



DIPARTIMENTO DI IMPRESA E MANAGEMENT
CATTEDRA DI ECONOMIA E GESTIONE DEI SERVIZI DI
PUBBLICA UTILITÀ

**LA FUNZIONE REGULATORY AFFAIR NELLE
AZIENDE DI DISPOSITIVI MEDICI**

RELATORE

PROF. ROBERTO DANDI

CANDIDATO

EMANUELE VETTA

MATR. 209561

ANNO ACCADEMICO 2018/2019

*“L’operare senza regole
è il più faticoso e difficile
mestiere di questo mondo.”*

- Alessandro Manzoni

INDICE

INTRODUZIONE.....	1	
CAPITOLO 1: Quadro generale sulla regolazione nel settore dei dispositivi medici		
1.1 Importanza, principi e complessità della regolazione.....	2	
1.2 Sviluppo ed organizzazione di un' autorità di regolazione.....	7	
1.3 Processo di regolazione del settore.....	12	
1.4 Tentativi di armonizzazione della regolazione: gli standard.....	15	
CAPITOLO 2: Regolazione del settore dei dispositivi medici in Italia		
2.1 Classificazione e caratteristiche dei dispositivi medici.....	18	
2.2 Normativa pre-commercializzazione.....	23	
2.3 Normativa post-commercializzazione.....	29	
2.4 La “Nuova Legislazione” europea.....	33	
CAPITOLO 3: Il ruolo Regulatory Affairs nelle aziende di dispositivi medici		
3.1 Approccio al ruolo.....	36	
3.2 Caratteristiche ed obiettivi.....	40	
3.3 Aspetti organizzativi.....	44	
3.4 Regulatory strategy.....	50	
CAPITOLO 4: Intervista alla Dott.ssa Emanuela Varetti, Regulatory Affairs Specialist in Allergan.....		53
CONCLUSIONI.....	64	
BIBLIOGRAFIA.....	67	
SITOGRAFIA.....	69	

INTRODUZIONE

Quello dei dispositivi medici è un settore di grande importanza sotto vari punti di vista. Quello indubbiamente più palese è il miglioramento che è in grado di apportare alla vita quotidiana di molte persone, garantendogli cure o diagnosi. Chiaramente, però, data l'importanza del settore, è necessario che su di esso si vigili in maniera efficiente, per assicurarsi che tutti i dispositivi in circolazione siano sicuri e vantaggiosi. Le aziende attive in questo mercato, dunque, si ritrovano ad operare a contatto con un sistema normativo stringente. La possibilità, per le imprese, di vendere i propri dispositivi ed ottenere un certo profitto è, dunque, dipendente dalla loro conformità o meno alle norme. Questa necessità ha portato, a partire dagli anni 90, allo sviluppo di una figura che si relazionasse con le autorità regolatorie e garantisse assistenza alle aziende nella comprensione delle norme: la funzione *Regulatory Affair*.

Ad onor del vero, prima della stesura di questa tesi non conoscevo molto il lavoro degli Affari Regolatori; immaginavo che riguardasse la parte legale del lavoro aziendale, ma nulla di più preciso. Ho deciso, dunque, anche grazie ai consigli del Professor Dandi, di strutturare il lavoro da svolgere come fosse un percorso che seguisse un ordine di grandezza decrescente. Sono partito, pertanto, dalla regolazione da un punto di vista generale: la sua importanza, i suoi principi e come si sviluppa. Ho acquisito, poi, una visione più particolare, concentrandomi sulla regolazione italiana del settore: la classificazione, gli organi coinvolti e le procedure richieste. Riducendo di un altro gradino, per così dire, la grandezza presa in considerazione, ho trattato della realtà aziendale: di come si approccia alla regolazione, di come organizza la funzione *Regulatory Affair* e di come struttura una *Regulatory Strategy*. Alla fine, sono arrivato all'analisi di questa funzione attraverso un'intervista che ho avuto l'occasione di condurre con la Dottoressa Emanuela Varetti, che ringrazio per la disponibilità dimostrata, nella quale ho avuto modo di domandare approfondimenti sul lavoro svolto dalla sua funzione in tutti i suoi aspetti: l'impegno all'interno dell'azienda, il rapporto con le istituzioni e le pratiche messe in atto.

CAPITOLO 1

Quadro generale sulla regolazione nel settore dei dispositivi medici

1.1 Importanza, principi e complessità della regolazione

I dispositivi medici sono strumenti essenziali per garantire determinati livelli di assistenza sanitaria. Per questo motivo è fondamentale che ogni stato assicuri non solo la loro accessibilità, ma anche un certo grado di sicurezza ed efficacia nel loro impiego; verso questo senso si muove la regolazione. L'importanza di questa si intuisce anche nell'analisi dei numeri del mercato dei dispositivi medici. Ad esempio, il mercato europeo dei dispositivi medici ha raggiunto nel 2017 il valore di 115 miliardi di euro, coprendo il 27% del mercato mondiale, secondo solo agli Stati Uniti che ne occupano il 43%. Nel mercato europeo inoltre operano 27 mila compagnie, il 95% delle quali PMI, che impiegano un aggregato di 675 mila dipendenti. Inoltre, analizzando retrospettivamente l'andamento degli anni 2008-2017, possiamo constatare una crescita media annua del mercato pari al 4,3% con un massimo del 10% nel 2015 ed un rallentamento nel 2009, a causa della crisi economica.¹ L'esistenza di un mercato così forte, chiaramente, pone l'esigenza di prestare particolare attenzione alla regolazione di questi dispositivi. Pur essendoci stati grandi progressi a riguardo, nel 2012 il Comitato per la Regione del Mediterraneo Orientale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito in una risoluzione la necessità, per gli Stati della regione considerata, “di migliorare la qualità, la sicurezza, l'efficacia e l'uso razionale delle tecnologie mediche, incluse le medicine, rafforzando le autorità di regolazione nazionali”². La conclusione a cui giunge questa relazione è la dimostrazione di come in molte aree del mondo, generalmente nei paesi in via di sviluppo, ancora non si presti particolare attenzione alla regolazione del settore medico, in generale, e di quello dei dispositivi medici, nel particolare, sottoponendo i pazienti ai rischi collegati all'utilizzo di strumenti non efficienti o, peggio, non sicuri. In questa maniera, a titolo di esempio, potrebbero verificarsi casi in cui le siringhe usate vengono ritratte e rivendute, in cui vi è la disponibilità sul mercato di dispositivi che non superano i livelli di qualità minimi o gli

¹ MedTech Europe, “*The European Medical Technology Industry – in figures 2019*”.

² WHO Regional Committee for the Eastern Mediterranean resolution EM/RC59/R.3 on health systems strengthening in countries of the Eastern Mediterranean Region: challenges, priorities and options for future action.

standard di sicurezza, o più semplicemente non esiste traccia di quali strumenti vengono commercializzati nel paese, né tantomeno da chi.

Nonostante l'obiettivo principale della regolazione sia molto chiaro e semplice, proteggere la salute pubblica garantendo l'accesso a dispositivi sicuri ed efficaci, il percorso per raggiungerlo si sviluppa tramite un processo regolatorio complesso, esteso ed in continua evoluzione. Cominciando dalla base, la regolazione dei dispositivi medici si affida ad alcuni principi fondamentali³, richiamati anche nella figura 1:

- la sicurezza;
- l'efficacia;
- la finalità;
- il rapporto tra rischi e benefici;
- la qualità.

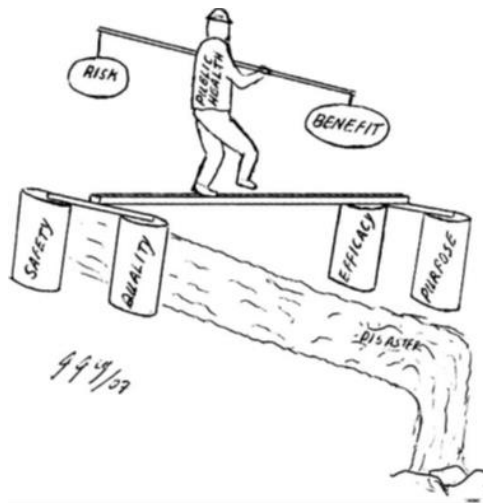


Figura 1: I principi della regolazione

Fonte: Tobin, J. J., Walsh, G. (2008). The Aims and Structure of Regulations. In *Medical Product Regulatory Affairs: Pharmaceuticals, Diagnostics, Medical Devices* (pp. 1-20). Darmstadt, Federal Republic of Germany: Wiley-VCH.

Chiaramente la sicurezza del prodotto è un principio valido per ogni bene o servizio, a maggior ragione per un dispositivo medico. Per questo motivo i regolamenti impongono al produttore del dispositivo di dimostrare, in fase di sviluppo, che questo non arrechi danno a chi ne usufruisce.

³ Tobin, J. J., Walsh, G. (2008). The Aims and Structure of Regulations. In *Medical Product Regulatory Affairs: Pharmaceuticals, Diagnostics, Medical Devices* (pp. 1-20). Darmstadt, Federal Republic of Germany: Wiley-VCH.

È ovvio che un dispositivo medico non solo non deve fare del male, ma deve anche essere utile e, quindi, fare del bene; il principio di efficacia è un'altra pietra su cui si poggia la regolazione per raggiungere il suo obiettivo.

Per valutare, però, l'efficacia bisogna tenere a mente le finalità per cui quel dispositivo è sviluppato. In alcuni casi, ad esempio il letto di un ospedale, il fine del prodotto è evidente ed è, quindi, molto semplice analizzare la sua sicurezza ed efficacia. Esistono, invece, molti dispositivi medici e molti medicinali per i quali giungere ad una conclusione diventa più complicato, considerando che molti di questi potrebbero avere effetti indesiderati che possono essere tenui o molto gravi e che possono verificarsi nel breve o nel lungo periodo.

Dunque, nel decidere, in queste situazioni, se un prodotto possa essere commercializzato o meno e su quali limitazioni vadano imposte al suo utilizzo, bisogna analizzare il rapporto esistente tra rischi e benefici e bisogna domandarsi se i benefici superino i rischi e se il dispositivo incrementi la salute pubblica. Per fare un esempio, le protesi valvolari cardiache meccaniche, impiantate in sostituzione di valvole cardiache native danneggiate, regolano il flusso del sangue nel cuore; ad esse, però, è collegato un incremento del rischio di trombosi ed infatti vengono, nella totalità dei casi, accompagnate da una terapia anticoagulante, volta appunto ad impedire la formazione di trombi all'interno delle vene.

L'ultimo principio che indirizza la regolazione è la qualità. Generalmente un prodotto di qualità viene riconosciuto per la sua affidabilità, la sicurezza che trasmette e la sua solidità; nei dispositivi medici la qualità si traduce nella conformità del prodotto a degli standard prestabiliti. Alcune tipologie di aziende cercano volontariamente di ottenere una garanzia della qualità del bene o del servizio che vendono, per avvicinare maggiormente i clienti. Com'è facile immaginare, le imprese di dispositivi medici e di medicinali, soprattutto di quelli con un alto profilo di rischio, sono legalmente obbligate a possedere un'assicurazione di qualità sui loro prodotti, secondo criteri stabiliti dalle autorità di regolazione.

Riprendendo quanto scritto prima, sviluppare delle norme regolatorie nel settore dei dispositivi medici risulta particolarmente complesso per molteplici ragioni. Esistono, infatti, un ingente numero di dispositivi medici sul mercato che differiscono tra loro per

la complessità di costruzione o di utilizzo, per le modalità di impiantazione oppure per il rischio associato a ciascuno di essi. Generalmente, infatti, i dispositivi medici vengono classificati in base a tre classi di rischio⁴: la classe I racchiude i dispositivi *low risk*, come gli abbassalingua; la classe IIa i dispositivi *low-moderate risk*, come le siringhe; la classe IIb i dispositivi *moderate-high risk*, come le sacche di sangue; la classe III i dispositivi *high risk*, come le valvole cardiache. Avendo anticipato il gran numero e la grande varietà di dispositivi esistenti è chiaro che sarebbe inattuabile un controllo serrato per tutti questi. Infatti, i paesi con un sistema regolatorio consolidato generalmente presentano un maggior grado di controllo all'aumentare del rischio collegato ad un dispositivo.

Un altro aspetto di complessità nella regolazione dei dispositivi medici è legato al loro peculiare “ciclo di vita”⁵, che comporta una maggiore attenzione sul dove focalizzare la regolamentazione. Infatti, mentre gli altri prodotti presentano quattro fasi nel loro ciclo di vita (introduzione, crescita, maturità e declino), per i dispositivi medici è possibile delinearne otto:

1. ideazione;
2. prototipo;
3. sperimentazione preclinica;
4. sperimentazione clinica;
5. produzione e commercializzazione;
6. marketing;
7. commerciale;
8. obsolescenza.

Si possono racchiudere questi stadi del dispositivo medico in due macro-fasi: una fase pre-commercializzazione ed una fase post-commercializzazione. La fase di pre-commercializzazione riguarda lo sviluppo del prodotto, che coinvolge la ricerca del bisogno da soddisfare, anche tramite l'aiuto dei consumatori, in questo caso medici o aziende sanitarie, e la creazione di un prototipo. Da qui si procede ad un punto che

⁴ World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean (2016). Regulation of medical devices: a step-by-step guide. *WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series*, 38.

⁵ Tarricone, R. (2010). *Innovazione e competitività nei sistemi industriali regolati Le imprese dei dispositivi medici*. Milano, Italia: EGEA S.p.A.

interessa più strettamente la regolazione: quello della sperimentazione del dispositivo medico. In questo stadio del ciclo di vita, le autorità regolatorie devono assicurarsi che i produttori di dispositivi medici considerino e rispettino tutti gli standard previsti dalle norme, per garantire la sicurezza del prodotto. Una volta riscontrata l'osservanza del produttore alle norme, questo viene autorizzato a commercializzare il dispositivo. Nella fase di post-commercializzazione le imprese si occuperanno prevalentemente del marketing. Trattandosi, però, il dispositivo medico di un prodotto potenzialmente dannoso se utilizzato senza criterio o necessità, la regolazione colpisce anche il processo di pubblicità del bene. Ad esempio, in UE uno Stato può pretendere che le informazioni relative al dispositivo siano date nella lingua nazionale⁶, per garantire la comprensione sulle modalità di utilizzo ed evitare che venga usato in maniera erranea e potenzialmente pericolosa. Al di là di questo aspetto, è interessante notare come in questa fase, data la natura di nicchia del prodotto, le aziende si focalizzeranno sul rapporto con il cliente, garantendo, ad esempio, un'assistenza singolare pre e post-vendita in modo da fidelizzare il cliente.

Infine, come ultima criticità che si trova ad affrontare l'autorità di regolamentazione del settore dei dispositivi medici, vi è la costante innovazione da cui è connotato. Solo nel 2018, infatti, l'EPO (*European Patent Office*) ha ricevuto 13795 richieste di brevetto nel campo della tecnologia medica, considerata categoria a sé stante e diversa da quella farmaceutica, che ne colleziona poche più di 6 mila. Il settore medico-tecnologico, per dare il confronto con altre dimensioni, si posiziona al primo posto per quantità di richieste di brevetto avanzate, davanti rispettivamente al settore della *digital communication* e della *computer technology*, entrambe con circa 11 mila richieste. Analizzando invece i numeri delle richieste avanzate dal 2014 a fine 2018, per calcolare il tasso di crescita registrato in questi cinque anni, vediamo come all'inizio del periodo le richieste erano 11234 ed alla fine erano 13795, definendo un saggio di crescita pari al 22,8%.⁷ È evidente come questa velocità di innovazione, se da una parte è un importante segno di vitalità del settore e una buona notizia per chiunque usufruisca dei dispositivi, dall'altra non facilita il lavoro degli enti regolatori. La creazione di nuovi prodotti, o il continuo evolversi di quelli già esistenti, non solo osera le autorità

⁶ Direttiva del Consiglio Europeo 93/42/CEE del 14 giugno 1993 concernente i dispositivi medici.

