



# VIGILANZA E SORVEGLIANZA POST-COMMERCIALIZAZIONE SUI DISPOSITIVI MEDICI, ALLA LUCE DEL NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO: L'IMPATTO DEI NUOVI REQUISITI

## SU UN DISTRIBUTORE DI DISPOSITIVI MEDICI

### Medical device post-market vigilance and surveillance in the light of the new EU regulation: the impact of the new requirements on a medical device distributor

**Alice Cecchinato, Chiara Pozzato<sup>1</sup>, Sebastian Neuss<sup>2</sup>, Fulvia Feltrin<sup>1</sup>**

Progetto di stage svolto presso 1PharmaLex Italy S.r.l - Milano (Mi), in collaborazione con 2 YES Medical Device Services GmbH, un'azienda del gruppo PharmaLex

#### Keywords

Regulation (Eu) 2017/745  
MDR 2017/745  
Medical Devices  
Post-Market Vigilance  
and Surveillance  
Distributor

#### Abstract

*Background* With the entry into force of the new EU Regulation, the MDR 2017/745, which shall be applied from 26th May 2020\*, stakeholders dealing with medical devices shall be compliant with the new requirements introduced.

*Aim* The scope is to analyze the main changes in comparison to the previous legislation and the practical effect they will have on the system, especially from a post-market vigilance and surveillance perspective. The starting point is a client's request: which is the impact of the new Regulation on a medical device distributor and how to organize the vigilance and surveillance system in the light of the new requirements? This work allowed us to reflect on how to embrace practically the changes introduced by the new Regulation, proposing a generic approach intended to implement the current system with the new requirements.

*Methods* For the scope of our work, we considered all the sources available to define the previous medical devices legal framework and to draw the new legal setting, such as the national and European legislation, EMA and the Italian Ministry of Health official statements. Using the plan-do-check-act approach, we described a scheme of activities the distributor shall perform, differentiating two scenarios: a pure distributor and a distributor who assumes the manufacturer's obligations, in accordance to article 14 and 16 of the new Regulation.

*Results and Conclusions* The new requirements introduced by the MDR 2017/745 have increased the workload requested to stakeholders involved in the medical devices. It appears evident that the major impact of the Regulation is on the manufacturer: the number of tasks requested is more significant and strictly regulated than before. Also, on the figure of a pure distributor the number of tasks requested are higher but, in somehow, it could be argued that most of the activities described in article 14 of the Regulation are activities that a well-functioning distributor (with a good quality system in place) would have carried out regardless of the new legal requirements. However, in response to the increased workload, it is expected also

Corrispondenza: Alice Cecchinato. E-mail: [alice.cecchinato@gmail.com](mailto:alice.cecchinato@gmail.com)

an increase in the safety and transparency around medical devices, but only future analysis will confirm that.

*\* In the context of the COVID-19 pandemic and the consequent health crisis, on 23rd April 2020 was published in the Official Journal of the European Union the Regulation (EU) 2020/561 amending the MDR 2017/745 for what it concerns the date of application of some of the provisions contained therein, postponing them to 26th May 2021.*

## Introduzione

### Analisi del quadro normativo sui dispositivi medici

La normativa sui dispositivi medici (di seguito denominati DM), basata su un approccio innovativo che punta all'armonizzazione tecnica e alla standardizzazione iniziato nel 1985; è quindi relativamente recente se confrontata con la legislazione sui medicinali. Da allora, al fine di garantire un elevato livello di sicurezza e protezione della salute pubblica, il quadro normativo europeo sui DM è stato caratterizzato da tre direttive: la Direttiva 90/385/CEE sui dispositivi medici impiantabili attivi, la Direttiva 93/42/CEE concernente i DM e i successivi emendamenti introdotti con la Direttiva 2007/47/CE (di seguito denominate le Direttive).

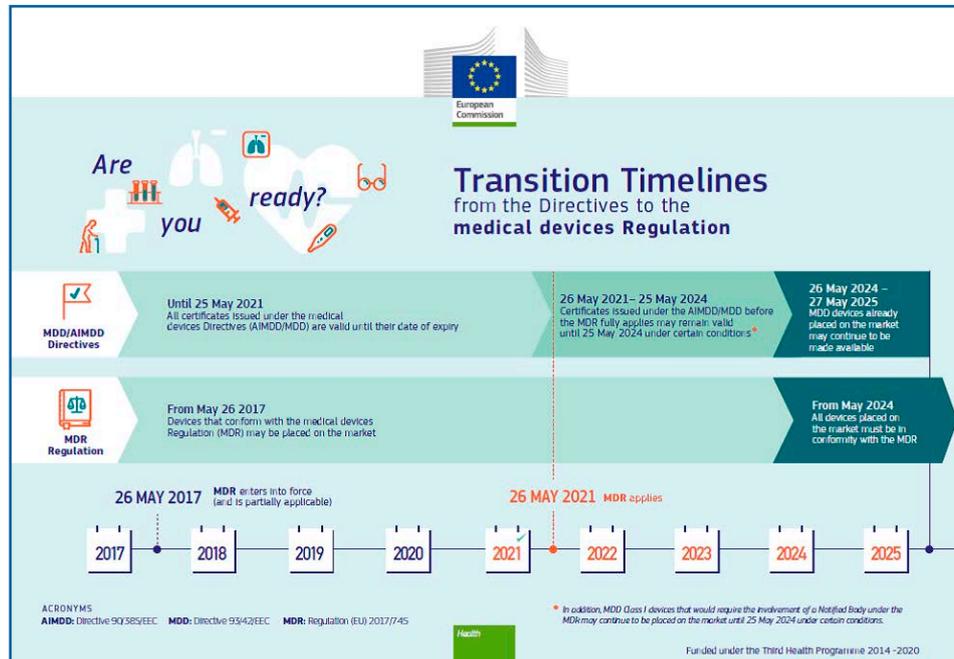
Una direttiva europea, per definizione, deve essere accolta nel diritto nazionale di ciascuno Stato membro; per quanto concerne l'Italia, la Direttiva 90/385/CEE è stata recepita con il Decreto Legislativo n. 507 del 14 dicembre 1992 [1], mentre la direttiva 93/42/CEE e la direttiva 2007/47/CE rispettivamente con il decreto legislativo n. 46 del 24 febbraio 1997 [2] e il decreto legislativo n. 37 del 25 gennaio 2010 [3].

