersecurity - Gaps and overlaps in standardisation,» 1 luglio 2016.
- [19] MDCG, «2019-16. Guidance on Cybersecurity for medical devices,» Dicembre 2019.
- [20] MDCG, «2019-11. Qualification and classification of software in Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746,» Ottobre 2019.
- [21] V. Gioia, «Tesi di laurea magistrale: Metodologia di sviluppo di un software medicale basata sul suo ciclo di vita e conforme alle normative vigenti,» Anno accademico 2013-2014.
- [22] Office of the Law Revision Counsel, «UNITED STATES CODE,» [Online]. Available: <https://uscode.house.gov/browse.xhtml>.
- [23] FDA, «The 510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notifications [510(k)],» luglio 2014.
- [24] IMDRF, «Unique Device Identification system (UDI system) Application Guide,» Marzo 2019.
- [25] FDA, «Medical Device Accessories and Classification Pathways - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff,» dicembre 2017.
- [26] FDA, «Changes to Existing Medical Software Policies Resulting from Section 3060 of the 21st Century Cures Act - Guidance for Industry and Food and Drug Administration,» settembre 2019.
- [27] FDA, «Medical Device Data Systems, Medical Image Storage Devices, and Medical Image Communications Devices - Guidance for Industry and Drug Administration Staff,» settembre 2019.
- [28] FDA, «Police for Device Software Functions and Mobile Medical Applications,» settembre 2019.
- [29] FDA, «Clinical Decision Support Software - Draft Guidance for Industry and Drug Administration Staff,» settembre 2019.
- [30] IMDRF Software as a Medical Device (SaMD) Working Group, «"Software as a Medical Device": Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations,» 18 September 2014.
- [31] MDCG, «2020-2. Class I Transitional provisions under Article 120 (3 and 4) - (MDR),» Marzo 2020.
- [32] MDCG, «2018-5. UDI Assignement to Medical Device Software,» Ottobre 2018.
- [33] Atto legislativo, «REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) 2017/2185 DELLA COMMISSIONE del 23 novembre 2017 relativo all'elenco dei codici e delle corrispondenti tipologie di dispositivi destinato a specificare lo scopo della designazione degli organismi notificati nel settore dei dispositivi medici a norma del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio e dei dispositivi medico-diagnostici in vitro a norma del regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio,» Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea, 24 novembre 2017.
- [34] Atto legislativo, «Rettifica del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva

2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio,» Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea, 3 maggio 2019.

[35] Atto legislativo, «REGOLAMENTO (UE) 2017/746 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione,» Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea, 5 maggio 2017.

[36] MDCG, «2018-1 v3. Guidance on BASIC UDI-DI and changes to UDI-DI,» marzo 2020.

Ringraziamenti

In chiusura di questo elaborato vorrei dedicare alcune righe a coloro che mi hanno sostenuta e aiutata durante tutto il mio percorso universitario. Sono stati infatti tre anni lunghi, con alcune difficoltà, ma vissuti con serenità grazie alle persone che mi circondavano.

In particolare, vorrei ringraziare la professoressa Gabriella Balestra per la sua grande disponibilità e pazienza e per avermi guidato nella fase più importante del mio percorso accademico.

Ringrazio tutti i miei professori di questi anni: ciascuno di voi, in modo personale ed unico, mi ha trasmesso la sua passione e indotto a mettere sempre il massimo impegno in ciò che faccio.

Un ringraziamento va alla mia famiglia, che ha appoggiato ogni mia decisione e senza il cui sostegno ed incoraggiamento non avrei potuto raggiungere questo traguardo. Devo a voi una parte consistente di ciò che sono oggi.

Un grazie ai miei amici per aver condiviso la quotidianità e momenti speciali. Anche da lontano mi siete sempre stati accanto e mi avete fatto mantenere il sorriso qualunque cosa accadesse: senza di voi arrivare alla laurea sarebbe stato molto più noioso e difficile.

In ultimo, ringrazio tutti i miei compagni di corso, che hanno contribuito alla mia crescita. Non dimenticherò facilmente le intere giornate a studiare insieme e a scambiarci le diverse opinioni.