⁷ Elaborazione propria di dati disponibili sul sito web di EPO (<https://www.epo.org/index.html>).

regolatorie di pratiche da verificare e di controlli da effettuare, ma potrebbe rendere gli standard clinici e qualitativi, prefissati in base ai dispositivi in circolazione, a lungo andare obsoleti.

1.2 Sviluppo ed organizzazione di un'autorità di regolazione

Nel processo finalizzato alla creazione di una struttura regolatoria, si evidenzia l'esistenza di tre fasi sequenziali di sviluppo, che di volta in volta arricchiscono e rinforzano l'apparato esistente. Le fasi con le loro principali caratteristiche vengono richiamate nella tabella seguente.

Tabella 1: fasi di sviluppo di una struttura regolatoria

<i>Basic level</i> \longrightarrow <i>Medium level</i> \longrightarrow <i>Highest level</i>		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Vengono stabiliti gli standard essenziali di sicurezza ed efficienza; ○ vengono redatte delle linee guida sui requisiti dei prodotti; ○ si registrano i produttori, gli importatori e i canali di distribuzione dei dispositivi; ○ si crea un archivio con i dispositivi medici presenti sul mercato; ○ si organizzano dei controlli sulle importazioni; ○ si comincia a tracciare i prodotti sul mercato e la filiera produttiva; ○ si garantisce il rispetto delle norme. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Si sviluppa un'amministrazione di qualità, anche nella gestione dei registri; ○ vengono adottati dei requisiti standard comuni a livello internazionale; ○ vengono implementati i controlli amministrativi; ○ si comincia un'attività di vigilanza sulla pubblicità. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Vengono prese le decisioni sul rispetto delle norme da parte dei dispositivi; ○ si cominciano ad inoltrare le notifiche di eventuali indagini cliniche o di comportamenti illeciti; ○ viene nominato l'organismo che supervisiona sulla conformità dei dispositivi alle norme; ○ si istituisce, a livello nazionale o regionale, una divisione dedicata ai test in laboratorio; ○ si crea un sistema di analisi delle segnalazioni relative ai dispositivi medici.

Elaborazione propria, fonte delle informazioni: World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean (2016).

Regulation of medical devices: a step-by-step guide. WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series, 38.

Essendo il percorso di sviluppo una sequenza di passaggi dal livello base al livello più alto, passando per il livello intermedio, è chiaro come ogni evoluzione nel processo debba essere fatta dopo aver consolidato i risultati ottenuti precedentemente. A tal proposito, è opportuno evidenziare come l'ultima transazione, da *medium level* ad *highest level*, vada affrontata con l'attenzione rivolta a tre principi⁸.

I. Gestione dei rischi e dei benefici:

- implementare una strategia di libero mercato, garantendo l'accesso pubblico alle informazioni;
- istruire la comunità, fornendo le informazioni appropriate;
- garantire un sistema regolatorio che preveda anche azioni legali;
- prendere provvedimenti regolatori giustificati scientificamente, in base al rapporto rischi/benefici.

II. Principio precauzionale⁹:

- si applica nei casi di incertezza scientifica riguardo un dispositivo o nei momenti in cui è necessario agire, prima di ricevere evidenze scientifiche, per evitare gravi rischi;
- si sviluppa in tre momenti:
 1. si individua il rischio oggettivo, identificando l'incertezza scientifica;
 2. si studiano le varie modalità di gestione del problema;
 3. si prendono dei provvedimenti regolatori per limitare od eliminare il rischio.

III. Principio di responsabilità condivisa:

- attraverso il consiglio dei medici e ricercatori coinvolti nella filiera produttiva dei dispositivi, si modella il proprio sistema regolatorio in base alle *best practice* dei sistemi stranieri.

Un primo passo per la creazione di un'autorità di regolazione può essere fatto identificando le aree operative in cui suddividere le funzioni regolatorie dell'ente ed assegnando a ciascuna di esse alcune responsabilità da gestire.

⁸ World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean (2016). Regulation of medical devices: a step-by-step guide. *WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series*, 38.

⁹ Descritto dalla Direzione Generale per la salute e la sicurezza alimentare della Commissione Europea in "DG XXIV Consumer Policy and Consumer Health Protection 1998 Annual Report. Special Issue."

La suddivisione che si propone è frutto dell'integrazione delle funzioni delineate dalla *World Health Organization (WHO)*¹⁰ e dall'*Asian Harmonization Working Party (AHWP)*¹¹ e comprende: la funzione regolativa; la funzione di controllo; la supervisione del percorso clinico; l'approvazione di licenze per gli stabili di produzione e distribuzione dei dispositivi; la registrazione dei prodotti e l'autorizzazione alla vendita; la sorveglianza post-commercializzazione; la definizione dei metodi di analisi clinica; la sorveglianza della promozione dei dispositivi e della fase post-vendita.

All'autorità di regolazione è affidata la funzione regolativa, ossia stabilisce i principi base del sistema. La sua funzione, però, non si esaurisce esclusivamente nella formulazione delle regole, ma si snoda in una serie di responsabilità connesse. Infatti, una volta promulgate le norme, l'ente dovrà occuparsi anche dell'osservanza di queste da parte dei regolati. Deve, dunque, impegnarsi nella creazione di istituzioni che rendano efficaci tali disposizioni, garantendone il rispetto. Molto importante, nel procedimento regolatorio, sono la garanzia di indipendenza dell'ente e la preparazione dei suoi funzionari. Anche queste due condizioni devono essere garantite dall'autorità di regolazione che dovrà impegnarsi a mantenere l'iter regolatorio e di controllo distante da qualsiasi forma di influenza e dovrà stabilire le modalità di selezione del suo organico di lavoro, per assicurarsi le migliori risorse. L'ente di regolazione, inoltre, interviene indirettamente sul mercato con i suoi provvedimenti e, soprattutto, con i controlli sui prodotti sia importati che esportati e garantendo la circolazione e la disponibilità delle informazioni al pubblico. Infine, l'autorità regolatoria stabilisce le classi di rischio per i dispositivi medici e gli standard qualitativi che i produttori devono rispettare.

La divisione di controllo si occupa di supervisionare la validità delle licenze già approvate e del rispetto delle norme e degli standard prefissati dall'autorità di regolazione. Nel caso in cui verificarsi l'esistenza di produttori che non osservano le leggi o che le trasgrediscono, si occuperà di intraprendere un'azione legale per correggerne il comportamento o, in taluni casi, per sanzionarlo. L'unità di controllo, inoltre, curerà la tenuta dell'archivio dati con tutte le informazioni sulle licenze garantite e sui dispositivi ad esse collegati. Come nel processo regolatorio, così anche nello svolgimento dei

¹⁰ World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean (2016). Regulation of medical devices: a step-by-step guide. *WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series*, 38.

¹¹ Asian Harmonization Working Party. (2014). *Playbook for implementation of medical device regulatory frameworks*.

controlli è necessario garantire l'indipendenza degli incaricati. Questa è una prerogativa della divisione di controllo, che deve assicurarsi della totale mancanza di intese o relazioni tra i suoi funzionari ed i produttori dei dispositivi.

Vi è, poi, un dipartimento che si occupa di supervisionare il percorso clinico dei dispositivi. La sua funzione infatti è quella di monitorare l'andamento dei test clinici a cui sono sottoposti i prodotti, approvare i risultati e seguire gli sviluppi successivi. Inoltre, questa divisione si occupa di vagliare le richieste di effettuare analisi cliniche presentategli riguardo un dispositivo e, in caso, di portare avanti i test. In ultimo, questo dipartimento garantisce consulenza specialistica alle altre unità.

In seguito, vi è una divisione che gestisce le approvazioni concernenti gli stabilimenti dove i dispositivi medici vengono prodotti ed i canali che si occupano della loro distribuzione, redigendo delle linee guida che fissano i requisiti per avanzare una richiesta di licenza in questa direzione.

Si arriva, adesso, alla divisione che precede la fase di commercializzazione del prodotto: il dipartimento che autorizza la vendita. In questa unità, infatti, si svolgono le procedure di registrazione del prodotto e di autorizzazione al commercio. Una volta analizzate le richieste per la licenza di vendita e, a seconda del caso, approvate, viene correlato al dispositivo un numero identificativo e viene registrato nell'archivio dati. Va aggiunto, inoltre, che questa procedura non è obbligatoria esclusivamente per i beni prodotti all'interno dello Stato dove opera l'autorità di regolazione, ma anche per i prodotti importati. Di questi la divisione per l'autorizzazione alla vendita controlla la presenza dei documenti necessari ed il rispetto da parte del prodotto di tutti gli standard previsti dal sistema regolatorio nazionale. Anche in questo caso, una volta verificata l'osservanza delle norme, autorizza la vendita del dispositivo. Un'ultima prerogativa importante di questa unità è quella di vagliare ed autorizzare la campagna pubblicitaria del prodotto al fine di garantire che siano rese tutte le informazioni sulla qualità e sulla sicurezza di questo.

Dopo l'immissione nel mercato del dispositivo medico, un dipartimento dell'ente si occupa di monitorare il prodotto in commercio. Si occuperà, infatti, di recepire ed esaminare le segnalazioni di malfunzionamenti dei dispositivi e, in caso, di prendere provvedimenti per la salvaguardia dei consumatori. È fondamentale, in questa direzione, mantenere rapporti con le aziende sanitarie, sia per avvertirli di eventuali

malfunzionamenti di dispositivi utilizzati, sia per ricevere nella maniera più diretta segnalazioni.

Una delle due funzioni segnalate dall'AHWP è quella di definizioni dell'*iter* da seguire nel corso delle analisi cliniche. La divisione con questa responsabilità si occupa di fornire le norme procedurali che delineano le tipologie di test da portare avanti. Inoltre, in dei casi precisi, stabiliti dall'autorità, è incaricata di effettuare delle analisi sui dispositivi medici. Per fare ciò può provvedere ad individuare e stabilire una collaborazione con dei laboratori esterni.

L'ultima funzione individuata dall'AHWP è il controllo della promozione e della fase post-vendita. Questa ricomprende i controlli fatti per assicurare il rispetto delle norme sulla pubblicità dei prodotti da banco e delle norme che vietano la promozione dei dispositivi medici per cui è prevista la prescrizione. Inoltre, questa unità supervisiona tutte le attività post-vendita, per accertarsi che siano seguite tutte le predisposizioni su servizi come l'assistenza ai clienti sull'installazione, la manutenzione, lo smaltimento e l'utilizzo in sicurezza dei dispositivi.

Naturalmente, nello sviluppare un'autorità di regolazione bisogna anche individuare i metodi di finanziamento. Come reso noto dall'*European Medicine Agency* (EMA), l'autorità europea che regola il settore delle medicine, sul proprio sito (<https://www.ema.europa.eu/en>), nel 2018 il suo budget proveniva per il 90% dalle attività che svolgeva, per il 7% da contributi dell'Unione Europea e per il 3% da altre fonti. Si può dedurre, dunque, che le modalità di finanziamento di un ente di regolazione possono essere di due tipi: i compensi per le sue attività, come l'autorizzazione alla vendita o la registrazione dei produttori, oppure tramite le erogazioni statali. Bisogna aggiungere, in questo senso, che la *Food and Drugs Administration* (FDA) statunitense si vede trasferito dallo Stato circa 1\$ per ogni 5\$ spesi in prodotti alimentare o medici¹².

¹² Sito web della *Consumer Healthcare Product Association* (<https://www.chpa.org/Default.aspx>).

1.3 Processo di regolazione del settore

Come indicato dalla WHO, nel suo documento “*Regulation of medical devices: a step by step guide*”, il processo di formazione di un sistema regolatorio si sviluppa in tre fasi: definizione degli obiettivi strategici e politici, protezione dei consumatori ed autorizzazione all'immissione nel mercato. Per ognuna di queste fasi si possono prendere decisioni diverse in base alle condizioni nazionali o alla quantità di risorse disponibili; la cosa fondamentale, però, è che ci sia un impegno a lungo termine da parte degli organi politici. Il primo passo da compiere, infatti, è proprio quello di stabilire gli obiettivi strategici e politici da raggiungere attraverso la regolazione. Un primo comportamento da tenere è dimostrare la volontà di sviluppare un apparato regolatorio attraverso l'istituzione di un'autorità con questa responsabilità. In questo senso può essere costituito un dipartimento addetto all'interno di un'autorità già consolidata, come il Ministero della Salute oppure l'autorità per i medicinali. Nonostante questa scelta venga generalmente fatta dai paesi con una disponibilità di risorse minore, non mancano esempi di autorità di regolazione che si occupano di più campi della salute anche nei paesi più ricchi, basti pensare alla già citata FDA negli Stati Uniti. Un'altra possibilità è quella di creare un'autorità estranea a qualsiasi altro organo. In qualsiasi caso, è necessario dotare l'ente incaricato di un personale con elevati livelli di qualificazione e garantirgli un ampio grado di indipendenza, di modo tale che le decisioni che prende non siano influenzate da interessi politici ma siano prese in base a ragioni empiriche. In questa fase è importante cominciare a disporre dei controlli solo su alcuni dispositivi medici in circolazione, in modo tale da fissare dei principi base. Parallelamente, poi, al crescere del personale addetto alla supervisione, della loro esperienza e delle risorse a disposizione, andranno modificate le norme fissate precedentemente per estendere il campo di sorveglianza. Questo andamento progressivo garantisce lo sfruttamento efficiente delle poche risorse a disposizione nello stadio iniziale. Infatti, conviene, almeno al principio, regolare e supervisionare solo una sezione del mercato, in modo da esibire la presenza di un controllo serrato agli operatori. Se, invece, si regolasse tutto il settore, senza avere le risorse o l'*expertise* sufficiente ad impostare i controlli necessari, nell'ipotesi che la cosa migliore sia comunque dimostrare la presenza di una supervisione, benché minima, si otterrebbe il risultato contrario a quello sperato: l'autorità perderebbe di credibilità e le norme potrebbero rimanere inapplicate, essendo,

talvolta, lasciato il loro rispetto solo alla coscienza degli operatori attivi nel mercato e non, appunto, alla presenza di una supervisione. In questo primo *step* è fondamentale, per cominciare a regolare, differenziare i dispositivi medici dagli altri prodotti e tra loro. Per fare ciò, possono essere utilizzate i parametri identificativi delineati dalla *Global Harmonization Task Force* (GHTF), un'organizzazione, attiva dal 1993 al 2011¹³, che riuniva molte autorità nazionali di regolazione e aziende dell'industria e che aveva come obiettivo la convergenza delle norme e delle pratiche nel settore dei dispositivi medici¹⁴ (argomento trattato nel paragrafo seguente). In questo processo bisogna prestare particolare attenzione e stabilire una procedura precisa per i prodotti cosiddetti “di frontiera”, ossia quelli i cui componenti sono già regolati da altre autorità. Una volta identificati i prodotti da regolare, bisogna delinearne una gerarchia, in modo da occuparsi prima dei dispositivi che hanno un bisogno maggiore di norme precise.

La seconda fase del processo di regolazione si snoda nel momento dopo la commercializzazione dei dispositivi e riguarda la protezione dei consumatori. Infatti, nonostante l'importanza dei controlli clinici e qualitativi prevendita, questi non affrontano pienamente l'aspetto dell'utilizzo del prodotto da parte di un paziente. Se l'autorità di regolazione vuole raggiungere il suo obiettivo, la protezione della salute pubblica, è evidente che debba accompagnare e proteggere chi necessita di un dispositivo medico nel corso di tutto il suo utilizzo. Per questo motivo, l'ente dovrebbe sviluppare un sistema di ricezione ed analisi delle denunce di eventuali malfunzionamenti dei prodotti in circolazione. Per far funzionare al meglio questo apparato, è necessaria la costruzione di una rete di relazioni tra l'agenzia di regolazione, i produttori e i consumatori, che siano aziende sanitarie o singoli pazienti. Quest canale di comunicazione diretta, in aggiunta, avvantaggerebbe molto sia l'autorità, che avrebbe a disposizione una fonte di informazioni sicura, sia i produttori ed i consumatori, che potrebbero essere avvisati celermente di eventuali malfunzionamenti. Inoltre, si potrebbero prendere provvedimenti che impongano ai produttori o ai consumatori di compilare periodicamente dei questionari valutativi sui dispositivi venduti od utilizzati. Naturalmente, a fianco di questa pratica, è necessario impostare un sistema di controlli ed analisi che possa contare su un personale qualificato; si rischierebbe, altrimenti, o

¹³ Sostituita dall'*International Medical Device Regulators Forum* (IMDRF). Fonte: sito web dell'IMDRF (<http://www.imdrf.org/index.asp>).