Nel 2010 migliaia di persone in tutto il mondo sono state vittime dello scandalo delle protesi mammarie al silicone della società *Poly Implant Prothèse* (PIP), con 400.000 protesi mammarie potenzialmente coinvolte. L'incidente ha mostrato una mancanza di sorveglianza post-commercializzazione sui DM: le protesi al silicone erano in linea con i requisiti di marcatura CE, ma in fase di produzione il fabbricante fece uso di silicone di tipo industriale in sostituzione di quello approvato di grado medico. Il gel utilizzato, poiché di bassa qualità, determinò una maggiore incidenza di rotture dell'impianto.

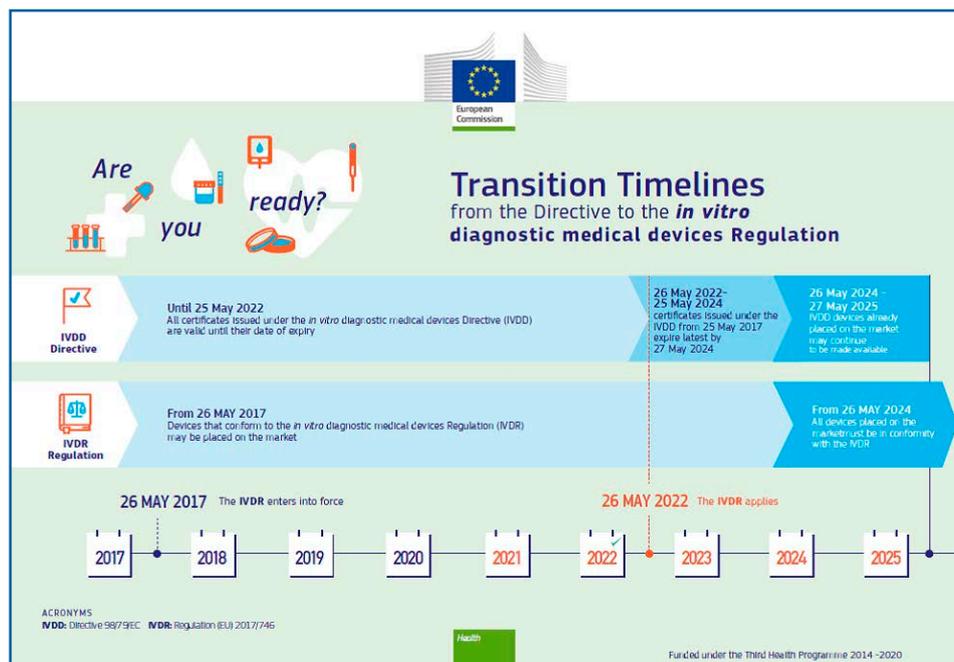
Quindi, considerando l'incidente delle protesi mammarie e tenendo conto che l'industria dei DM è un settore vario, innovativo, dinamico e in crescita, la Commissione europea ha pubblicato a settembre 2012 la proposta per un nuovo regolamento, modificata dal Parlamento nell'ottobre 2013 [4]. Finalmente, il 5 maggio 2017 è stato pubblicato nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea il nuovo regolamento sui DM, il Regolamento MDR 2017/745 del 5 aprile 2017 [5]. L'obiettivo era stabilire un solido quadro normativo e garantire il corretto funzionamento del mercato europeo dei DM, eliminando le differenze esistenti tra gli Stati membri, garantendo un elevato livello di salute e sicurezza pubblica e promuovendo l'innovazione dell'industria dei dispositivi medici. Inoltre, è stato emesso anche un nuovo regolamento per i dispositivi medico-diagnostici *in vitro* (in sigla IVDR), il regolamento UE 2017/746 [6].

I regolamenti sono entrati in vigore come legge, immediatamente e contemporaneamente in tutti gli stati membri, il 26 maggio 2017, con un periodo di transizione di tre e cinque anni. Pertanto, i regolamenti MDR e IVDR avrebbero avuto piena applicabilità in tutti gli stati membri dell'UE a partire dal 26 maggio 2020 e 2022 rispettivamente. A causa dell'epidemia COVID-19 e della conseguente crisi sanitaria senza precedenti che si è generata, il 23 aprile 2020 è stato pubblicato sulla Gazzetta UE il Regolamento 2020/561 [7] che ha modificato il Regolamento MDR 2017/745 per quanto riguarda la data di applicazione di alcune disposizioni in esso contenute, posticipandola al 26 maggio 2021 (**Figura 1.a**), mentre è rimasta invariata la data di applicabilità dell'IVDR (**Figura 1.b**). Durante il periodo di transizione, i dispositivi potranno essere immessi sul mercato ai sensi delle attuali Direttive UE o dei nuovi regolamenti (se completamente conformi ad essi). Tuttavia, i dispositivi immessi sul mercato dopo il periodo di transizione dovranno essere pienamente conformi ai rispettivi regolamenti, salvo che non desiderino avvalersi dell'estensione del periodo di validità del certificato CE. I nuovi regolamenti armonizzano le pratiche all'interno dell'UE, motivo per il quale è stato scelto di emanare un regolamento anziché una nuova direttiva [4, 5].

**Figura 1.a** Tempistiche di transizione dalle Direttive al Regolamento sui dispositivi medici (MDR) [INFOGRAPHIC TIMELINE-EN.pdf. tratto da [https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/getting-ready-new-regulations/health-institutions-reprocessing-single-use\\_en](https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/getting-ready-new-regulations/health-institutions-reprocessing-single-use_en). Ultimo accesso 11 novembre 2020].



**Figura 1.b** Tempistiche di transizione dalla Direttiva al Regolamento sui dispositivi medici in vitro (IVDR) [INFOGRAPHIC TIMELINE-EN.pdf. tratto da [https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/getting-ready-new-regulations/health-institutions-reprocessing-single-use\\_en](https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/getting-ready-new-regulations/health-institutions-reprocessing-single-use_en). Ultimo accesso 11 novembre 2020].



Per lo scopo di questo lavoro ci soffermeremo solo sul Regolamento MDR 2017/745 (di seguito denominato il Regolamento).

## Il Regolamento

È necessario innanzitutto definire che cos'è un DM. Secondo l'articolo 2 del Regolamento, un DM è " un 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;
- 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:

- i dispositivi per il controllo del concepimento o il supporto al concepimento;
- i prodotti specificamente destinati alla pulizia, disinfezione o sterilizzazione dei dispositivi" [5].

### Cambiamenti chiave introdotti dal regolamento

Il Regolamento differisce dalle Direttive in molteplici aspetti importanti; le modifiche più rilevanti includono:

- Espansione dell'ambito di applicazione del prodotto

La definizione di DM e DM impiantabile attivo è stata ampliata, includendo anche dispositivi con finalità cosmetiche anziché mediche, come ad esempio lenti a contatto e dispositivi e materiali per impianti cosmetici.