¹⁴ Global Harmonization Task Force. (2005). *GHTF Guiding Principles*.

che un produttore se ne approfitti ed agisca in mala fede, o che il giudizio dei consumatori, soprattutto nel caso dei singoli pazienti, possa essere viziato dall'ignoranza della materia. In questa fase di controllo, successiva alla commercializzazione, è importante munire l'autorità di due facoltà.

La prima è il potere di prendere provvedimenti per obbligare i produttori a compiere azioni correttive nel caso in cui i dispositivi messi in circolazione, pur avendo avuto l'approvazione, abbiano riscontrato malfunzionamenti, oppure nel caso in cui sia necessario apportare delle modifiche sui dispositivi già venduti, ad esempio l'aggiornamento del software di un *pacemaker*. La seconda facoltà che dovrebbe essere garantita all'autorità è la possibilità di ritirare i dispositivi già in circolazione. Infatti, è già stato detto che, nell'autorizzare la commercializzazione dei dispositivi medici, l'autorità deve considerare il rapporto tra rischi e benefici e, presentando questo settore un elevato grado di innovazione, è possibile che venga sviluppata una nuova versione, meno rischiosa, di un dispositivo già in circolazione. In tal caso, è necessario che l'autorità intervenga per ritirare dal mercato il prodotto più pericoloso. Nella fase di controllo *post-marketing*, è importante che l'agenzia di regolazione si occupi dei pazienti anche dopo l'impiantazione del dispositivo medico. Perciò, l'ente potrebbe trovare utile avere un rapporto collaborativo con varie università od enti di ricerca, assicurandosi così un personale qualificato, che tengano un registro dei pazienti che utilizzano dispositivi e che svolgano attività di monitoraggio sui singoli, attività eccessivamente costosa per l'autorità generale.

La terza, ed ultima, fase del processo di regolazione riguarda l'autorizzazione alla vendita del bene. Il rischio di lasciare libero l'accesso al mercato è quello che i produttori possano approfittare di questa condizione, non osservando gli standard qualitativi e mettendo, quindi, in pericolo la salute pubblica. L'autorizzazione alla commercializzazione deve essere richiesta all'autorità da parte delle aziende, dimostrando di rispettare tutte le norme e le condizioni imposte dalle norme. L'ente di regolazione, per valutare le richieste, può decidere o di farsene carico in prima persona o di delegare le pratiche ad un organismo esterno. Nel primo caso, fornirebbe, certamente, una maggiore garanzia di coordinamento tra le varie funzioni ma dovrebbe sostenere i costi per l'assunzione di personale qualificato a svolgere questa mansione. Nel secondo caso, invece, se da una parte vi è una maggiore qualità del controllo di

conformità, data la specializzazione di un organismo esterno preposto esclusivamente a quel lavoro, dall'altra potrebbe essere eccessivamente costoso per un'autorità di piccole dimensioni rivolgersi ad un apparato esterno di controllo. Un ulteriore aspetto da considerare, nella fase di autorizzazione alla vendita, è quello dei dispositivi medici importati. Infatti, in questo caso, devono essere predisposti sia i controlli sia per verificare il rispetto delle regole nazionali, sia per permettere ai pazienti l'utilizzo corretto del prodotto. Naturalmente, i dispositivi prodotti in un'altra nazione saranno stati sottoposti a procedure differenti o avranno dovuto rispettare standard diversi, per questo motivo, in questa fase, l'autorità di regolazione, mancando una normativa armonizzata, deve intraprendere numerosi procedimenti per verificare il rispetto degli standard nazionali da parte dei dispositivi importati. Inoltre, è importante che il paziente possa usufruire nella maniera migliore dei prodotti. In questo senso, ad esempio, l'agenzia nazionale deve richiedere alle aziende che li importano di fornire le informazioni necessarie al corretto utilizzo dei dispositivi nella lingua del paese.

1.4 Tentativi di armonizzazione della regolazione: gli standard

Come accennato nel paragrafo precedente, uno dei gravi problemi del settore dei dispositivi medici è la mancanza di una regolazione armonizzata. La presenza, infatti, di sistemi normativi diversi aumenta gli oneri per le autorità predisposte al controllo del mercato. Inoltre, questa situazione può portare anche ad una grave inefficienza nel mercato, che potrebbe non essere in grado, proprio per via dei molteplici passaggi burocratici tra un paese ed un altro, di garantire a tutti l'accesso ai migliori dispositivi in tempi consoni. Per questo motivo, nel 1993 era stata fondata la *Global Harmonization Task Force* (GHTF), con il compito di promuovere una convergenza dei regolamenti nazionali. La GHTF nell'arco della sua vita, fino a quando non è stata sostituita nel 2011 dall'*International Medical Device Regulators Forum* (IMDRF)¹⁵, ha organizzato una serie di cinque *Study Group*, con lo scopo di analizzare ognuno un aspetto della regolazione del settore e di redigere un documento finale con alcune raccomandazioni. Di seguito si richiamano brevemente gli *Study Group* e le loro prerogative¹⁶.

¹⁵ Sito web: <http://www.imdrf.org/index.asp>.

¹⁶ World Health Organization Geneva. (2003). *Medical device regulations. Global overview and guiding principle*.

Lo *Study Group 1* era incaricato di confrontare tutti i sistemi regolatori esistenti per isolare gli elementi potenzialmente armonizzabili da quelli che avrebbero potuto rappresentare un ostacolo nel processo di uniformazione. Lo *Study Group 2* era deputato ad esaminare i requisiti prefissati dalle autorità nazionali per la commercializzazione dei dispositivi medici e le forme di controllo applicate nella fase *post-market*. Lo *Study Group 3* aveva il compito di analizzare gli standard qualitativi richiesti nei paesi con un'autorità di regolazione già sviluppata, in modo da trovare punti di raccordo. Lo *Study Group 4* aveva come obiettivo l'esame delle pratiche portate avanti per controllare la qualità dei dispositivi e la presentazione di linee guida per questi processi. Infine, era di competenza dello *Study Group 5* la comparazione dei requisiti clinici prefissati sulla sicurezza e sull'efficacia dei prodotti medici.

Un importante strumento per raggiungere questa difficile armonizzazione è quello degli standard. La definizione di "standard" la fornisce il sito della *Organisation Internationale de Normalisation* (<https://www.iso.org/home.html>), abbreviata in ISO dal greco *isos*, che vuol dire proprio "uguale": "gli standard internazionali fanno funzionare tutto. Forniscono indicazioni internazionali per prodotti, servizi e sistemi, per garantire qualità, sicurezza ed efficienza. Sono fondamentali per facilitare il commercio internazionale." Gli standard, infatti, possono essere validi per molteplici ragioni:

1. garantiscono dei criteri che un prodotto o un servizio deve rispettare;
2. fornisce informazioni sulla sicurezza di un prodotto;
3. assicura i consumatori sulla affidabilità o su altre caratteristiche di un prodotto.

In un mondo sempre più globalizzato diventa necessaria una standardizzazione dei processi produttivi di un prodotto, ancora di più se si tratta di dispositivi medici. In alcuni di questi, infatti, ci sono delle componenti che, se danneggiate, possono essere sostituite esclusivamente con delle nuove parti prodotte dall'azienda iniziale. Nonostante esistano molti organismi nazionali che si occupano di delineare gli standard, l'ISO si impegna, sin dalla sua nascita nel 1946, ad uniformare tutti i criteri nazionali per crearne un archivio internazionale. Può essere interessante analizzare le 6 fasi in cui si sviluppa uno standard, come proposte sul sito dell'ISO. La prima fase è quella della proposta. In questa fase bisogna dimostrare la necessità del nuovo criterio internazionale che si sta proponendo; si inoltra, dunque, la proposta ad una commissione che delibererà sulla questione. La seconda fase è quella preparatoria. A questo punto viene nominata

dalla commissione per i brevetti un gruppo di studio formato da esperti e dal proponente. In questa fase il gruppo di studio dovrà redigere un documento con le conclusioni che dovrà sottoporre alla commissione per i brevetti. Arrivato alla terza fase, il documento della proposta viene analizzato dalla commissione che discuterà e delibererà. Da qui passa alla fase di indagine: la proposta viene inviata alla Segreteria Generale dell'ISO, ad un comitato tecnico e a tutti i membri dell'organizzazione, che hanno dodici settimane per discuterlo e votarlo. La proposta viene approvata nella quinta fase con una maggioranza dei due terzi dei membri della Segreteria Generale e del comitato tecnico e se i voti negativi non superano un quarto dei voti totali. La fase finale è quella della pubblicazione, nella quale il segretario generale promulga il nuovo standard ISO.

CAPITOLO 2

Regolazione del settore dei dispositivi medici in Italia

2.1 Classificazione e caratteristiche dei dispositivi medici

La regolamentazione sui dispositivi medici attualmente vigente nel nostro paese è il risultato di un processo di armonizzazione di normative nazionali ed europee. La stessa categorizzazione dei dispositivi è disciplinata da tre direttive europee, rese valide in Italia da altrettanti decreti legislativi. Secondo queste tre direttive i dispositivi medici possono essere distinti in:

- dispositivi medici impiantabili attivi;
- dispositivi medici (in genere);
- dispositivi diagnostici in vitro (IVD).

Occupandoci prima dei dispositivi privi di una regolamentazione specifica, i dispositivi medici (in genere), la cui categoria racchiude la maggior parte dei prodotti sul mercato, ne riprendiamo la definizione dal decreto legislativo n.46 del 1997, che attuava la direttiva 93/42/CEE, per cui con tale termine s'intende: "qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento, e destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; di diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; di intervento sul concepimento, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici ne' mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi."¹⁷ In base allo stesso decreto, in particolare all'allegato IX di questo, i dispositivi medici (in genere) possono essere suddivisi in quattro classi (I, IIa, IIb e III) in base a due criteri. Il primo di questi è la durata di utilizzo del dispositivo, che può essere temporanea (utilizzo continuo inferiore a 60 minuti), di breve termine (utilizzo continuo inferiore a 30 giorni) e di lungo

¹⁷ D.Lgs. 46/1997.

termine (utilizzo continuo superiore a 30 giorni). Il secondo criterio di classificazione è la natura del dispositivo. Questo infatti può essere:

- un dispositivo invasivo: penetra parzialmente o integralmente nel corpo tramite un orifizio naturale o una superficie corporea;
- un dispositivo invasivo di tipo chirurgico: in maniera residuale, sono tutti i dispositivi che non penetrano nel corpo tramite un orifizio naturale;
- uno strumento chirurgico riutilizzabile: destinato, senza la necessità di utilizzare un altro dispositivo medico attivo, ad un uso chirurgico, come tagliare, perforare, raschiare o pinzare, e riutilizzabile dopo l'effettuazione delle opportune procedure;
- un dispositivo medico attivo: dispositivo che necessita di energia, diversa da quella generata dal corpo umano o dalla gravità, e che agisce convertendo questa energia;
- un dispositivo attivo terapeutico: dispositivo medico attivo destinato a sostenere, sostituire o ripristinare le funzioni biologiche all'interno di un trattamento o per alleviare una malattia, una ferita o un handicap;
- un dispositivo attivo destinato alla diagnosi: dispositivo medico attivo destinato al reperimento di informazioni sulla diagnosi ed al controllo degli stati fisiologici dei pazienti.

I dispositivi medici impiantabili attivi, invece, sono identificati dal decreto legislativo n.507 del 1992 che li definisce come “qualsiasi dispositivo medico attivo destinato ad essere impiantato interamente o parzialmente mediante intervento chirurgico o medico nel corpo umano o mediante intervento medico in un orifizio naturale e destinato a restarvi dopo l'intervento”¹⁸. Possiamo osservare come ricorrano delle caratteristiche già incontrate nell'allegato IX del D.Lgs. 46/1997. I dispositivi in questione, infatti, sono dipendenti da una fonte di energia, in quanto dispositivi medici attivi, e sono impiantati tramite un intervento, chirurgico o medico, all'interno del corpo del paziente. All'interno di entrambe le categorie, poi, troviamo anche i dispositivi medici su misura, destinati all'utilizzo solo da parte di un determinato paziente, ed i dispositivi medici per indagini cliniche, utilizzati per lo svolgimento di indagini cliniche, come esami su altri

¹⁸ D.Lgs. 507/1992.

dispositivi, da parte di un medico qualificato. Per quanto riguarda i dispositivi medici diagnostici in vitro (IVD), il decreto legislativo n.332 del 2000 stabilisce che in questa categoria è ricompreso “qualsiasi dispositivo medico composto da un reagente, da un prodotto reattivo, da un calibratore, da un materiale di controllo, da un kit, da uno strumento, da un apparecchio, un'attrezzatura o un sistema, utilizzato da solo o in combinazione, destinato dal fabbricante ad essere impiegato in vitro per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati, unicamente o principalmente allo scopo di fornire informazioni su uno stato fisiologico o patologico, o su una anomalia congenita, o informazioni che consentono la determinazione della sicurezza e della compatibilità con potenziali soggetti riceventi, o che consentono il controllo delle misure terapeutiche”.¹⁹ Bisogna aggiungere, inoltre, che nella suddetta categoria rientrano anche i contenitori dei campioni da sottoporre ad esame, i dispositivi medici diagnostici in vitro utilizzati con un altro dispositivo medico, i dispositivi destinati alla valutazione delle prestazioni di altri dispositivi in vitro ed i dispositivi per test autodiagnostici, destinati ad essere utilizzati da persone prive di un'educazione medica.²⁰

Il fatto che esistano una gran varietà ed eterogeneità di dispositivi medici, ha reso necessaria la loro classificazione in base a criteri che ne garantiscono la confrontabilità. Questa necessità ha portato alla nascita della “Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici” (CND) che riunisce i dispositivi in categorie omogenee in base alla funzione diagnostica o terapeutica svolta. La struttura e le caratteristiche di classificazione sono normate dal decreto del Ministero della Salute di “Introduzione alla Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici” del 22 settembre 2005²¹. Il decreto impone, in base allo schema elaborato dalla Commissione Unica sui Dispositivi medici (CUD), una suddivisione alfanumerica in base alla destinazione d'uso o alla collocazione anatomico-funzionale, che si traduce nel raggruppamento in ordine gerarchico dei dispositivi in: Categorie, Gruppi e Tipologie. Il codice assegnato ad ogni dispositivo medico è composto da una lettera, che indica la Categoria di appartenenza, da due numeri, che ne indicano il Gruppo, e da una serie di numeri, che aumentano in base al

¹⁹ D.Lgs. 332/2000.

²⁰ Sito web del Ministero della Salute (<http://www.salute.gov.it/portale/home.html>).

²¹ D.M. del 22 settembre 2005.

grado di approfondimento della classificazione, fino a raggiungere un massimo di sette, e ne identificano la Tipologia.

Andando ad analizzare più nel dettaglio la suddivisione dei dispositivi medici, come prima ripartizione, come già anticipato, troviamo le Categorie. Queste risultano essere 22, identificate ognuna da una lettera dell'alfabeto, e raggruppano i dispositivi medici in base all'utilizzo per cui sono state progettate, per la metodologia clinica o per la specificità della loro regolamentazione, ossia l'esistenza di una normativa particolare per tale dispositivo. Nella tabella seguente si riporta l'attuale suddivisione delle Categorie.

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

Figura 2: Classificazione Nazionale Dispositivi Medici (CND) - Come modificata dal D.M. del 29 luglio 2013.

Fonte: Sito del Ministero della Salute (<http://www.salute.gov.it/portale/home.html>).

Dopo la suddivisione in Categorie, i dispositivi medici vengono ripartiti in Gruppi. Nella CND, a seguito delle modifiche apportate dal Decreto del Ministero della Salute del 8 giugno 2016, esistono 145 Gruppi, ognuno è identificato da una coppia di numeri, che vanno dallo 01 al 99, che differenzia i dispositivi medici secondo dei criteri anatomico/funzionali. Può essere interessante aggiungere che il Gruppo 99 è

denominato “Altri”, dal momento che ricomprende tutti quei dispositivi non individuabili nei gruppi già costituiti e che saranno poi classificati da nuove modifiche.

L’ultimo livello gerarchico sono le Tipologie. In queste i dispositivi medici vengono suddivisi sempre secondo gli stessi criteri di affinità di utilizzo, destinazione d’uso e metodica clinica, ma tutti i dispositivi appartenenti alla stessa Tipologia sono caratterizzati da un maggior grado di similarità tra loro. Inoltre, se si reputa opportuno, le Tipologie possono espandersi in 5 livelli, caratterizzati ognuno da gradi di specificità sempre maggiori.

Per quanto riguarda i dispositivi medici accessori, ossia quelli che svolgono una funzione di supporto ad un dispositivo al quale sono collegati, questi saranno classificati in base alle divisioni di appartenenza del dispositivo principale oppure, nel caso possano essere impiegati per una molteplicità di dispositivi, saranno collocati in base all’utilizzo per cui sono prevalentemente impiegati.

Bisogna far notare che la classificazione fino a questo momento analizzata non contiene nessuna indicazione per i dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD). Questi ultimi, infatti, non vengono identificati secondo la CND ma in base alla classificazione della *European Diagnostic Manufacturers Association* (EDMA), un’organizzazione senza finalità di lucro nata per favorire lo sviluppo di una regolamentazione chiara ed uniforme a livello comunitario che disciplini l’industria europea degli IVD. Gli scopi²² di questa classificazione sono:

- la definizione univoca, a livello europeo, dei dispositivi in vitro;
- la corretta gestione dei prodotti, tramite la raccolta dati e la circolazione delle informazioni;
- la creazione di una banca dati comune;
- il confronto tra i prezzi dei prodotti.

Dal momento che l’obiettivo prefissatosi dall’EDMA è la regolazione dell’intero mercato degli IVD, la suddivisione iniziale di questi dispositivi si ha tra quattro classi: la prima categoria raggruppa i reagenti, la seconda contiene le apparecchiature, come i

²² Sito web del Ministero della Salute (<http://www.salute.gov.it/portale/home.html>).

contenitori dei campioni da esaminare, la terza gli strumenti post-vendita e la quarta il software di supporto bio-informatico. All'interno delle macro-classi, poi, ogni dispositivo in vitro è identificato da cinque coppie di numeri, che ne descrivono il livello gerarchico di stratificazione a cui appartengono: xx yy zz mn qq. La prima coppia individua la Categoria, la seconda il Gruppo, la terza il Sottogruppo, la quarta il Parametro individuale e la quinta il Metodo diagnostico o terapeutico. Ad esempio, andando ad analizzare la macro-classe dei reagenti, vedremo come questa si compone di sei Categorie che sono riportate qui sotto, insieme alla coppia di numeri che le identificano.

Tabella 2: Classificazione EDMA dei Reagenti

Reagenti
11. Reagenti Chimici
12. Reagenti Immuno-chimici
13. Reagenti Ematologici / Istologici / Citologici
14. Reagenti Microbiologici
15. Reagenti di Immunologia Infettiva
16. Reagenti per Test Genetici

Elaborazione propria, fonte delle informazioni: sito web *MedTech Europe* (<https://www.medtecheurope.org/>)

2.2 Normativa pre-commercializzazione

Nel settore dei dispositivi medici l'immissione sul mercato del prodotto può avvenire esclusivamente dopo che questo abbia ottenuto la marcatura "CE", la quale indica la conformità del dispositivo alle norme che fissano i "requisiti essenziali"²³ da soddisfare. Vi sono solamente tre casi in cui non risulta necessaria la marcatura; essi sono indicati dall'art.5 del D.Lgs. 46/1997: i dispositivi destinati ad indagini cliniche, che possono essere messi a disposizione esclusivamente dei medici o delle persone debitamente

²³ Allegato I del D.Lgs. 46/1997.

autorizzate; i dispositivi su misura, a determinate condizioni, sancite dal medesimo decreto; dispositivi da presentare a “fiere, esposizioni e dimostrazioni (...) a condizione che sia posta un’indicazione chiaramente visibile che indichi che gli stessi non possono essere immessi in commercio”²⁴. La fase pre-market, nel ciclo di vita dei dispositivi medici, si risolve, quindi, nelle procedure di acquisizione della marcatura; bisogna segnalare, però, che sono stabiliti due differenti processi per i dispositivi medici (in genere), considerando tra questi anche quelli impiantabili attivi, e per i dispositivi medico-diagnostici in vitro.

Per i dispositivi medici il processo di marcatura può essere suddiviso in tre fasi²⁵, le quali, però, presentano delle differenze in base a determinate caratteristiche del prodotto. Il primo step si potrebbe considerare il prodromo dell’intero processo, in quanto consiste nella classificazione del dispositivo medico per identificare le procedure successive. Come già trattato nel paragrafo 2.1, i dispositivi medici vengono suddivisi in quattro classi (I, IIa, IIb, III) in base all’art.8 del D.Lgs. 46/1997. L’allegato IX dello stesso decreto stabilisce le regole della ripartizione; queste si basano su quattro principi: la durata di utilizzo, l’invasività, il tipo di funzionamento e la necessità di una fonte di energia per il suo utilizzo.

La seconda fase del processo di marcatura è quella di verifica della conformità ai requisiti essenziali, come stabiliti dall’allegato I, sempre del D.Lgs. 46/1997. L’allegato fissa inizialmente i requisiti generali, secondo i quali: “i dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo che la loro utilizzazione non comprometta lo stato clinico e la sicurezza dei pazienti (...) quando siano utilizzati alle condizioni e per i fini previsti, fermo restando che gli eventuali rischi debbono essere di livello accettabile, tenuto conto del beneficio apportato al paziente,” e “le soluzioni adottate dal fabbricante per la progettazione e la costruzione dei dispositivi devono attenersi a principi di rispetto della sicurezza, tenendo conto dello stato di progresso tecnologico generalmente riconosciuto”. Una volta fissati i requisiti generali, l’allegato stabilisce quelli di progettazione e costruzione, che identificano, tra le altre cose, delle caratteristiche chimiche, fisiche e biologiche da rispettare, un certo grado di protezione da infezioni o

²⁴ Comma 3 dell’art.5 del D.Lgs. 46/1997.

²⁵ Sito web del Ministero della Salute (<http://www.salute.gov.it/portale/home.html>).

contaminazioni biologiche, una buona sicurezza nei dispositivi di misura e dei livelli di difesa contro le radiazioni. L'aspetto più importante tra i requisiti di progettazione e costruzione è quello sulle informazioni richieste al fabbricante. Viene stabilito, infatti, che sopra ogni dispositivo il produttore debba porre tutte le informazioni necessarie per la sua identificazione ed il suo corretto utilizzo "tenendo conto della formazione e delle conoscenze degli utilizzatori finali"²⁶; le stesse informazioni, poi, devono essere trascritte sul dispositivo stesso o sull'imballaggio commerciale oppure, nel caso in cui non sia possibile, devono essere riportate in un foglio illustrativo che lo accompagna. Tra i requisiti di progettazione e costruzione, poi, vengono anche definite le informazioni che il fabbricante deve riportare nell'etichettatura e nelle "istruzioni per l'uso"; bisogna garantire, infatti, che il paziente abbia la possibilità di essere informato al meglio sulle indicazioni per l'utilizzo del dispositivo oppure sulla scadenza e le modalità di conservazione.

Una volta verificata la conformità ai requisiti essenziali, si raggiunge l'ultima fase del processo: la marcatura CE dei prodotti. Quest'ultimo step presenta delle diversità a seconda della classe di appartenenza dei dispositivi medici. Nel caso di un dispositivo di classe I, infatti, il fabbricante potrà apporre la marcatura CE al prodotto ed immetterlo nel mercato solamente compilando la dichiarazione di conformità CE ai requisiti essenziali, tramite la quale il produttore garantisce il rispetto delle norme regolatorie e si assume la responsabilità sul prodotto.

Per i dispositivi di classe IIa, invece, la procedura si appesantisce per la presenza dell'Organismo Notificato, il quale si occupa di svolgere le procedure di certificazione della conformità CE²⁷; in questo caso il fabbricante può scegliere di intraprendere due strade²⁸.

- a) La prima comincia con la sottoposizione all'Organismo Notificato di una domanda di valutazione del sistema di qualità²⁹, con la quale il produttore richiede la conformance dei prodotti alle norme che li regolano dalla fase di progettazione al controllo finale. Da qui, l'Organismo Notificato, il quale dev'essere composto da

²⁶ Punto 13.1 dell'Allegato I al D.Lgs. 46/1997.

²⁷ Allegato XI al D.Lgs. 46/1997.

²⁸ Sito web del Ministero della Salute (<http://www.salute.gov.it/portale/home.html>).

²⁹ Allegato II al D.Lgs. 46/1997.

almeno una persona con “un’esperienza di valutazione della tecnologia in questione”, deve analizzare la domanda e, a seguito di una visita obbligatoria presso la sede di costruzione del dispositivo, comunicare le proprie valutazioni e decisioni al produttore. Una volta approvatagli la certificazione di conformità del sistema di qualità, infine, il fabbricante deve garantire la possibilità di svolgere le ispezioni necessarie all’Organismo Notificato, che deve garantire che questo soddisfi gli obblighi dettati dall’approvazione del sistema di qualità, e la facoltà di accesso alla documentazione e ai dati sulla qualità del dispositivo e del processo di produzione.

- b) La seconda strada, invece, parte dalla compilazione di una dichiarazione di conformità CE, come visto per i dispositivi di classe I, e si conclude con la verifica da parte di un organismo designato dell’effettivo rispetto da parte del prodotto dei requisiti essenziali. Questa verifica è portata avanti o tramite il controllo e la prova di ogni prodotto o sotto forma di analisi di campioni prelevati da lotti omogenei³⁰.

Anche per i dispositivi di classe IIb sono applicabili due diverse procedure.

- a) La prima è la medesima applicata, come primo metodo, alla classe IIa, ossia l’approvazione del sistema completo di garanzia di qualità.
- b) La seconda strada percorribile, invece, è composta da due fasi: la certificazione CE e la verifica CE. La certificazione CE, regolata dall’allegato III del D.Lgs. 46/1997, è una procedura mediante la quale un organismo designato constata che un campione di un determinato prodotto soddisfa i requisiti richiesti. A questo procedimento si accede tramite domanda contenente le informazioni del fabbricante, una dichiarazione scritta che non sia stata presentata la medesima domanda ad un altro Organismo Notificato e la documentazione che consta della descrizione dell’esemplare di produzione, degli schemi di progettazione e fabbricazione e dei risultati degli esami e delle prove tecniche svolte. Una volta ricevuta la domanda, l’Organismo notificato verifica la corrispondenza delle informazioni riportate nella documentazione all’esemplare sotto esame, svolge i controlli e le prove per assicurarsi della conformità del dispositivo ai requisiti essenziali e, in caso di riscontri positivi, rilascia l’attestato di certificazione CE. Lo

³⁰ Punto 5 dell’Allegato IV del D.Lgs. 46/1997.

stesso allegato³¹, però, stabilisce che, nel caso in cui nel prodotto sia contenuta, come parte integrante, una sostanza che può essere utilizzata separatamente come medicinale, l'Organismo Notificato dovrà consultare la Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza del Ministero della Salute e prendere una decisione tenendo conto del parere espresso da questa. Nel caso in cui, invece, sia un derivato del sangue ad essere parte integrante del prodotto, nella documentazione del dispositivo dovrà essere inserito anche il parere scientifico della *European Medicines Agency* (EMA) e qualora questo sia sfavorevole, la certificazione CE non potrà essere rilasciata. Una volta ottenuta questa certificazione il fabbricante deve sottoporsi alla verifica CE, ossia, come visto nel punto b) per la classe IIa, la verifica, per analisi di ogni prodotto o statistica, esaminando dei campioni, della conformità del dispositivo ai requisiti essenziali.

Per la classe III, infine, è previsto un grado di controllo più elevato, rispetto alle altre classi, ed un campo di esame che arriva fino alle strutture dove vengono prodotti e alle procedure di progettazione. Come per le precedenti classi, anche la marcatura dei dispositivi appartenenti a questa può svilupparsi in due maniere.

- a) La prima procedura è comune a quella delle classi IIa e IIb: il sistema completo di garanzia della qualità.³² In questo caso, però, il fabbricante deve anche presentare, all'Organismo Notificato, una domanda di esame della progettazione³³, contenente una descrizione del progetto, della fabbricazione e delle prestazioni del prodotto. L'organismo esaminerà la domanda e, nel caso, rilascerà il certificato di esame CE della progettazione. Anche in questo caso, se il dispositivo contiene sostanze utilizzabili singolarmente come medicinali o derivati di sangue umano, sarà necessario il parere, rispettivamente, del Ministero della Salute e dell'EMA.
- b) La seconda procedura adottabile comincia con la presentazione di una domanda di certificazione CE ad un Organismo Notificato, con la documentazione necessaria dell'esemplare di produzione, come visto nel punto b) della classe IIb. Una volta ottenuta la certificazione CE, il fabbricante compilerà una dichiarazione di conformità, presentando, inoltre, una domanda di valutazione del sistema di qualità

³¹ Punto 4.3 dell'Allegato II del D.Lgs. 46/1997.

³² Punto 3 dell'Allegato II del D.Lgs. 46/1997.

³³ Punto 4 dell'Allegato I del D.Lgs. 46/1997.

della produzione³⁴. Questa, presentata ad un Organismo Notificato, contiene le informazioni anagrafiche del fabbricante, le caratteristiche del prodotto o della categoria a cui appartiene e l'impegno da parte del produttore ad istituire una procedura di valutazione dell'esperienza di impiego dei dispositivi nelle fasi successive alla produzione ed un sistema correttivo, nel caso di incidenti seguenti. L'esame della qualità della produzione è portato avanti al fine di garantire la conformità del dispositivo con quanto affermato nella certificazione CE e deve essere supportato da una documentazione che comprenda: gli obiettivi di qualità ricercati dal produttore; l'organizzazione dell'azienda, con attenzione all'autorità dei dirigenti in materia di fabbricazione dei prodotti e la sorveglianza dell'azienda sulla qualità di questi; sistema di controllo e garanzia della qualità della fabbricazione, concentrandosi sulle procedure di sterilizzazione, di acquisto e di identificazione del prodotto; i risultati e la tipologia di esami svolti prima, durante e dopo la fabbricazione, con allegata la calibratura degli apparecchi di prova. Una volta analizzata la suddetta documentazione, l'Organismo Notificato procederà a comunicare al fabbricante l'esito della domanda con le motivazioni della decisione.