- Identificazione di una persona qualificata

I fabbricanti e i rappresentanti autorizzati sono tenuti a identificare almeno una persona all'interno della propria organizzazione che sia il responsabile ultimo della conformità a tutti i requisiti previsti dal Regolamento, e che abbia documentata esperienza e specifiche qualifiche in relazione ai compiti richiesti.

- Sistema d'identificazione unica dei dispositivi (sistema UDI, *Unic Device Identification*)

È obbligatorio fornire una nomenclatura unica dei DM, al fine di aumentare la tracciabilità dei DM in ogni momento della catena di distribuzione e permetterne un rapido e tempestivo richiamo qualora dovessero presentare rischi per la sicurezza. Inoltre, il database europeo sui dispositivi medici (EUDAMED) creato nel 2010 a seguito delle Direttive, sarà ampliato per fornire un accesso più efficiente alle informazioni sui DM approvati. Continuerà a essere sviluppato, ad esempio, con l'implementazione del sistema UDI, la raccolta dei report di vigilanza e delle domande per condurre un'indagine clinica negli Stati membri. Sarà strutturato in diversi moduli e le informazioni chiave saranno accessibili pubblicamente.

- Controllo post-commercializzazione rigoroso: rafforzamento della sorveglianza e della vigilanza del mercato

Il Regolamento chiarisce i diritti e gli obblighi delle Autorità Nazionali Competenti (ANC). Esse dovranno monitorare le caratteristiche e le prestazioni dei DM con ispezioni annunciate o a sorpresa e controlli su campioni di prodotto. Inoltre, dovranno riportare alla Commissione europea i risultati delle ispezioni, attraverso un resoconto annuale delle loro attività di sorveglianza e definendo un piano strategico di sorveglianza al fine di focalizzare le ispezioni sulla valutazione dei rischi e dei dati di vigilanza. Per quanto riguarda la vigilanza sui DM, le Direttive fornivano solamente linee guida generali, lasciando le attività di vigilanza sotto la responsabilità degli Stati membri. Il Regolamento, invece, ridefinisce i doveri e le funzioni degli Stati membri e dei fabbricanti, creando un sistema di scambio elettronico delle informazioni ispirato a Eudravigilance. I fabbricanti riporteranno elettronicamente nella banca dati europea gli incidenti gravi e le azioni correttive intraprese, con tempistiche di segnalazione ben definite, in base alla gravità dell'incidente. Ulteriori dettagli in merito verranno descritti successivamente in questo elaborato.

- Rafforzamento del controllo degli Organismi Notificati (ON)

Il Regolamento specifica i requisiti di cui gli ON devono essere in possesso, definendo regole più stringenti. Il produttore ha ancora la possibilità di scegliere l'ON, ma è vietato presentare parallelamente a più ON la richiesta di valutazione di conformità del prodotto. Inoltre, per i DM ad alto rischio, come quelli di classe III o che incorporano prodotti medicinali, la valutazione della conformità è demandata ad ON speciali (con

un panel di esperti altamente specializzati). Il Regolamento istituisce laboratori di riferimento nominati dalla Commissione europea per fornire assistenza tecnica e scientifica. Essi possono condurre audit senza preavviso ed eseguire controlli a campione sui DM commercializzati per analizzare la loro conformità alle specifiche di marcatura CE, il cui principio rimane invariato ma rafforzato.

- Definizione di specifiche tecniche comuni

La Commissione europea o i gruppi di esperti sono invitati a pubblicare specifiche tecniche comuni (parallelamente agli standard armonizzati e allo stato dell'arte) per superare le lacune esistenti e anticipare gli sviluppi tecnici, che devono essere considerati sia dai fabbricanti sia dagli ON.

- Introduzione di tessere per il portatore d'impianto

Schede contenenti le informazioni sui DM impiantati, con dati che saranno così prontamente disponibili e accessibili al paziente [8].

- Riclassificazione di alcune categorie di DM in classe III, come ad esempio le maglie chirurgiche e le protesi del disco intervertebrale [9].

- Richiesta di evidenze cliniche più rigorose per certi DM di classe IIb e III

Il Regolamento fornisce dettagli sulla metodologia da utilizzare per la valutazione clinica dei DM, definendo un approccio rafforzato molto simile a quello utilizzato negli studi clinici condotti per i medicinali. I fabbricanti devono condurre indagini cliniche nel caso in cui non abbiano prove cliniche sufficienti a dimostrare la sicurezza e il funzionamento dichiarati per il DM. Devono inoltre raccogliere e conservare i dati clinici post-commercializzazione con l'ottica di una continua valutazione dei potenziali rischi per la sicurezza.

- Definizione di un robusto meccanismo finanziario per garantire che i pazienti siano risarciti nel caso in cui ricevano prodotti difettosi [8]

- Rafforzamento della *governance* europea

Il Regolamento introduce un nuovo gruppo di coordinamento dei dispositivi medici (chiamato MDCG), composto da esperti degli Stati membri e presieduto dalla Commissione; definisce una maggiore cooperazione tra gli Stati membri nel campo della vigilanza e della sorveglianza del mercato e una valutazione obbligatoriamente coordinata delle indagini cliniche multicentriche [4].

Il presente progetto si pone l'obiettivo di descrivere le azioni che un distributore di DM deve intraprendere per conformarsi al Regolamento, con un focus sulla vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione. Si intende analizzare la situazione dal punto di vista di un distributore, descrivendo l'impatto del Regolamento MDR 2017/745 sulle attività.

Partendo da una richiesta reale ricevuta da un cliente, l'obiettivo è analizzare le modifiche introdotte dal Regolamento e suggerire un approccio che possa essere utile per far fronte nella pratica ai nuovi requisiti, implementando in modo efficace il sistema già esistente. Vengono presi in considerazione due possibili scenari:

1. dispositivi medici per i quali valgono gli obblighi generali previsti per la figura del distributore;
2. dispositivi medici per i quali al distributore si applicano gli obblighi previsti per il fabbricante.

Sfortunatamente non è stato possibile fornire risultati riferibili al progetto del cliente, poiché i tempi di elaborazione di questo articolo non hanno coinciso con le tempistiche di realizzazione del progetto del cliente. Pertanto, di seguito è descritto un approccio generico.

## Metodi

Il lavoro è stato eseguito in collaborazione con i colleghi di YES Medical Device Services GmbH, una società del gruppo PharmaLex.

Il sistema già in atto utilizzato dal cliente è stato inizialmente analizzato per comprenderne lo stato dell'arte, con lo scopo di implementarne o modificarne la struttura, rendendolo pienamente conforme ai nuovi requisiti. Tale approccio consentirà al cliente di iniziare a lavorare in base ai nuovi obblighi, gestendo le modifiche imposte dal Regolamento in modo efficace e sicuro.