Come per la classificazione, anche per le normative per la marcatura CE i dispositivi diagnostici in vitro seguono un percorso leggermente differente dai dispositivi medici (in genere). Vengono, infatti, suddivisi in quattro categorie³⁵ in base all'utilizzo identificato dal fabbricante. La prima categoria, denominata dall'allegato II del D.Lgs. 332/2000 "Elenco A", ricomprende, tra gli altri, tutti i reagenti per la determinazione dei gruppi sanguigni (sistema ABO, fattore Rh o anti-Kell) e quelli utilizzati per "la rilevazione, l'accertamento e la quantificazione in campioni umani di marcatori dell'infezione da HIV (...) e dell'epatite B, C e D". La seconda categoria, invece, è denominata, sempre dal medesimo allegato, "Elenco B" e raggruppa, tra gli altri, i reagenti per la determinazione dei gruppi sanguigni (anti-Duffy e anti-Kidd), per l'individuazione di infezioni congenite, come la rosolia, e per la valutazione del rischio della trisomia 21, o più comunemente sindrome di Down. La terza categoria racchiude gli IVD per test autodiagnostici, destinati alle diagnosi casalinghe da parte di persone prive di una formazione professionale medica. L'ultima categoria racchiude in via

³⁴ Punto 3 dell'Allegato V del D.Lgs. 46/1997.

³⁵ Sito web del Ministero della Salute (<http://www.salute.gov.it/portale/home.html>).

residuale i dispositivi diagnostici in vitro (in genere), ossia tutti quelli non ricomprese nelle categorie precedenti. Dal momento che le procedure necessarie ad ottenere la marcatura CE dei dispositivi in vitro sono le medesime richieste ai dispositivi medici (in genere), di seguito si procede ad una breve sintesi di quali sono quelle indispensabili per ogni categoria³⁶:

- Elenco A:
 - è necessaria l'approvazione da parte di un Organismo Notificato delle strutture produttive mediante l'analisi della qualità del sistema di produzione;
 - il fabbricante provvede a compilare una dichiarazione di conformità CE;
- Elenco B:
 - approvazione del sistema produttivo da parte di un Organismo Notificato;
 - dichiarazione di conformità CE;
- dispositivi per test autodiagnostici:
 - è necessaria l'approvazione da parte di un Organismo Notificato del progetto del dispositivo in modo da garantire la sua adattabilità ad utilizzatori non professionali;
 - dichiarazione di conformità CE;
- IVD generici:
 - dichiarazione di conformità CE.

2.3 Normativa post-commercializzazione

Una volta ottenuta la marcatura CE, il fabbricante potrà immettere sul mercato il proprio dispositivo. Se nella fase pre-commercializzazione il produttore svolgeva un ruolo particolarmente attivo, nella preparazione della documentazione e nei rapporti con gli organismi competenti, nella fase post-commercializzazione il ruolo principale spetta alle autorità designate a ricoprire le funzioni di sorveglianza e vigilanza.

³⁶ Sito web del Ministero della Salute (<http://www.salute.gov.it/portale/home.html>).

La funzione di sorveglianza raggruppa tutte le procedure che prefigurano un impegno preventivo al fine di “verificare l’operato dei fabbricanti, dei distributori, dei commercianti o degli importatori a garanzia della salute pubblica e degli utilizzatori finali”³⁷. Nel sistema italiano, questa funzione è responsabilità del Ministero della Salute e del Ministero dello Sviluppo Economico, in base alla competenza della materia sottoposta a sorveglianza.³⁸ Secondo quanto regolato dall’art.17 del D.Lgs. 46/1997, al punto3, le Amministrazioni vigilanti possono predisporre delle verifiche e dei controlli che possono essere effettuati “presso il produttore, i depositi sussidiari del produttore, i grossisti, gli importatori, i commercianti o presso gli utilizzatori”. Sempre in base all’art.17 del medesimo decreto, altresì, per eseguire questi controlli, è consentito alle autorità di accedere ai luoghi di produzione o immagazzinamento dei prodotti, di acquisire tutte le informazioni necessarie e di ottenere a titolo gratuito e temporaneo di un esemplare del dispositivo per effettuare gli esami necessari. Nel caso in cui, poi, risulti indispensabile l’effettuazione di prove tecniche, le Amministrazioni potranno usufruire del supporto di organismi tecnici dello Stato o dei laboratori autorizzati da un decreto congiunto del Ministero della Salute e del Ministero dello Sviluppo Economico.³⁹ Per facilitare le operazioni di sorveglianza e verifica, è stabilito, dal punto 5 dell’art.17 del D.Lgs. 46/1997, che i fabbricanti debbano conservare per cinque anni, a disposizione degli organi di sorveglianza, la documentazione di valutazione della conformità. Qualora le Amministrazioni vigilanti constatino la non conformità di un dispositivo in circolazione alle disposizioni relative alla marcature CE, oltre ad applicare una sanzione che può andare da € 15.493 fino a € 92.962⁴⁰, intimeranno al fabbricante, al suo mandatario nella Comunità Europea o al responsabile dell’immissione del prodotto nel mercato di provvedere a riparare la situazione di infrazione entro un periodo di 30 giorni.⁴¹ Se eventualmente, scaduto il termine, la situazione non sia mutata e persista l’infrazione, le autorità competenti ordineranno al fabbricante, a sua cura e a sue spese, l’immediato ritiro dal commercio del dispositivo medico e, nel caso in cui egli non adempia a questa richiesta, le Amministrazioni vigilanti adotteranno le misure per assicurare il ritiro del prodotto dal mercato, sempre a

³⁷ Tarricone, R. (2010). *Innovazione e competitività nei sistemi industriali regolati Le imprese dei dispositivi medici*. Milano, Italia: EGEA S.p.A.

³⁸ Comma 1 dell’art.17 del D.Lgs. 46/1997.

³⁹ Comma 4 dell’art.17 del D.Lgs. 46/1997.

⁴⁰ Comma 3 dell’art.23 del D.Lgs. 46/1997.

⁴¹ Comma 6 dell’art.17 del D.Lgs. 46/1997.

spese del produttore.⁴² Oltre alla possibilità di ritirare il prodotto, qualora sia verificata una non conformità alle norme, gli organismi di sorveglianza potranno impedire la sua circolazione anche nel caso in cui rispetti le disposizioni. L'art.7 del D.Lgs. 46/1997 per i dispositivi medici e del D.Lgs. 332/2000 per i dispositivi in vitro, infatti, introduce la clausola di salvaguardia, per cui il Ministero della Salute verifichi che un prodotto “ancorché installato ed utilizzato correttamente secondo la sua destinazione e oggetto di manutenzione regolare, può compromettere la salute e la sicurezza dei pazienti, degli utilizzatori o eventualmente di terzi, ne dispone il ritiro dal mercato (...), ne vieta o limita l'immissione in commercio o la messa in servizio” notificando il tutto al Ministero dello Sviluppo Economico e alla Commissione Europea, con l'indicazione delle motivazioni: mancanza dei requisiti essenziali, non corretta applicazione delle norme tecniche armonizzate a livello europeo, come stabilite dal Comitato Europeo di Normalizzazione (CEN), o per una lacuna normativa. La Commissione Europea, poi, esprimerà un proprio parere sul provvedimento di ritiro del dispositivo, che potrebbe anche ritenere ingiustificato. In quest'ultimo caso, il Ministero della Salute deve decidere se conformarsi alla posizione, non vincolante, della Commissione oppure procedere alla conferma del provvedimento.

La funzione di vigilanza si traduce nella raccolta e nella circolazione delle informazioni di incidenti che riguardano i dispositivi medici. Come viene, infatti, espressamente reso noto sul sito del Ministero della Salute (<http://www.salute.gov.it/portale/home.html>), “l'obiettivo del sistema di vigilanza è quello di incrementare la protezione della salute e la sicurezza dei pazienti, degli utilizzatori e di altri riducendo la possibilità che lo stesso tipo di incidente dannoso si ripeta in luoghi diversi in tempi successivi.” In questa funzione ricoprono un ruolo cardinale gli erogatori dei servizi sanitari e i produttori. Questi, infatti, devono comunicare le notizie ed i dati di eventuali incidenti che hanno coinvolto un dispositivo al Ministero della Salute.⁴³ In base a quanto definito dall'art.9 del D.Lgs. 46/1997, è identificabile come incidente “qualsiasi disfunzione o deterioramento delle caratteristiche o delle prestazioni, nonché qualsiasi carenza nell'etichettatura o nelle istruzioni per l'uso di un dispositivo che possono causare o hanno causato la morte o un

⁴² Comma 7 dell'art.17 del D.Lgs. 46/1997.

⁴³ Comma 1 dell'Art.9 del D.Lgs. 46/1997.

grave peggioramento dello stato di salute del paziente o di un utilizzatore”. Una volta ricevuta la segnalazione di un incidente, il Ministero della Salute valuterà il caso e, eventualmente, procederà con il ritiro immediato dal mercato del dispositivo. Come stabilito dalla linea guida europea MEDDEV 2. 12-1 rev.8 sulla vigilanza dei dispositivi medici, gli Stati Membri dell’Unione Europea sono obbligati a registrare e comunicare agli altri stati le denunce di incidenti. La Commissione Unica sui Dispositivi medici (CUD) ha predisposto un documento informativo, poi aggiornato con il D.Lgs. 274/2005 del Ministero della Salute, contenente tutte le informazioni necessarie agli operatori sanitari e ai fabbricanti sulle modalità di segnalazione degli incidenti. Questa, infatti, può essere effettuata in maniera diretta o tramite la struttura dove si è verificato l’incidente. L’avvenuta segnalazione, inoltre, deve essere notificata, da parte dell’operatore sanitario, anche mediante il distributore del dispositivo segnalato, al produttore, che si occuperà di prendere le azioni correttive più idonee. Sullo stesso fabbricante, poi, gravano gli obblighi della comunicazione immediata all’autorità competente di eventuali disfunzioni di cui sono venuti a conoscenza e la notifica di tutte le azioni intraprese per ridurre il rischio a cui sono sottoposti i pazienti.

Nello spettro del controllo post-commerciale sono riconducibili anche le normative in materia di pubblicità. Sotto questo punto di vista, le norme sanciscono il divieto di pubblicizzare i dispositivi che, in base alle disposizioni del Ministero della Salute, possono essere venduti esclusivamente a seguito di una prescrizione medica, o il cui utilizzo deve essere effettuato con l’assistenza di un professionista sanitario.⁴⁴ Per la pubblicità di questi, infatti, è richiesta un’autorizzazione conferita dal Ministero della Salute. Alla procedura di rilascio di questa si accede mediante una domanda di autorizzazione, la quale verrà esaminata dalla divisione competente del Comitato tecnico sanitario, composta, come sancito dal D.M. 26 settembre 2018, da un rappresentante dell’Agenzia italiana del farmaco (AIFA), un rappresentante delle Regione designato dalla Conferenza Stato-Regioni, quattro esperti indicati dal Ministro della Salute e da un farmacista nominato della Federazione degli ordini dei farmacisti. Nel caso in cui, dalla presentazione della domanda passino quarantacinque giorni “la mancata comunicazione all’interessato del provvedimento del Ministero della salute di accoglimento o di diniego della domanda medesima equivale a tutti gli effetti al rilascio

⁴⁴ Comma 1 dell’art.21 del D.Lgs. 46/1997.

dell'autorizzazione richiesta".⁴⁵ A seguito della concessione dell'approvazione, vi è l'obbligo per "le aziende che producono o commercializzano in Italia dispositivi medici, compresi i dispositivi medico-diagnostici in vitro"⁴⁶ di inviare, entro il 30 aprile di ogni anno, alla Direzione generale dei dispositivi medici del Ministero della Salute una dichiarazione contenente le spese per la promozione dei dispositivi medici e di versare un contributo pari al 5,5% dei costi; in caso di mancato pagamento entro l'anno di riferimento si applica una sanzione da € 7.500 a € 45.000, in aggiunta al versamento dovuto.⁴⁷

2.4 La "Nuova Legislazione" europea

Nel 2011 il Governo francese ha invitato circa 30.000 donne a rimuovere le protesi mammarie che avevano impiantate. Queste protesi, infatti, erano prodotte dalla ditta "*Poly Implant Prothèse*" (PIP), la quale, a seguito di un aumento di segnalazioni di rotture dei suoi prodotti, era stata sottoposta ad un controllo da parte delle autorità. Tramite questo, si scoprì che le protesi prodotte non erano realizzate con un materiale medico autorizzato, ma con del silicone ad uso industriale.⁴⁸ La notizia della circolazione di protesi mammarie non conformi alle normative relative, suscitò un grave scandalo e molta apprensione per tutte le pazienti che avevano impiantate le protesi prodotte dalla PIP, esportate dalla Francia anche in altri paesi europei. Questa vicenda, inoltre, evidenziò l'esistenza di lacune nel sistema di sorveglianza e controllo europeo. Per questo motivo, nel 2017 furono approvate delle nuove normative sui dispositivi medici, che andarono a formare la cosiddetta "Nuova Legislazione" europea. Nell'ottica di affermare l'Unione Europea come leader nel settore in questione, gli obiettivi che queste nuove disposizioni si prefissavano erano quelle di assicurare un maggiore livello di protezione sanitaria ai cittadini che utilizzano questi prodotti, di monitorare il giusto funzionamento del libero mercato europeo dei dispositivi medici e di adattare la normativa europea alle innovazioni tecnologiche introdotte negli ultimi anni.⁴⁹ La "Nuova Legislazione", introdotta dal Regolamento (EU) 2017/745 e dal Regolamento

⁴⁵ Comma 2-bis dell'art.21 del D.Lgs. 46/1997.

⁴⁶ Lettera c) del comma 409 dell'art.1 della L.266/2005.

⁴⁷ Lettera d) del comma 409 dell'art.1 della L.266/2005.

⁴⁸ Kirsh, D. (2017, 13 novembre). "*PIP breast implant scandal: a story that triggered change*". Sito web del MASS DEVICE – *The Medical Device Business Journal*. (<https://www.massdevice.com/>).

⁴⁹ Sito web della Commissione Europea (https://ec.europa.eu/commission/index_it).

(EU) 2017/746 e che entrerà in vigore dal 2020, ha introdotto dei significativi aggiornamenti alle precedenti normative⁵⁰:

- l'introduzione a livello comunitario di un gruppo di esperti nel sistema di controllo pre-commercializzazione, soprattutto per i dispositivi ad alto rischio;
- la ridefinizione dei criteri di designazione e dei processi di supervisione degli Organismi Notificati;
- la ricomprensione di alcuni prodotti estetici nelle classi di dispositivi con lo stesso rischio e le medesime caratteristiche;
- l'introduzione di un nuovo sistema di classificazione del rischio nei dispositivi medico-diagnostici in vitro;
- l'implementazione di un database europeo dei dispositivi e di un sistema di tracciabilità;
- l'introduzione di un sistema coordinato di controlli clinici a livello europeo;
- il rafforzamento del controllo post-commercializzazione sugli obblighi dei produttori;
- il miglioramento di un meccanismo che garantisca la comunicazione tra Stati Membri su aspetti di vigilanza e controllo.

Le normative, inoltre, hanno introdotto il Gruppo di coordinamento dei dispositivi medici, in inglese *Medical Device Coordination Group* (MDCG). Il MDCG è formato da esperti del settore dei dispositivi medici scelti dalle autorità nazionali competenti ed offre attività di supporto alla Commissione Europea e ai Paesi Membri nello sviluppo delle normative sui dispositivi. Il gruppo, così come stabilito dal Regolamento (EU) 2017/745 e dal Regolamento (EU) 2017/746, è formato da 11 sottogruppi, dei quali vengono richiamati brevemente qui di seguito i compiti principali:

1. *Notified Bodies Oversight* (NBO): garantisce supporto al MDCG sulle questioni riguardanti gli Organismi Notificati al fine di raggiungere un'applicazione armonizzata delle normative europee sui dispositivi medici;
2. *Standards*: accompagna il MDCG nella standardizzazione dei dispositivi medici e nel coordinamento con le organizzazioni internazionali di standardizzazione;

⁵⁰ Sito web della Commissione Europea (https://ec.europa.eu/commission/index_it).

3. *Clinical Investigation and Evaluation* (CIE): si occupa di uniformare le procedure di analisi clinica all'interno dell'UE e di migliorare la comunicazione delle autorità di valutazione;
4. *Post-Market Surveillance and Vigilance* (PMSV): supporta il MDCG nel report di eventuali incidenti e nel controllo, rappresenta uno spazio di condivisione dell'esperienza e delle informazioni relative alla sicurezza dei dispositivi medici tra gli Stati Membri;
5. *Market Surveillance*: coordina il lavoro di supervisione del mercato all'interno del MCDG ed implementa le linee guida per un sistema unico di sorveglianza europeo, al fine di ottenere un'armonizzazione del controllo;
6. *Borderline & Classification*: si occupa di fornire consulenza al MDCG nel caso in cui un dispositivo medico sia di difficile classificazione o si tratti di un prodotto *borderline*, ossia un prodotto non chiaramente identificabile in qualche tipologia;
7. *New Technologies*: monitora e fornisce assistenza tecnica al MDCG sulle innovazioni introdotte nel settore dei dispositivi;
8. *Eudamed*: assiste il MDCG nell'implementazione delle norme esistenti e nella preparazione di iniziative politiche o proposte di legge, favorendo la comunicazione tra gli Stati Membri;
9. *Unique Device Identification* (UDI): fornisce consulenza su qualsiasi problema legato all'identificazione o alla tracciabilità di un dispositivo;
10. *International Matters*: garantisce il supporto su eventuali temi di dibattito a livello internazionale e coordina lo sviluppo di un punto di vista comune tra i Paesi EU;
11. *In-vitro Diagnostic medical Devices* (IVD): assiste il MDCG in materia di dispositivi medico-diagnostici in-vitro e, nel caso, informa gli altri sottogruppi di aspetti degli IVD che concernono le loro attività di lavoro.

CAPITOLO 3

Il ruolo “*Regulatory Affairs*” nelle aziende di dispositivi medici

3.1 Approccio al ruolo

In base al “Rapporto PRI – Produzione Ricerca e Innovazione” del 2017 di ASSOBIOMEDICA, l’organizzazione nata nel 1984 che riunisce le aziende attive nel settore delle tecnologie biomediche⁵¹, il mercato italiano dei dispositivi medici raggiunge un valore complessivo di 11,4 miliardi di euro, vi operano 3.883 imprese, di cui 349 *start-up*, che impiegano un totale di 76.000 dipendenti. Con questi dati, appare chiaro come questo sia un settore molto attivo ed altrettanto allettante per nuove opportunità di investimento, rappresentando i dispositivi medici, inoltre, sempre secondo il rapporto di ASSOBIOMEDICA, il 7,7% della spesa sanitaria in Italia. Questo mercato, inoltre, presenta delle notevoli spinte all’internazionalizzazione, raggiungendo nel 2017 un valore di esportazioni pari a 4,9 miliardi di euro, in crescita del 4,8% rispetto al 2016; i principali paesi importatori sono la Francia, gli Stati Uniti e la Germania, con un’attenzione particolare ad un bacino in espansione: la Cina⁵². L’esistenza di questo elevato potenziale di redditività del settore, la sua elevata competitività, data dal gran numero di aziende operanti, e la presenza di mercati di *export* già sviluppati ed in sviluppo sono alcuni dei motivi per cui è necessario, per chiunque sia attore in questo mercato, o stia progettando di diventarlo, sviluppare ed organizzare nel miglior modo possibile una funzione “*Regulatory Affairs*”. Munirsi di personale qualificato in questo ruolo, infatti, garantisce l’azienda da eventuali sanzioni o da eventuali ritiri dei propri prodotti dal mercato. Ipotizziamo, infatti, che un’impresa, che magari non abbia impiegato la giusta attenzione nella selezione dei propri funzionari per gli affari regolatori, o che proprio non abbia creato la divisione apposita, sia costretta, da un provvedimento del Ministero della Salute in base ad un’infrazione delle norme, a ritirare un proprio dispositivo medico dal mercato. Questo evento potrebbe costare alla redditività dell’azienda in tre modi⁵³. In primo luogo, genererebbe

⁵¹ Sito web ASSOBIOMEDICA (<https://www.assobiomedica.it/it/index.html>).

⁵² ASSOBIOMEDICA. (2017). “Rapporto PRI – Produzione Ricerca e Innovazione”.

⁵³ Thirumalai, S., Sinha, K. K. (2011). Product Recalls in the Medical Device Industry: An Empirical Exploration of the Sources and Financial Consequences. *MANAGEMENT SCIENCE*, 57 (2), 376-392.

un aumento dei costi, legati al costo della procedura di ritiro del prodotto, all'eventuale sostituzione a titolo gratuito nei confronti di alcune unità sanitarie, in base al contratto di vendita originario, e dalla rimanenza di dispositivi medici non vendibili. La seconda conseguenza sarebbe la perdita di ricavi dovuta all'eventuale decremento del volume di vendita di prodotti connessi al dispositivo ritirato ed alla possibile invasione nella propria quota di mercato, lasciata momentaneamente vuota a causa del ritiro, da parte delle imprese concorrenti. Infine, l'ultimo aspetto colpito da questa eventualità, è quello della credibilità dell'impresa. L'azienda, infatti, vedrebbe minata la sua immagine e faticherebbe a tenere la propria quota di mercato. Appare chiaro, a questo punto, come sia importante per ogni azienda sviluppare una divisione "*Regulatory Affairs*".

In linea di massima, un addetto agli Affari Regolatori garantisce le conoscenze e l'assistenza in merito alle normative che regolano le varie fasi del ciclo di vita di un dispositivo medico. Più nello specifico, in realtà, si possono delineare due campi di attività per questa funzione: uno interno all'azienda e l'altro esterno. A questo ruolo, infatti, sono affidate sia la gestione della documentazione relativa a caratteristiche tecnico-qualitative o all'autorizzazione alla commercializzazione dei dispositivi medici, sia il mantenimento di relazioni favorevoli con le autorità di regolazione. Nonostante l'organizzazione di questa divisione differisca da azienda ad azienda, è possibile delinearne quattro elementi chiave⁵⁴:

- *Regulatory strategy*: la divisione, dal momento che si trova a curare le relazioni con importanti agenzie e con le sue figure chiave, deve sviluppare una strategia da seguire, in modo da garantire una certa competitività all'azienda;
- *Regulatory guidance*: compito importante di questa funzione, è quello di garantire all'azienda il massimo supporto nel raggiungere la conformità dei suoi prodotti alle norme, ossia deve assicurarsi che l'impresa rispetti tutte le normative a livello globale, nazionale e locale;
- *Document management and submission*: la funzione *Regulatory Affairs* ha il compito di seguire il processo di autorizzazione alla commercializzazione, dalla

⁵⁴ Atkins, R., He, C., Tavares, S. (2017). Building a 21st-century global regulatory affairs organization. *Heidrick & Struggles healthcare and life sciences practice*.

compilazione dei documenti iniziali fino ad oltre l'approvazione, in quanto deve assicurarsi di mantenere il rispetto di eventuali nuove normative;

- *Regulatory intelligence and agency relationships*: è importante che, in ottica di una totale conformità alle normative, gli addetti a questa divisione si impegnino nell'analisi di eventuali tendenze emergenti all'interno del sistema regolatorio e nei tentativi di influenzare le decisioni delle autorità a vantaggio della propria azienda.



Figura 2: Elementi chiave della divisione *Regulatory Affairs*

Fonte: Atkins, R., He, C., Tavares, S. (2017). Building a 21st-century global regulatory affairs organization. *Heidrick & Struggles healthcare and life sciences practice*.

Come spiegato da Atkins, He e Tavares nel loro “Building a 21st-century global regulatory affairs organization” (2017, *Heidrick & Struggles healthcare and life sciences practice*.), gli elementi illustrati fino a questo momento non sono sufficienti a garantire un buon risultato della funzione Affari Regolatori di un'azienda. Questi, infatti, devono essere integrati e coordinati con altre cinque direttrici:

1. *Leadership*: è necessario che alla guida di queste divisioni ci siano persone in grado di sviluppare un progetto di lavoro e di comunicarlo, in maniera chiara ed efficace, a tutti i soggetti coinvolti, compresi i vertici aziendali, cercando di dimostrare il collegamento tra il lavoro portato avanti ed il profitto aziendale;

2. Inter-funzionalità: gli addetti ai *Regulatory Affairs* devono lavorare a stretto contatto ed in maniera coordinata con le altre funzioni dell'azienda, in quanto il sistema regolatorio va a colpire i dispositivi medici dalla produzione fino a dopo la vendita; ad esempio, una decisione relativa al confezionamento del prodotto, deve essere presa considerando tutte le norme relative;
3. Sistema di gestione: data l'importanza delle procedure di conformità ai requisiti, nel settore dei dispositivi medici, è fondamentale che un'azienda sviluppi un sistema di gestione e di *tracking* di tutta documentazione utile in questo senso; nell'implementazione di questo sistema, soprattutto se necessita di nuove tecnologie, è importante assicurarsi che non vada a discapito della gestione di altre funzioni;
4. Struttura organizzativa: nello sviluppare l'organizzazione della funzione Affari Regolatori, un'impresa deve considerare le responsabilità ed il ruolo che questa deve ricoprire, con attenzione sia ai compiti svolti dentro e fuori dall'azienda, sia al proprio mercato di riferimento; sarà, infatti, differente, l'organizzazione data a questa divisione da chi opera in uno scenario nazionale, dovendo rispondere solamente alle normative nazionali, rispetto a quella data da chi opera a livello internazionale, il quale, naturalmente, dovrà assicurarsi la conformità dei propri dispositivi in sistemi regolatori diversi;
5. Risorse umane: dal momento che il contesto in cui opera l'azienda è sottoposto ad una rapida innovazione, alla quale fa seguito un altrettanto rapido, almeno nelle intenzioni, adeguamento da parte delle autorità di regolazione, è importante che ogni impresa riesca a delineare un percorso di aggiornamento continuo dei propri impiegati; una scelta alternativa, in questo senso, potrebbe essere l'assunzione di nuovo personale, stando attenti a sviluppare un sistema di reclutamento efficiente, in quanto questa potrebbe essere una pratica rischiosa, se si considera che, mentre dell'organico precedente si conoscono con buona certezza le potenzialità, dei nuovi entranti potremmo avere un giudizio sbagliato.

3.2 Caratteristiche ed obiettivi

Come abbiamo visto, il funzionario dei *Regulatory Affairs* ha il compito di assicurarsi il rispetto da parte della propria azienda delle normative che regolano tutti i suoi campi d'azione. È importante, per questo, che possieda determinate abilità ed abbia una preparazione che gli garantisca la conoscenza del suo campo d'azione. Volendo focalizzarci, per un attimo, su quest'ultimo aspetto, vedremo come possa essere utile ad un dipendente di questa divisione aver seguito un corso di studi in materie scientifiche o mediche. In base a quanto riportato dalla *Industry Standard Research (ISR)*, in un rapporto pubblicato nel marzo del 2016, dal titolo “*Regulatory Affairs: department models and structures*”, nel quale raccoglievano i risultati di tredici interviste ad altrettanti professionisti del campo degli Affari Regolatori, i candidati che vengono generalmente assunti presentano per lo più titoli di laurea in chimica, bioingegneria o farmacia. Per quanto riguarda il livello di istruzione, chiaramente, avranno più possibilità di essere impiegati in questo tipo di ruoli i possessori di un master o di un dottorato, nonostante sia comune tra le aziende l'abitudine, in questa materia, di reclutare personale con un titolo inferiore, come una laurea triennale, e fornirgli una formazione interna all'impresa. Ciò può essere spiegato per due motivi: dalla scarsità, a livello universitario, di corsi formativi per questo ruolo, il che porta le società a voler sviluppare da loro le competenze necessarie del proprio organico, e dal rapporto fidelizzato che le aziende vogliono creare con i propri funzionari, in modo da proteggersi dal rischio che questi preferiscano, ad un certo momento, lavorare per un concorrente. Per quanto riguarda, invece, le caratteristiche e le abilità che deve possedere un impiegato negli Affari Regolatori, allo scopo di raggiungere il miglior risultato, sono⁵⁵:

- capacità di lavorare sotto pressione: assicurarsi che i prodotti di un'azienda siano conformi alle normative è di grande importanza per l'andamento dell'impresa; un errore in questo senso, come già visto, può recare un grave danno alla società, sia dal punto di vista dei costi sia per l'immagine;

⁵⁵ Turner, P. (2003). A Career in Product Registration and Regulatory Affairs. In P. D. Stonier, *Careers with the Pharmaceutical Industry* (202-211). Guildford, Inghilterra: John Wiley & Sons Ltd.

- capacità di gestire ed analizzare grandi quantità di dati ed informazioni: è evidente che un funzionario di questa divisione si troverà a lavorare con un'ingente quantità di documenti, sia in formato fisico che elettronico;
- capacità di programmazione di lungo termine: considerando che la richiesta e l'ottenimento dell'autorizzazione a commerciare, ad esempio, occupa dai 6 ai 12 mesi, è importante che chi ricopra questa funzione debba essere in grado di organizzare tutti i passi da seguire nel corso di questo periodo;
- capacità di comprendere le normative⁵⁶: basandosi il suo lavoro, sull'adattamento dell'azienda, in tutte le fasi di produzione del dispositivo medico, al sistema regolatorio, in caso di promulgazione di una nuova norma, il responsabile agli Affari Regolatori deve riuscire ad intendere le novità apportate e a garantire l'assistenza, in merito a questo, alle altre divisioni;
- capacità di relazionarsi⁵⁷: frequentemente questa sezione si troverà a tenere, in nome e per interesse della società, rapporti con le autorità di regolazione, è fondamentale, perciò, che chiunque sia impiegato in questa sia in grado di portare avanti delle relazioni solide.

Il lavoro di un addetto ai *Regulatory Affairs* si snoda in tutte le fasi del ciclo di vita di un dispositivo medico. L'addetto a questa funzione, infatti, deve garantire l'assistenza normativa alla propria azienda riguardo agli aspetti di produzione, di autorizzazione alla commercializzazione e di vendita. Nonostante si possa pensare che non siano direttamente coinvolti nelle fasi iniziali di sviluppo e progettazione di un dispositivo, gli esperti di Affari Regolatori ne rappresentano, invece, una funzione perno. Il loro lavoro, infatti, garantisce alle aziende un continuo aggiornamento sulle norme che regolano i primi stadi di creazione del prodotto, facilitando ed assicurando alle imprese la conformità ai regolamenti. Se si considera, poi, come già scritto in precedenza, che molte delle aziende operanti in questo settore hanno come mercati di riferimento nazioni estere, appare ancora più cruciale l'apporto all'esercizio dell'impresa portato da questi soggetti. Nella fase iniziale di progettazione di un dispositivo medico, il dipartimento degli Affari Regolatori svolge, dunque, una funzione di assistenza al personale impiegato nella ricerca e nello sviluppo, impegnandosi quindi in un marginale, seppur

⁵⁶ Industry Standard Research. (2016). *Regulatory Affairs: Department Models and Structures*. Cary, NC.

⁵⁷ Industry Standard Research. (2016). *Regulatory Affairs: Department Models and Structures*. Cary, NC.

fondamentale, ruolo passivo. Nel corso di questa fase, il compito della divisione si modifica e si espande, acquisendo la responsabilità di raccolta e catalogazione delle informazioni necessarie alla compilazione della documentazione, assumendo, in sostanza, un ruolo più attivo, che aumenterà con l'andare avanti del processo. Nell'ultima parte della fase di sviluppo, infatti, questo dipartimento svolgerà una funzione cardinale, in quanto si occuperà di comunicare con le agenzie di regolazione nazionali ed internazionali per acquisire e compilare tutta la documentazione necessaria. Nello stesso tempo, inoltre, continuerà a svolgere un lavoro coordinato con le altre divisioni impegnate nello sviluppo del prodotto per ottenere da queste tutti i dati clinici o qualitativi da riportate nella richiesta di autorizzazione al commercio⁵⁸.