Per raggiungere l'obiettivo, considerando il periodo di transizione in atto, sono state

utilizzate tutte le fonti ufficiali a disposizione, quali la legislazione nazionale ed europea e le note ufficiali di EMA e del Ministero della Salute italiano:

- Regolamento UE 2017/745 [5]
- Sito web del Ministero della Salute italiano, sezione DM [10]
- Sito web EMA, sezione DM [11]

Inoltre, per avere un quadro completo del precedente contesto normativo, sono state consultate le seguenti fonti:

- Decreto italiano n. 46 del 24 febbraio 1997 [2] e relative modifiche introdotte con il decreto legislativo n. 37 del 25 gennaio 2010 [3]
- Decreto legislativo n. 172 (art. 3) del 21 maggio 2004 [12]
- MEDDEV 2,12-1 Rev. 8 gennaio 2013 ed aggiuntiva guida [13, 14]

## Risultati

Ai fini del Regolamento, per distributore s'intende "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" [5]; le sue attività comprendono l'acquisizione, la detenzione e la fornitura di dispositivi. Nella precedente legislazione sui DM, il ruolo del distributore non era definito né regolamentato, quindi i suoi obblighi erano stabiliti da direttive trasversali come quella sulla sicurezza generale dei prodotti, recepita in Italia nel Decreto Legislativo n. 172 del 21 maggio 2004 [12]. Ai sensi dell'articolo 3 di questo decreto, i distributori dovevano partecipare al controllo dei prodotti da loro commercializzati, trasmettendo ai fabbricanti e all'autorità competente (di seguito denominata AC) qualsiasi informazione relativa alla sicurezza. Il distributore aveva l'obbligo legale d'informare tempestivamente sia i produttori sia l'AC quando veniva a conoscenza della pericolosità per la salute pubblica di un prodotto da lui fornito [12]. Inoltre, il nome e i dettagli del distributore potevano essere riportati sull'etichetta del prodotto solamente come informazioni aggiuntive, ma non al posto dei dettagli del fabbricante [15].

**Tabella 1** Riepilogo dei ruoli, delle responsabilità e delle attività del distributore prima e dopo l'entrata in vigore del Regolamento MDR 2017/745 [5, 12, 16].

Distributore: ruolo, responsabilità e attività	Prima del Regolamento MDR 2017/745	Con l'entrata in vigore del Regolamento MDR 2017/745
Verifica che tutti i seguenti requisiti siano soddisfatti prima di mettere a disposizione un dispositivo sul mercato: - il dispositivo abbia una marcatura CE e che sia corredato da dichiarazione di conformità UE - il dispositivo sia accompagnato da tutte le informazioni che devono essere fornite dal fabbricante, riportate nella lingua ufficiale dello Stato membro in cui il dispositivo è disponibile - per i dispositivi importati, che siano conformi ai requisiti specifici il DM abbia un UDI associato, se applicabile	NA	Aspetti chiaramente definiti nell'art. 14
Non mette a disposizione il DM sul mercato se il dispositivo non è sicuro o non conforme ai requisiti, informando tempestivamente il fabbricante e, in caso di rischi gravi, l'AC	Ai sensi del decreto legislativo n. 172 del 21 maggio 2004, norme generali sulla sicurezza dei prodotti	Aspetti chiaramente definiti nell'art. 14
Gestisce i reclami o segnalazioni riguardanti i DM circa sospetti incidenti ed informa prontamente il fabbricante (e l'AC per rischi gravi)	Ai sensi del decreto legislativo n. 172 del 21 maggio 2004, norme generali sulla sicurezza dei prodotti	Aspetti chiaramente definiti nell'art. 14
Tiene un registro dei reclami, dei prodotti non conformi, richiamati o dei ritiri dal mercato, informando il fabbricante di questo monitoraggio.	NA	Aspetti chiaramente definiti nell'art. 14
Se richiesto dall'AC mette a disposizione tutte le informazioni e la documentazione disponibile	Ai sensi del decreto legislativo n. 172 del 21 maggio 2004, norme generali sulla sicurezza dei prodotti	Aspetti chiaramente definiti nell'art. 14

Con l'entrata in vigore dell'MDR 2017/745, il ruolo e le attività dei distributori sono stati chiaramente definiti ed inseriti nel Regolamento; nello specifico, nell'articolo 14 sono elencati gli obblighi generali dei distributori, mentre nell'articolo 16 sono descritte le situazioni in cui gli obblighi del fabbricante si applicano agli importatori, ai distributori o ad altri soggetti.

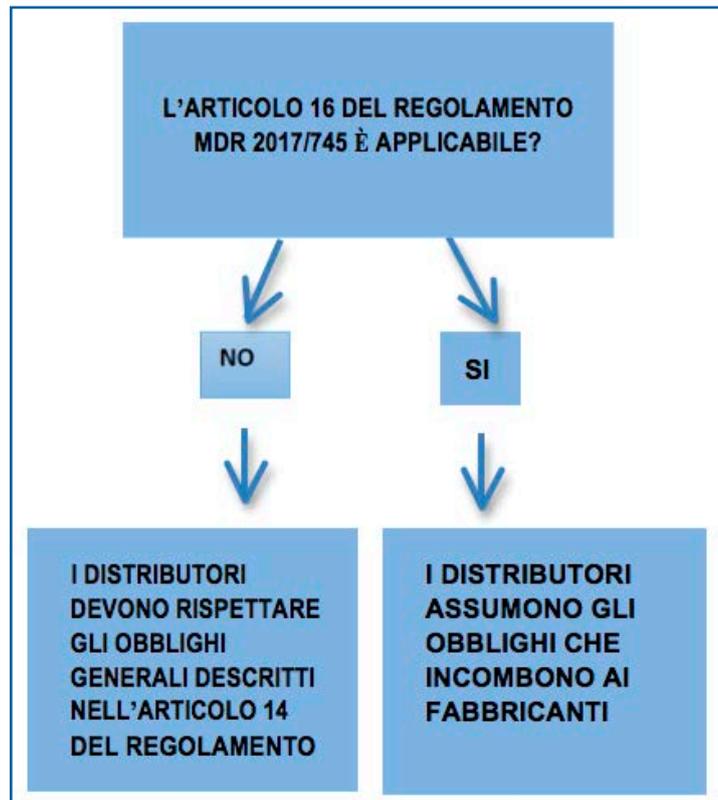
Gli obblighi elencati in **Tabella 1** non sono gli unici. L'articolo 16 del Regolamento stabilisce che un distributore assuma gli obblighi del fabbricante se è applicabile una delle seguenti situazioni:

- il distributore metta a disposizione sul mercato un dispositivo con la propria denominazione commerciale, o il proprio marchio commerciale o il proprio marchio registrato, eccetto i casi in cui il distributore stipuli un accordo con il fabbricante in base al quale il fabbricante è identificato come tale sull'etichetta;
- il distributore modifichi la destinazione d'uso di un DM già commercializzato o messo in servizio;
- il distributore modifichi un dispositivo già in commercio o messo in servizio in modo tale da influire sulla conformità ai requisiti applicabili.