Terminata la fase di sviluppo di un dispositivo medico, gli addetti agli Affari Regolatori devono occuparsi della gestione e dell'invio di tutta la documentazione necessaria ad ottenere l'autorizzazione all'immissione sul mercato del dispositivo medico. In questa fase, è importante che la divisione operi in maniera efficiente; buona parte del processo completo, dallo sviluppo alla vendita di un dispositivo, infatti, si risolve in questo procedimento. Nel caso in cui l'autorizzazione non dovesse essere data, l'azienda si troverebbe davanti un ostacolo che potrebbe anche portare ad un aumento dei costi, banalmente per ricompilare nuovi documenti o più seriamente se bisognasse ripetere alcuni test clinici. Dal punto di vista dei costi del procedimento, è importante che il dipartimento dei *Regulatory Affairs* garantisca la risoluzione delle procedure in tempi relativamente brevi. Per fare ciò, la divisione deve lavorare instaurando una comunicazione rapida ed efficace con le agenzie di regolazione o con gli organi coinvolti, in modo da assicurarsi le informazioni necessarie a compilare correttamente e ad inviare tutta la documentazione necessaria. Costruire, infatti, questo rapporto comunicativo con le istituzioni favorisce l'azienda, potendo velocizzare le pratiche per l'autorizzazione e la risoluzione di eventuali criticità riscontrate. Bisogna considerare, inoltre, per avere un'idea dell'importanza di una comunicazione sviluppata con le agenzie di regolazione, che generalmente le tempistiche di revisione e approvazione di una richiesta di autorizzazione vanno dagli otto ai quattordici mesi⁵⁹.

⁵⁸ Industry Standard Research. (2016). *Regulatory Affairs: Department Models and Structures*. Cary, NC.

⁵⁹ Industry Standard Research. (2016). *Regulatory Affairs: Department Models and Structures*. Cary, NC.

Una volta ottenuta l'approvazione alla commercializzazione di un dispositivo, il ruolo del dipartimento degli Affari Regolatori ricomprende un ampio spettro di responsabilità. Questa divisione, infatti, ha il compito di conservare ed eventualmente aggiornare le licenze e la documentazione dei prodotti in seguito, anche, ad eventuali cambiamenti intervenuti nelle normative di riferimento. Nel caso in cui, inoltre, le autorità di regolazione richiedessero lo svolgimento di nuovi test o la conduzione di un nuovo procedimento, la divisione *Regulatory Affairs* è responsabile al soddisfacimento delle richieste avanzate e si occuperà, dunque, di portare avanti i test o i procedimenti demandati e successivamente di inviare la documentazione relativa. In seguito all'approvazione dell'autorizzazione, tutte le aziende, indipendentemente dal settore in cui operano, si muoveranno per ridurre i propri costi di produzione, nell'ottica di raggiungimento di un certo livello di profitto. Uno dei modi per ottenere questo obiettivo è, ovviamente, quello di apportare delle modifiche al processo di produzione del prodotto. Un'ulteriore responsabilità degli addetti agli Affari Regolatori è proprio quella di comunicare qualsiasi cambiamento intervenuto nella fase di sviluppo e costruzione di un dispositivo medico alle autorità di regolazione. Il lavoro di questo dipartimento, infine, si focalizza anche sull'aspetto pubblicitario. L'azienda, infatti, nel promuovere il proprio dispositivo, deve seguire determinate norme, anche in virtù della natura del proprio prodotto, il quale, per far sì che assolva alla propria funzione medica o diagnostica, deve essere usato correttamente. In questo senso, le normative vigenti stabiliscono delle condizioni sia sulla possibilità di pubblicizzare un prodotto o meno, abbiamo già ricordato come la promozione di dispositivi medici per cui è necessaria una prescrizione sia sottoposta all'autorizzazione del Ministero della Salute, sia sulle informazioni comunicate. Su questi aspetti, la responsabilità del dipartimento Affari Regolatori è quella di garantire che l'azienda rispetti tutti i requisiti⁶⁰.

Per riassumere, potremmo dire che gli obiettivi degli addetti ai *Regulatory Affairs* si suddividono in: obiettivi interni ed obiettivi esterni. Tra i primi, ci sono sicuramente quello di riuscire ad ottenere le informazioni ed i dati necessari alla compilazione della documentazione dagli altri dipartimenti e quello di mantenere un archivio di tutte le licenze ed i documenti relativi ai dispositivi, anche in vista di eventuali aggiornamenti. Nei secondi, invece, si possono ricomprendere l'instaurazione di un rapporto

⁶⁰ Industry Standard Research. (2016). *Regulatory Affairs: Department Models and Structures*. Cary, NC.

comunicativo con le autorità di regolazione, per agevolare i procedimenti di conformità per l'azienda, e, naturalmente, l'ottenimento dell'autorizzazione alla commercializzazione dei prodotti⁶¹.

3.3 Aspetti organizzativi

Nell'affrontare l'organizzazione del dipartimento Affari Regolatori, trovo di una certa utilità e interesse seguire il seguente schema logico: l'evoluzione temporale della funzione, intesa in senso generale e non solo, quindi, relativamente al settore biomedicale; le principali tendenze organizzative nelle aziende di dispositivi medici in base al rapporto di marzo 2016 della ISR⁶²; un rapido focus sull'*outsourcing* di questa funzione.

Verso la fine degli anni '80 e per buona parte degli anni '90, in politica si è diffusa una spinta, pressoché comune a tutto il mondo politico, alla liberalizzazione dei settori in mano pubblica. Come noto, con l'apertura dei mercati fino a quel momento accessibili solo al pubblico alle imprese private, il ruolo dello Stato si è trasformato, avocando a sé la responsabilità ed il ruolo di regolatore e dotandosi di apparati appositi di regolazione e vigilanza. Nasce così l'esigenza per le aziende di occuparsi della gestione dei rapporti con questi nuovi organi statali, sia per assicurarsi la propria conformità alle norme sia per cercare di influenzare il sistema normativo a proprio vantaggio. In questo senso, si possono individuare tre fasi di sviluppo nella gestione della funzione *Regulatory Affairs*⁶³: una gestione *ad hoc*, lo sviluppo di un primo ruolo regolatorio e l'adozione di un'organizzazione strategica della funzione. Nei primi periodi in cui si sviluppò il sistema regolatorio, il rapporto che le aziende avevano con le sue istituzioni aveva carattere prevalentemente responsivo; le imprese, infatti, si limitavano ad ottemperare alle richieste che gli venivano avanzate dagli organismi di regolazione, mantenendo una certa diffidenza nei loro confronti, in quanto rappresentavano, dal loro punto di vista, un'ulteriore espansione della burocrazia statale. In questa prima fase, inoltre, non si può affatto delineare lo sviluppo di una, seppur

⁶¹ Industry Standard Research. (2016). *Regulatory Affairs: Department Models and Structures*. Cary, NC.

⁶² Sito web della *Industry Standard Research*: (<https://isrreports.com/>).

⁶³ Coen D., Willman P. (1998). The Evolution of the Firm's Regulatory Affairs Office. *Business Strategy Review*, 9 (4), 31-36.

minima, divisione dedicata agli Affari Regolatori; la gestione di questa funzione, infatti, era per lo più portata avanti in maniera arbitraria, attribuita in alcuni casi agli organi dirigenti ed in altri ad una molteplicità di dipartimenti, in base alla propria competenza. Le motivazioni dietro questo approccio vanno ricercate nella confusione che si era generata intorno a queste liberalizzazioni: su quanto terreno libero avrebbe lasciato lo Stato, su fino a dove i poteri dei regolatori potevano espandersi e su quale fosse la migliore risposta da parte delle aziende coinvolte.

Con l'aumentare delle situazioni di contatto tra aziende ed enti di regolazioni, si assiste allo sviluppo di una vera e propria funzione regolatoria⁶⁴; sviluppo perlopiù sospinto dai dipartimenti finanziari, in quanto la maggior parte delle informazioni richieste dal regolatore era relativa a queste divisioni. Nonostante queste prime linee di evoluzione nell'organizzazione della funzione Affari Regolatori, la gestione di questa rimaneva sempre molto superficiale ed era caratterizzata da una scarsa spinta alla cooperazione con le autorità di regolazione, limitandosi sempre ad adempiere a quanto richiesto. In questa fase, inoltre, sorgono talvolta contrasti, emblematici di un'organizzazione ancora grezza, tra la divisione regolatoria e la divisione Affari Strategici. Poteva accadere, infatti, che la prima bloccasse o scoraggiasse talune iniziative strategiche considerandole troppo rischiose dal punto di vista regolatorio. In questo periodo, poi, è da segnalare come si cominci a sviluppare una rete di contatti tra i responsabili degli Affari Regolatori di diverse aziende e non, invece, tra questi e gli enti di regolazione. La ragione, oltre quella che già si è riportata precedentemente, ossia la diffidenza nei confronti degli organismi pubblici chiamati a normare e a vigilare i vari settori, va anche ricercata nella miopia strategica che hanno avuto i manager. Poche aziende, infatti, hanno avuto il merito di individuare i potenziali benefici dalla cooperazione con i regolatori e ciò le ha poste in una posizione vantaggiosa rispetto alle altre, potendo influenzare la regolazione a proprio favore e costruendo delle relazioni stabili e di più lunga durata con le istituzioni.

Lo sviluppo di queste prime relazioni con gli organismi di regolazione da parte di alcune aziende ha aperto la strada per una nuova consapevolezza nelle altre imprese sull'importanza di stabilire un contatto tra loro ed i regolatori. La motivazione di questa

⁶⁴ Coen D., Willman P. (1998). The Evolution of the Firm's Regulatory Affairs Office. *Business Strategy Review*, 9 (4), 31-36.

evoluzione di coscienza appare logica: assistendo al vantaggio assicuratosi da talune società tramite la cooperazione con le autorità regolatori, anche le restanti sono state spinte, per competizione, a trovare delle prime interazioni con queste. Nasce così la terza fase di gestione della funzione Affari Regolatori. In questo ultimo segmento, l'attenzione posta su questa divisione cresce e si arricchiscono, insieme, i compiti demandatigli: non deve limitarsi a rispondere alle richieste dei regolatori, ma deve, inoltre, occuparsi di influenzare i processi decisionali di questi. Proprio in virtù di ciò, cominciano a svilupparsi le prime linee di una strategia regolatoria, con la nascita di vere e proprie agende di obiettivi interni ed esterni all'azienda. Internamente, infatti, si cercava di allineare le esigenze di produzione alle normative, armonizzando i piani industriali a queste. Dal punto di vista esterno, invece, si delineavano le strategie per influenzare il sistema normativo a proprio vantaggio⁶⁵.

Attualmente, dunque, la considerazione che le aziende hanno nei confronti degli Affari Regolatori è molto cresciuta. Ogni impresa, infatti, si dota di una divisione apposita allo svolgimento di questa funzione, con una sua organizzazione interna. Secondo quanto riportato dall'organizzazione *Industry Standard Research* (ISR) nel suo rapporto di marzo 2016, tra i vari modelli di gestione di questo dipartimento, se ne può delineare uno con delle caratteristiche comuni a tutti, caratterizzato da una suddivisione funzionale delle operazioni. Di seguito viene, appunto, riportato il modello generale, con la spiegazione della natura e del ruolo di ogni unità operativa.

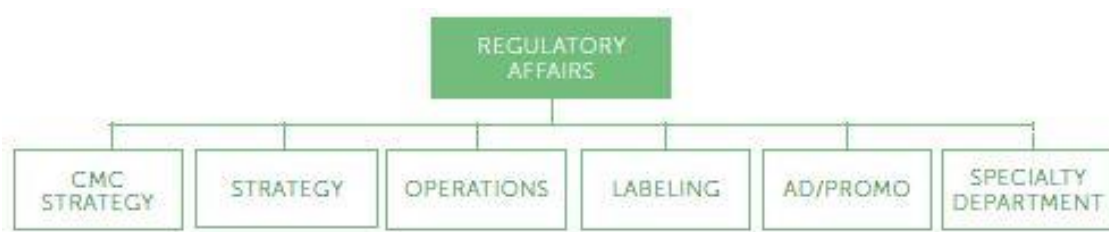


Figura 3: Organigramma della funzione Affari Regolatori

Fonte: Industry Standard Research. (2016). *Regulatory Affairs: Department Models and Structures*. Cary, NC.

⁶⁵ Coen D., Willman P. (1998). The Evolution of the Firm's Regulatory Affairs Office. *Business Strategy Review*, 9 (4), 31-36.

*Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) Strategy*⁶⁶

La responsabilità di questa funzione RA si estende per tutto il ciclo produttivo del dispositivo, coprendo le fasi di sviluppo, di produzione, di analisi e di controllo post-vendita. Il ruolo che molte aziende affidano a questa unità operativa è sintetizzabile nella formula *cradle-to-grave*, “dalla culla alla tomba, per indicare la presenza di questa in ogni aspetto della vita del prodotto. Questa divisione, infatti, nella prime fasi di sviluppo si occuperà di garantire la conformità sia del dispositivo che del processo produttivo alle relative normative, poi si impegnerà ad assicurarsi che tutti gli esami e le analisi a cui è sottoposto il prodotto abbiano i risultati stabiliti da legge e, infine, una volta ottenuta l’autorizzazione alla commercializzazione, avrà la responsabilità di registrare qualsiasi segnalazione o comunicazione da parte degli utilizzatori e comunicare alle autorità qualsiasi eventuale modifica effettuata o sul dispositivo medico o sul processo produttivo.

*Strategy*⁶⁷

Questa funzione è responsabile della pianificazione della strategia da seguire a livello nazionale o globale, a seconda della dimensione dell’azienda, per ottenere l’autorizzazione alla commercializzazione del prodotto. Il suo ruolo, infatti, si snoda in tre momenti: nella fase iniziale, garantisce informazioni relative ai requisiti richiesti ai dispositivi prodotti, contemporaneamente interagisce con le autorità regolatorie ed alla fine effettua i controlli sulla documentazione prima che venga inoltrata. Quest’ultima fase è considerata critica da parte delle imprese intervistate dalla ISR, in quanto rappresenta l’ultimo passo per assicurarsi che l’investimento sostenuto sia valso a qualcosa e non vada perduto; generalmente, infatti, vengono assegnati a questo compito le risorse con più esperienza, dato l’alto carico di responsabilità.

*Operations*⁶⁸

La funzione *Operations* ha il compito di comporre ed inoltrare effettivamente la documentazione per l’autorizzazione alla commercializzazione agli organismi regolatori. Spesso, secondo la ISR, molte aziende preferiscono dotarsi di due sub-unità

⁶⁶ Industry Standard Research. (2016). Regulatory Affairs: Department Models and Structures. Cary, NC.

⁶⁷ Industry Standard Research. (2016). Regulatory Affairs: Department Models and Structures. Cary, NC.

⁶⁸ Industry Standard Research. (2016). Regulatory Affairs: Department Models and Structures. Cary, NC.

operative: una per la redazione dei documenti ed una per l'invio ed il mantenimento dei rapporti con il regolatore.

*Labeling*⁶⁹

Le responsabilità di questa unità riguardano lo sviluppo del *packaging* del dispositivo medico e le informazioni contenute al suo interno. Il suo ruolo, infatti, è assistere il confezionamento del prodotto, in modo da assicurarsi che questo sia conforme alle norme. Questa divisione, inoltre, deve controllare che le informazioni diffuse, sia sulla confezione che tramite il foglio illustrativo al suo interno, offrano le giuste indicazioni sull'utilizzo del dispositivo, come stabilito dalle autorità di regolazione. Il suo compito, infine, si sostanzia anche nella cooperazione con le divisioni di progettazione e costruzione del prodotto per assicurarsi di aggiornare le informazioni sul dispositivo in base ad eventuali modifiche.