La traduzione delle informazioni fornite con il DM e le modifiche del confezionamento esterno non sono considerate modifiche che influenzano la conformità del DM ai requisiti applicabili. Esempi di modifiche del confezionamento esterno potrebbero essere un'etichetta tradotta o una nuova dimensione della confezione, attuate al fine di rendere il dispositivo disponibile nello Stato membro pertinente e senza alterare le condizioni originali del prodotto. Per quanto riguarda i DM sterili, le modifiche sulla confezione devono essere fatte senza inficiare la sterilità. Tuttavia, in caso di DM tradotti e riconfezionati, il distributore deve avere un sistema di gestione della qualità per controllare questi due processi. Inoltre, il distributore deve comunicare al produttore e all'AC, con almeno 28 giorni di preavviso, la volontà di procedere alla messa a disposizione sul mercato del prodotto rietichettato o riconfezionato, fornendo dei campioni dimostrativi quando richiesto. Entro lo stesso periodo, il distributore deve inviare all'AC un certificato emesso dall'ON designato, attestante che il sistema di gestione della qualità del distributore è conforme agli obblighi di legge [5].

È necessario eseguire un'analisi dello *status quo* del cliente per capire il sistema in uso e cosa debba essere implementato, modificato o creato *ex novo*. Il primo passo da eseguire è identificare quale classe di DM è commercializzata e determinare quale scenario sia applicabile al cliente (**Figura 2**): scenario a) distributore o scenario b) distributore che assume gli obblighi del fabbricante.

**Figura 2** Albero decisionale su come procedere in base all'applicabilità dell'articolo 16 del Regolamento MDR 2017/745.



---

Quindi, per entrambi gli scenari è necessario:

- analizzare la documentazione messa a disposizione dal cliente, al fine di individuare il grado di conformità alla normativa applicabile e al Regolamento;
- avere una panoramica dell'organizzazione, della struttura e delle relazioni del cliente con gli stakeholder coinvolti, al fine di tracciare un quadro completo della situazione.

#### **Scenario a): il distributore**

Il fulcro del lavoro è analizzare e, se non è già in atto, definire un sistema di gestione della qualità (QM), secondo ISO 13485/2016 [17], che includa i seguenti aspetti:

- verificare la presenza di specifici requisiti per il DM: marchio CE, dichiarazione di conformità UE e informazioni da fornire con il DM ai sensi dell'articolo 10 (comma 11) del Regolamento MDR 2017/745;
- verificare che le etichette e le istruzioni per l'uso siano fornite nella lingua ufficiale dello Stato membro in cui il dispositivo è disponibile;
- verificare che il nome dell'importatore sia indicato in ogni documento di accompagnamento, se applicabile;
- verificare che il dispositivo rechi l'UDI assegnato dal produttore, nel caso;
- per i dispositivi importati, verificare i requisiti imposti dall'articolo 13 comma 3 del Regolamento MDR 2017/745.

La valutazione dei requisiti sopra riportati è, nel caso, eseguita attraverso un campionamento casuale.

- in caso di traduzioni, dovrebbe essere predisposto un processo di controllo della qualità, che potrebbe eventualmente includere un archivio dei certificati di traduzione;
- nell'ambito di un sistema di gestione della qualità, potrebbe essere utile documentare quale DM è stato tradotto o riconfezionato e conservare prova di avvenuta comunicazione con il fabbricante e l'AC in merito a queste due attività;
- un sistema di qualità per assicurare che le attività di conservazione e trasporto avvengano secondo le istruzioni del fabbricante.

In termini di vigilanza post-commercializzazione, invece, un distributore deve disporre delle seguenti procedure:

- un sistema per trasmettere al fabbricante e, se applicabile, al mandatario autorizzato del fabbricante e all'importatore, eventuali reclami o segnalazioni ricevuti da operatori sanitari, pazienti e utilizzatori in merito a presunti incidenti relativi ai DM messi a disposizione dal distributore. Tuttavia, un distributore non ha l'obbligo di eseguire alcuna analisi degli incidenti ricevuti o di altri dati riguardanti la sorveglianza post-commercializzazione, compito che invece spetta al fabbricante;
- un registro dei reclami, dei dispositivi non conformi, dei richiami e dei ritiri dal mercato, informando il fabbricante (e, se applicabile, anche il mandatario autorizzato del fabbricante e l'importatore) di questo sistema di monitoraggio.

Si potrebbe sostenere che un'impresa ben funzionante, con un buon sistema di qualità in atto, presumibilmente svolga la maggior parte delle attività sopra descritte, indipendentemente dal nuovo Regolamento. Da questo punto di vista quindi il Regolamento MDR 2017/745 potrebbe non apparire così innovativo ma, indiscutibilmente, definisce cosa deve essere fatto ai sensi di legge.

#### **Scenario b): il distributore assume gli obblighi del fabbricante**

In questo scenario la situazione appare più complessa. Considerare il distributore alla stregua di un fabbricante impone l'obbligo di osservanza da parte del distributore stesso dell'articolo 10 del Regolamento MDR 2017/745, conservando tutta la documentazione tecnica, come previsto dagli Allegati II e III del Regolamento, e avendo in atto un sistema di gestione della qualità rivolto a tutti gli obblighi previsti dall'articolo 10. Focalizzandosi sugli aspetti di vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione, devono essere svolte le attività descritte di seguito.

Deve essere creato un sistema di sorveglianza post-commercializzazione, come previsto dall'articolo 83, che sia proporzionato alla classe di rischio e appropriato per il tipo di dispositivo, consentendo una raccolta attiva e sistematica di informazioni

rilevanti per il monitoraggio della qualità, delle prestazioni e dei dati sulla sicurezza dei dispositivi. Il sistema deve essere basato su un piano di sorveglianza post-commercializzazione. Come parte del piano, devono essere preparati un rapporto di sorveglianza post-commercializzazione per i DM di classe I e un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per i DM di classe IIa, IIb e III. Questi documenti riassumono i risultati e le conclusioni delle analisi dei dati raccolti durante il piano di sorveglianza post-commercializzazione, unitamente ad una motivazione e una descrizione delle eventuali azioni preventive e correttive intraprese. Il rapporto di sorveglianza post-commercializzazione è aggiornato quando necessario e presentato all' AC su richiesta. Ugualmente, il PSUR deve essere aggiornato almeno una volta all'anno per i DM di classe III e IIb e ove necessario o almeno ogni due anni per quelli di classe IIa. Per i DM di classi III o impiantabili, i fabbricanti devono trasmettere il PSUR tramite il sistema elettronico EUDAMED.

È inoltre richiesto un follow-up clinico post-commercializzazione (PMCF) per mantenere la conformità; i risultati principali di questo follow-up devono essere riportati nel PSUR [5, 18].

- In termini di vigilanza, invece, il distributore che assume il ruolo di fabbricante deve segnalare all' AC, attraverso il sistema elettronico, qualsiasi incidente grave che coinvolga un suo DM (esclusi gli effetti collaterali ben documentati) e ogni azione correttiva di sicurezza intrapresa.

È stato introdotto un sistema di reporting delle tendenze per segnalare qualsiasi aumento statisticamente significativo (con un limite definito in base alla documentazione tecnica) nella frequenza o nella gravità degli incidenti diversi da quelli gravi o degli effetti collaterali indesiderati attesi che possano avere un impatto significativo sull'analisi dei rischi e dei benefici, con l'obiettivo di analizzare il rapporto rischio-beneficio dei DM durante il loro ciclo di vita nel mercato. A tale proposito sono necessarie anche attività di screening della letteratura scientifica.

Il Regolamento definisce un incidente come “qualsiasi malfunzionamento o deterioramento delle caratteristiche o delle prestazioni di un dispositivo messo a disposizione sul mercato, compreso l'errore d'uso determinato dalle caratteristiche ergonomiche, come pure qualsiasi inadeguatezza delle informazioni fornite dal fabbricante e qualsiasi effetto collaterale indesiderato”. Tale definizione differisce da quella d'incidente grave, che identifica qualsiasi incidente che, direttamente o indirettamente, ha causato, può aver causato o può causare il decesso di un paziente, di un utilizzatore o di un'altra persona; un grave deterioramento temporaneo o permanente delle condizioni di salute di un paziente, dell'utilizzatore o di un'altra persona; una grave minaccia per la salute pubblica [5]. Sulla normativa precedente, invece, la distinzione era tra incidente ed inconveniente, con una definizione più circoscritta d'incidente [2, 19].

La tempistica di segnalazione è definita in funzione della severità dell'evento grave, come indicato di seguito:

- dopo aver valutato la relazione causale tra l'incidente e il dispositivo, il prima possibile e comunque entro 15 giorni dal giorno in cui il distributore, che ha assunto il ruolo di fabbricante, viene a conoscenza dell'incidente (giorno 0);
- entro 2 giorni dal giorno 0 in caso di grave minaccia per la salute pubblica;
- entro 10 giorni dal giorno 0 in caso di decesso o inatteso grave deterioramento delle condizioni di salute.

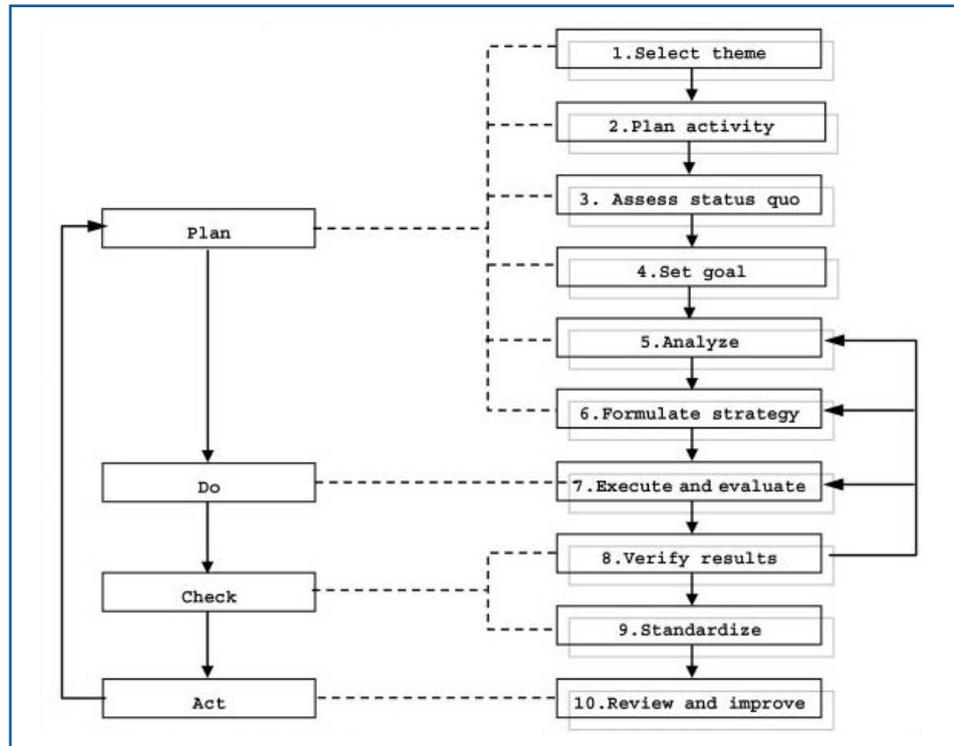
Inoltre, in alcune circostanze e previo accordo con l'AC, può essere presa in considerazione la trasmissione di relazioni di sintesi periodiche sugli incidenti, denominato *Periodic Safety Report*, anziché trasmettere i casi singolarmente.

Dopo aver segnalato un incidente grave, il distributore che assume il ruolo di fabbricante, deve indagare sull'evento e valutarne i rischi, collaborando con l'AC e se del caso con l'ON. Al termine di questo processo, il distributore dovrà inviare un rapporto finale all' AC contenente i risultati dell'indagine e le eventuali azioni correttive di campo (FSCA) intraprese. Queste azioni sono comunicate agli utilizzatori dei DM tramite un avviso di sicurezza (FSN) [5].

Tenendo conto dello scenario applicabile e dei suoi requisiti, il passaggio successivo consiste nell'eseguire una *gap analysis*. È consigliabile seguire il *Deming Cycle Plan-*

*Do-Check-Act* (noto anche come metodo PDCA), come da UNI ISO 9001: 2015 [20, 21 e **Figura 3**], il quale aiuta a gestire adeguatamente qualsiasi cambiamento necessario.

**Figura 3** Fasi fondamentali del ciclo di controllo della qualità (QCC) [20].



La *gap analysis* aiuta a definire cosa manca alla situazione attuale (catturato dall'analisi dello *status quo*) rispetto alla situazione target a cui si aspira (requisiti descritti sopra). Una volta identificate le attività necessarie, bisogna stabilire delle priorità e definire delle scadenze. In questa fase, dovrebbe essere eseguita una revisione delle procedure già in atto e dovrebbero essere elaborate delle SOP appropriate. Dopo l'implementazione delle modifiche, è necessario verificare i risultati ottenuti dal nuovo sistema. A tal fine dovrebbe essere creato un sistema di controllo della qualità per valutare le prestazioni e la conformità sia con gli obiettivi definiti che con gli indicatori chiave di prestazione (*key performance indicators*, KPI) [22], apportando migliorie quando necessario.

Dopo aver analizzato la situazione dal punto di vista di un distributore, che può svolgere il ruolo di puro distributore o assumere gli obblighi del fabbricante, è interessante soffermarsi su un aspetto particolare, consentito dalle Direttive: *The Original Equipment Manufacturer (OEM)- Private Label Manufacturer (PLM) Principle*, noto come Principio OEM-PLM. Attraverso quest'approccio un *Private Label Manufacturers (PLM)*, azienda che funge da fabbricante e ottiene il marchio CE ma che non produce direttamente il dispositivo, poteva dichiarare la conformità mediante una procedura semplificata e immettere sul mercato prodotti recanti il proprio nome senza però averli fabbricati [23]. Questo processo era conveniente: il PLM, pur agendo come fabbricante, poteva fare riferimento ai documenti/certificazioni tecniche dell'OEM in virtù di un accordo con l'OEM stesso, senza ottenere documentazione di natura confidenziale. Infatti, in accordo con l'articolo 11 paragrafo 7 della direttiva 93/42/CEE, era possibile dimostrare di soddisfare i requisiti fondamentali, senza possedere la documentazione tecnica provante.

Stante il Regolamento MDR 2017/745, invece, un fabbricante è tenuto a possedere ed a poter fornire tutta la documentazione necessaria, andando a minare l'applicabilità del principio OEM-PLM: il PLM dovrebbe infatti possedere documenti riservati dell'OEM, il quale però potrebbe rifiutarsi di fornire informazioni confidenziali per paura di

rivelare il proprio know-how o innovazione. Pertanto, anche se in teoria l'approccio OEM-PLM potrebbe essere ancora legalmente permesso, ha perso la propria attrattiva: quello che in passato era un PLM potrebbe in futuro diventare esso stesso un fabbricante (avrà il *know-how* per farlo?) o un distributore; due possibilità meno convenienti rispetto alla figura del PLM consentita dalle Direttive.

## Discussione

Il progetto ha permesso di riflettere sul nuovo Regolamento sui dispositivi medici, il Regolamento MDR 2017/745, e sulle sue conseguenze pratiche, con particolare attenzione al ruolo del distributore nel sistema di vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione.

Partendo dalla richiesta reale di un cliente, abbiamo affrontato la necessità di analizzare il Regolamento, riflettendo su come trasporre i nuovi obblighi nella pratica reale. Poiché non è stato possibile fornire risultati riferibili direttamente al progetto del cliente, non coincidendo le tempistiche di preparazione dell'elaborato con le tempistiche del cliente, è stato descritto un approccio più generico.

Un cambiamento legislativo è sempre un momento critico a causa degli adattamenti necessari; è fondamentale essere in grado di affrontarlo correttamente. Ecco perché, seguendo il ciclo PDCA, è possibile gestire la situazione in modo corretto ed efficace, producendo risultati attendibili. Il punto di partenza è stato una richiesta avanzata da un distributore di DM, il quale necessitava di comprendere la propria posizione alla luce del nuovo Regolamento.

Ci siamo resi conto che la questione nasceva dalla precedente normativa sui DM, basata sulle Direttive UE, in particolare il Decreto Legislativo n.46 del 24 febbraio 1997 e sue modifiche. In tale contesto giuridico non si faceva alcun riferimento diretto al distributore, il cui ruolo era regolato da direttive trasversali, come quella sulla sicurezza generale dei prodotti. Il Regolamento MDR 2017/745, invece, definisce specificamente i ruoli e le responsabilità del distributore, in particolare negli articoli 14 e 16, dove vengono descritti due scenari: una condizione di distributore e una situazione in cui il distributore assume gli obblighi del fabbricante, con tutte le incombenze descritte nell'articolo 10 del Regolamento.

Ci siamo concentrati sugli aspetti di vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione, descrivendo le attività che devono essere svolte da un distributore e un distributore che assume gli obblighi del fabbricante. La vigilanza post-commercializzazione comprende la segnalazione d'incidenti e reclami di dispositivi già sul mercato, il loro ritiro e relative azioni correttive. La sorveglianza post-commercializzazione comprende invece tutte le attività svolte dai fabbricanti, in collaborazione con altri operatori economici, volte a istituire e mantenere aggiornata una procedura sistematica per raccogliere ed analizzare in modo proattivo l'esperienza acquisita sui dispositivi commercializzati e/o messi in servizio, potendo così identificare la necessità di procedere immediatamente a eventuali azioni correttive e preventive (articolo 2 comma 60 del Regolamento).

Dalla nostra discussione risulta evidente che l'impatto maggiore del Regolamento è sul fabbricante. Rispetto a prima, infatti, il numero di attività richieste al fabbricante è aumentato ed è stato strettamente regolamentato. Anche per quanto concerne la figura del distributore è evidente un incremento delle attività richieste, ma, in qualche modo, si potrebbe sostenere che un distributore ben organizzato (con un buon sistema di gestione della qualità) avrebbe svolto molte delle attività descritte nell'articolo 14 del Regolamento indipendentemente dai nuovi requisiti legali.

Un'altra riflessione interessante presentata in questo lavoro riguarda il concetto di *Original Equipment Manufacturer - Private Label Manufacturer*, noto come Principio OEM-PLM. Con l'entrata in vigore del Regolamento, quest'approccio ha perso la sua attrattiva. L'avvento del Regolamento MDR 2017/745, infatti, cambia il ruolo del PLM che in futuro potrebbe diventare esso stesso un fabbricante (con tutte le incombenze descritte nell'articolo 10) o un distributore. I vantaggi di cui beneficiava il PLM, il quale poteva apporre il proprio nome sul prodotto facendo riferimento ai documenti dell'OEM, senza avere accesso ad alcuna informazione riservata, non sono più applicabili ai sensi del Regolamento MDR 2017/745.

Il Regolamento sembrerebbe contenere gli elementi chiave per superare le lacune

della legislazione precedente. Tuttavia, un aspetto critico che emerge anche dalla nostra analisi, è l'aumento del carico di lavoro richiesto per soddisfare i nuovi requisiti, particolarmente vero per i fabbricanti, con la necessità di maggiori competenze, formazione, personale e investimenti finanziari. Considerando che la maggior parte delle imprese che lavorano nel settore dei DM sono di piccole o medie dimensioni con risorse limitate [9], sarà difficile per loro far fronte ai nuovi obblighi. Potrebbe essere una soluzione esternalizzare alcune delle attività e delle competenze? Il conseguimento di una maggiore sicurezza e trasparenza nel settore ha inevitabilmente un costo. Facendo invece riferimento al nostro progetto, il limite principale che abbiamo riscontrato è stato la mancanza di tempo per produrre risultati riferibili ad una situazione reale poiché il tempo necessario per completare questo progetto non è coinciso con le tempistiche del cliente, rispecchiando l'imprevedibilità delle dinamiche aziendali in outsourcing. Tuttavia, il progetto ha rappresentato per un tirocinante l'opportunità di analizzare il nuovo Regolamento e capire come affrontare e gestire la richiesta reale di un cliente.

## Conclusioni

Sulla base della nostra analisi, svolta principalmente dal punto di vista della vigilanza e della sorveglianza post-commercializzazione, è evidente un aumento del carico di lavoro, soprattutto per i fabbricanti (ugualmente per i distributori che assumono gli obblighi dei fabbricanti). D'altro canto, però, è auspicabile anche un aumento della sicurezza e della trasparenza relative al settore dei DM. Tutto ciò potrà essere confermato solo con analisi future, eseguite dopo la completa implementazione del Regolamento, con disponibilità di dati post-commercializzazione relativi all'applicazione dei nuovi requisiti.

## Abbreviazioni

DM = Dispositivo Medico  
MDR = Medical Devices Regulation - Regolamento sui dispositivi medici  
ANC = Autorità Nazionale Competente  
AC = Autorità Competente  
ON = Organismo Notificato  
UDI = Unique Device Identification - Identificativo unico del dispositivo  
CS = Common Specifications - Specifiche comuni  
PSUR = Periodic Safety Update Report - Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza  
FSCA = Field Safety Corrective Actions - Azioni correttive di sicurezza sul campo  
FSN = Field Safety Notice - Avviso di sicurezza sul campo  
PDCA = Plan-Do-Check-Act  
PMCF = Post-market clinical follow-up - Follow-up clinico post-commercializzazione  
QM system = Quality Management system - Sistema di gestione della qualità  
SOPs = Standard Operating Procedures - Procedure operative standardizzate  
KPIs = Key Performance Indicators - Indicatori chiave di performance  
OEM = Original Equipment Manufacturer  
PLM = Private Label Manufacturer  
QCC = Quality Control Circle - Ciclo di controllo della qualità  
UE = Unione Europea

## Bibliografia

- [1] Decreto Legislativo 14 dicembre 1992, n. 507: Attuazione della direttiva 90/385/CEE concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi. (GU Serie Generale n. 305 del 30-12-1992).
- [2] Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46: Attuazione della direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici (GU Serie Generale n. 54 del 06-03-1997 - Suppl. Ordinario n. 49).
- [3] Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n. 37: Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi (GU Serie Generale n. 60 del 13-03-2010).
- [4] Fouretier A, Bertram D. New regulations on medical devices in Europe: what to expect? Expert Review of Medical Devices. 2014; 11: 4, 351-359.
- [5] Regolamento (UE) 2017/745 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 5 aprile 2017 sui dispositivi medici. Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 5/5/2017.

- [6] 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 del 5/5/2017.
- [7] 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 del 24/4/2020.
- [8] Commissione europea. New EU Rules to Ensure Safety of Medical Devices. web [https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/new-regulations\\_en](https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/new-regulations_en), sezione "See the new rules to ensure safety of medical devices". 2018. Ultimo accesso: 23 gennaio 2020.
- [9] Migliore A. On the new regulation on medical devices in Europe. *Expert review of Medical Devices*. 2017; 14(12): 921-923.
- [10] Ministero della Salute. Sezione Dispositivi medici [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=4971&area=dispositivi-medici&menu=caratteristichegenerali](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4971&area=dispositivi-medici&menu=caratteristichegenerali). Ultimo accesso: 23 gennaio 2020.
- [11] European Medicines Agency (EMA). Sezione Dispositivi medici <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/medical-devices>. Ultimo accesso: 23 gennaio 2020.
- [12] Ministero della Salute. Decreto Legislativo del 21 maggio 2004, n.172: Attuazione della direttiva n. 2001/95/CE relativa alla sicurezza generale dei prodotti. GU serie generale n. 165 of 16/07/2004, art. 3). 2004.
- [13] Commissione europea. MEDDEV 2,12-1 Rev. 8. 2013.
- [14] Commissione europea. Additional Guidance Regarding the Vigilance System as outlined in MEDDEV 2.12-1 rev. 8. 07-05-2019. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/36292/attachments/1/translations/en/renditions/native>. Ultimo accesso: 24 gennaio 2020.
- [15] Ministero della Salute direzione generale dei farmaci e dispositivi medici. (2010) Dispositivi Medici Aspetti Regolatori e Operativi, pp: 20-185.
- [16] Commissione Europea. Factsheet for Authorised Representatives, Importers and Distributors of Medical Devices and in vitro Diagnostic Medical Devices. 2018. [https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/getting-ready-new-regulations/authorised-representatives-importers-and\\_en](https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/getting-ready-new-regulations/authorised-representatives-importers-and_en). Ultimo accesso: 23 gennaio 2020.
- [17] ISO 13485/2016. <https://www.iso.org>. Ultimo accesso: 19 febbraio 2020.
- [18] Pane J, Francisca RDC, Verhamme KMC, Orozco M, et al. EU post-market surveillance plans for medical devices. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019; 28: 1155-1165.
- [19] Boldrini R. Vigilanza e Sorveglianza post-commercializzazione: verso l'applicazione del Reg. (UE) 2017/745. X Conferenza Nazionale sui Dispositivi Medici. [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=4967&area=dispositivi-medici&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4967&area=dispositivi-medici&menu=vuoto), sezione "2ª giornata 19 Dicembre 2017". Ultimo accesso: 23 gennaio 2020
- [20] Wang L, Wang Y, Lou Y, Li Y, Zhang X. The role of quality control circles in sustained improvement of medical quality. *Springerplus*. 2013; 2: 141.
- [21] ISO-9001/2015. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v1:en>. Ultimo accesso: 23 gennaio 2020.
- [22] De Carli G. Quality Assurance e farmacovigilanza PARTE I Quality Assurance in Pharmacovigilance. *GIFF*. 2014; 5-16.
- [23] Testa M, Storelli S. Norme e mercato - evoluzione nel medicale. Progetto Innobiomed 2013 CNA di Padova. 2013; vol. 62-65.