*AD/Promo*⁷⁰

All'unità operativa *AD/Promo* è demandata la responsabilità di vigilare che le iniziative promozionali del dispositivo siano conformi alle normative che le disciplinano. Per questa ragione, questa divisione svolge il proprio lavoro cooperando con la funzione commerciale e la funzione marketing, per assicurarsi che le campagne pubblicitarie siano conformi alle leggi, seppur competitive. Il suo spettro di controllo, dunque, si espande su qualsiasi materiale diffuso al pubblico da parte dell'azienda attraverso la carta stampata, i mezzi audiovisivi, i social network o le brochure informative.

*Specialty Department*⁷¹

L'ultima unità operativa compresa nel modello organizzativo delineato dalla ISR assume, in realtà, a seconda delle caratteristiche dell'azienda, un suo insieme di compiti, che possono essere specifici o generale, ossia dotati di una loro peculiarità o riconducibili ad una o più delle unità operative già descritte.

Una breve nota da aggiungere all'organizzazione funzionale sino a qui trattata riguarda l'eventuale divisione geografica al suo interno. Sempre secondo il rapporto della ISR, infatti, nel caso di aziende con dimensione internazionale, esiste l'eventualità

⁶⁹ Industry Standard Research. (2016). Regulatory Affairs: Department Models and Structures. Cary, NC.

⁷⁰ Industry Standard Research. (2016). Regulatory Affairs: Department Models and Structures. Cary, NC.

⁷¹ Industry Standard Research. (2016). Regulatory Affairs: Department Models and Structures. Cary, NC.

di creare una pluralità di strutture a livello globale, nazionale e regionale, da considerare nell'organizzazione della funzione *Regulatory Affairs*. Data, infatti, la presenza di queste imprese in mercati con regolamenti differenti e, in aggiunta, data la necessità di intrattenere relazioni con una molteplicità di istituzioni, è opportuno che le aziende si dotino di unità operative focalizzate su determinate regioni o stati⁷². Risultano, dunque, cardinali, in questa direzione, alcuni elementi da considerare. Il primo è il piano organizzativo di queste divisioni geografiche, ossia le risorse garantitegli e le responsabilità demandategli. L'altro punto fondamentale sono la modalità ed il livello di cooperazione che l'impresa riesce a costruire tra le divisioni periferiche e l'amministrazione nazionale. Garantire, infatti, una comunicazione chiara e fluida tra queste, assicura all'azienda una maggiore conoscenza delle normative vigenti nelle regioni in cui compete, facilitando il raggiungimento della conformità ed operando in vista del raggiungimento di un vantaggio competitivo.

Un aspetto fino a qui non trattato nell'organizzazione della funzione *Regulatory Affairs* riguarda una tendenza in sviluppo nel settore medico e biomedicale: l'*outsourcing*. In base a quanto riportato in uno studio del 2016 del *Journal of Pharmaceutical Innovation*⁷³, infatti, le principali aziende attive nel campo farmaceutico impiegano circa il 10% del budget totale degli Affari Regolatori in attività di *outsourcing*. Sembra, dunque, una tendenza comune affidarsi a società esterne, le cosiddette *Contract Research Organization* (CRO), per lo svolgimento di pratiche per cui sono richieste delle competenze molto specifiche, come, appunto, l'attività regolatoria. Sempre secondo lo studio, poi, i paesi su cui si concentrano di più le aziende nella ricerca di CRO affidabili sono la Cina e l'India, con il diffondersi nell'ultimo periodo di una strategia di *outsourcing* nazionale tra le imprese statunitensi, che si affidano con maggiore frequenza a società localizzate negli USA. Data, come detto, la diffusione di questa pratica tra le imprese, è possibile delineare due modelli di *outsourcing*: l'*outsourcing* strategico e quello tattico.

Il primo ha una visione di lungo periodo; è caratterizzato, infatti, dall'instaurazione di un rapporto stabile e duraturo tra l'azienda ed il CRO. Questa prima forma di

⁷² Industry Standard Research. (2016). *Regulatory Affairs: Department Models and Structures*. Cary, NC.

⁷³ Gummerus, A., Airaksinen, M., Bengström, M., Juppo, A. (2016). *Outsourcing of Regulatory Affairs Tasks in Pharmaceutical Companies – Why and What?* *Journal of Pharmaceutical Innovation*.

esternalizzazione⁷⁴ assicura alle imprese un elevato livello di *expertise* in funzioni chiave e gli garantisce la possibilità di concentrarsi sulle proprie competenze chiave, sia a livello direzionale che a livello di risorse. Affidandosi ad aziende esterne, infatti, le aziende potranno ridurre il personale predisposto alla funzione esternalizzate, alleggerendo le procedure svolte internamente, e potrà dirigere le risorse risparmiate al rafforzamento di altri dipartimenti chiave. Nella fase di scelta della CRO a cui si vogliono rivolgere, le società dovranno sia considerare la competenza e la professionalità di questa sia peritare quali responsabilità della funzione affidarle.

Il secondo modello di esternalizzazione, quello tattico, è caratterizzato da una relazione di breve termine tra le imprese e le CRO. Le prime, infatti, si rivolgono alle seconde in base a necessità temporanee in un determinato procedimento. Per meglio dire, questa seconda modalità viene seguita dalle aziende in ragione di proprie lacune di capacità o di insufficienza di risorse. Nonostante il ricorso all'*outsourcing* tattico non abbia una grande diffusione, non sarebbe corretto dire che tutte le imprese che ricorrono all'esternalizzazione della funzione *Regulatory Affairs* optano per quella strategica⁷⁵.

3.4 *Regulatory Strategy*

Come visto sino a questo momento, la produzione e la vendita di un dispositivo medico sono soggetti, data la natura del prodotto, ad un'ampia regolamentazione. Ogni azienda attiva in questo settore, inoltre, sostiene il rischio che i propri investimenti, effettuati nello sviluppo di un dispositivo, possano essere vanificati, o comunque gravati, da un eventuale contrattempo a livello normativo. Per coprirsi da questa evenienza le imprese si sono dotate di dipartimenti dediti a garantire la propria conformità alle normative. Data l'alta posta in palio, non alleggerita dalla complessità del sistema regolatorio, si è diffusa la pratica di delineare, all'interno delle divisioni Affari Regolatori delle singole aziende, una *Regulatory Strategy*.

⁷⁴ Gummerus, A., Airaksinen, M., Bengström, M., Juppo, A. (2016). Outsourcing of Regulatory Affairs Tasks in Pharmaceutical Companies – Why and What? *Journal of Pharmaceutical Innovation*.

⁷⁵ Gummerus, A., Airaksinen, M., Bengström, M., Juppo, A. (2016). Outsourcing of Regulatory Affairs Tasks in Pharmaceutical Companies – Why and What? *Journal of Pharmaceutical Innovation*.

La *Regulatory Strategy*⁷⁶ rappresenta la pianificazione delle mosse che l'azienda deve intraprendere per raggiungere un determinato obiettivo regolatorio, come l'ottenimento dell'autorizzazione alla commercializzazione. Attraverso questo approccio strategico, le aziende riescono a ridurre il rischio di mancato rispetto dei requisiti stabiliti, analizzando volta per volta le procedure da seguire. Come naturale, ogni impresa durante lo sviluppo della propria strategia si concentra sugli aspetti che più la avvantaggiano; nonostante ciò, è possibile riassumere qualche punto principale da cui partire.

Una delle prime considerazioni da fare riguarda la natura del prodotto, se si possa classificare o meno, in base alle normative vigenti, come un dispositivo medico. Contrariamente a quanto si potrebbe pensare, non sempre risulta banale delineare la natura di questi beni, come dimostra l'esistenza dei cosiddetti *borderline*. Questi prodotti sono quelli che non appartengono in maniera chiara e definibile ad una determinata tipologia ma che sono "al limite tra la definizione di dispositivo e le definizioni fornite da normative che regolano altri settori"⁷⁷. Data questa difficoltà nella definizione della natura del prodotto, è necessario che ogni impresa impieghi particolare attenzione in questa fase.

Successivamente, bisogna determinare le cosiddette "indicazioni per l'uso", ossia stabilire: le persone che potrebbero usufruirne; qual è la finalità di utilizzo, per diagnosi o cura; le condizioni e l'ambiente in cui deve essere utilizzato. A questo punto, in base alla classificazione determinata dal sistema regolatorio, si stabilisce la classe di appartenenza del dispositivo, in modo da poter delineare le tappe da seguire secondo le procedure richieste. In questa fase comincia a svilupparsi l'ossatura della *Regulatory Strategy*. Una volta identificata la classe di appartenenza del dispositivo, infatti, vengono stabiliti tutti gli esami e le informazioni necessarie per compilare la documentazione necessaria alla sua commercializzazione. Può essere una buona pratica, in questa fase, quella di individuare dispositivi simili al proprio e conformare la propria

⁷⁶ Sito web del TREAT - Center for Translation of Rehabilitation Engineering Advances and Technologies: (<https://www.treatcenter.org/>).

⁷⁷ Sito web del Ministero della Salute: (<http://www.salute.gov.it/portale/home.html>).

strategia studiando tutte le possibili criticità incontrate dagli altri ed individuare le tempistiche impiegate⁷⁸.

Non bisogna, però, una volta stabiliti i passi da seguire, compiere l'errore di non aggiornare la *Regulatory Strategy*. Il sistema regolatorio, infatti, è caratterizzato dalla possibilità di introduzione di modifiche, soprattutto in un settore ad alta innovazione tecnologica, come quello dei dispositivi medici, e che è sottoposto ad una particolare attenzione data l'importanza che ricopre nella salute pubblica e nella vita di molti pazienti. È necessario, dunque, che vi sia una revisione periodica della strategia delineata, in modo da assicurarsi la capacità di reagire a qualsiasi imprevisto.

⁷⁸ Kramer, M. D. (2014, 11 marzo). “*Five Steps to Regulatory Strategy Development*”. Sito web di *BONEZONE – Commercialization solutions for the orthopaedic industry*. (<https://www.bonezonepub.com/>).

CAPITOLO 4

Intervista alla Dott.ssa Emanuela Varetti, Regulatory Affairs Specialist in Allergan

Ho avuto l'occasione di condurre un'intervista con la Dott.ssa Emanuela Varetti, *Regulatory Affairs Specialist* in Allergan, azienda multinazionale attiva nel settore medico e farmaceutico. Grazie alla sua esperienza maturata all'interno di altre imprese, come Abbott e Johnson & Johnson, all'interno delle quali si è sempre occupati di Affari Regolatori, è stata in grado di fornirmi una visione molto ampia della funzione ricoperta, sia dal punto di vista del mercato farmacologico che dei dispositivi medici, offrendomi, inoltre, un punto di vista sia nazionale che internazionale. Prima di riportare la trascrizione dell'intervista qui di seguito, vorrei concludere questo piccolo cappello introduttivo ringraziando moltissimo la Dott.ssa Varetti per la disponibilità smisurata e per la chiarezza delle risposte.

Introduzione della Dott.ssa Varetti:

Prima che tu mi faccia le domande, credo sia opportuno inquadrare il ruolo *Regulatory Affairs* e capire dove si muove. Bisogna considerare, innanzitutto, che questo è un lavoro che viene svolto da una figura altamente qualificata in ambito scientifico ma che poi sviluppa competenze burocratiche e che ritroviamo nell'ambito farmaceutico, nell'ambito dei *medical device* ma anche nelle aziende che producono integratori o cosmetici. La funzione *Regulatory Affairs*, infatti, ha varie specializzazioni in base al percorso professionale che si è seguito nel corso degli anni. La struttura aziendale in cui questa figura si muove è una struttura in cui ci sono varie direzioni: la direzione generale, la direzione *finance*, la direzione medica, che ha anche responsabilità scientifica e di informazione medico-scientifica, la direzione *marketing*, la logistica e la funzione regolatoria, appunto. Quest'ultima è una figura che svolge un ruolo *cross-functional* con gli altri dipartimenti dal momento che si occupa non solo della gestione della vita di un farmaco e del mantenimento in vita del farmaco, ma approva anche tutta la parte di materiali promozionali per il *marketing*, si occupa dell'informazione medico-scientifica lavorando con la direzione medica, interagisce con la funzione *finance*, è coinvolta in tutta la parte relativa alla distribuzione con la *supply chain*, ecc. È, dunque,

un ruolo quasi fondamentale che dà supporto a tutte le attività ed è, inoltre, un collettore tra le esigenze dell'azienda e quello che chiedono le istituzioni, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) od il Ministero della Salute. Siamo, inoltre, un dipartimento importante perché assicuriamo il rispetto sia delle richieste degli *stakeholders* esterni, come le istituzioni, che delle esigenze aziendali dal momento che l'impresa ha comunque come fine ultimo sia soddisfare la richiesta di salute del paziente sia quella di soddisfare il business e gli interessi degli azionisti. Il ruolo del *Regulatory Affair*, in questo senso, è quello di evitare che l'azienda incappi in eventuali multe o addirittura in ritiri di farmaci o di dispositivi.

D: In relazione a ciò, ho visto che il ritiro di un prodotto dal mercato è molto costoso, anche dal punto di vista dell'immagine aziendale.

R: Assolutamente, nel gergo tecnico il ritiro si chiama *recall* e quando avviene hai sia una perdita di immagine, che si rispecchia in una perdita sulle azioni in borsa, sia un dispendio economico. A me è capitato di dover fare un *recall* sia di un farmaco che di un dispositivo medico; sostanzialmente il processo è simile, con la differenza che per il primo ti interfacci con l'AIFA per il secondo con il Ministero della Salute. In realtà, poi, il processo è lo stesso: devi ritirare il prodotto dal mercato, impiegare delle risorse che vadano dai singoli clienti a ritirare tutto, inviare una serie di documentazioni, di lettere, informare il Ministero o l'AIFA. Arrivare a quello sicuramente è grave; può succedere, però, che un *recall* sia causato non da un problema di attività svolte in maniera non corretta, ma da un problema di difettosità del farmaco, per cui sono state riscontrate delle criticità e quindi l'azienda per una questione di sicurezza nei confronti del paziente l'ha ritirato, oppure perché, ad esempio nel caso di *medical device*, l'autorità regolatoria ha reputato che quel dispositivo possa avere delle criticità per la salute del paziente ed ha imposto lei il ritiro.

D: Ci sono delle decisioni strategiche nel *Regulatory Affair*, la cosiddetta strategia regolatoria: puoi fare una classificazione od un esempio, al di là delle decisioni operative, a livello strategico?

R: A livello strategico una delle cose fondamentali è il monitoraggio dei competitor. Se il tuo dipartimento di Ricerca e Sviluppo è arrivato ad una fase finale di un farmaco per

il trattamento, ad esempio, dell'Alzheimer, nel frattempo tu devi fare una pianificazione di quando e come verrà messo in commercio, dovrai occuparti di tutta la parte di market access, della negoziazione con l'AIFA e, allo stesso tempo, dovrai fare un monitoraggio dei competitor, ossia delle aziende che hanno un prodotto simile al tuo per valutare se il prodotto viene messo nel mercato prima del tuo, come viene classificato, se ci sia stato un regime di rimborsabilità o meno e con che prezzo. Devi formarti una visione complessa perché devi vedere sia dal punto di vista del *marketing* che di *finance*, ad esempio. Devi, inoltre, pianificare anche quanto tempo impiegherà un farmaco dopo che è stato autorizzato per poter essere lanciato, dunque cooperare con tutta la parte di approvazione degli *artwork*, dell'etichettatura, devi dare una tempistica per la quale il marketing sia pronta per il lancio e l'azienda sia pronta ad incassare il giorno dopo che ha ricevuto l'approvazione. In breve, c'è tutto un processo a monte che viene fatto anche in base ai farmaci che si producono. Perché i farmaci si dividono in classe A, Classe H e classe C. I farmaci di classe C sono quelli che non vengono rimborsati dal SSN mentre quelli di classe A sono rimborsati, quelli H sono farmaci ospedalieri, erogati solo in regime ospedaliero. Bisogna, dunque, fare un lavoro in base alla classe del farmaco affinché il SSN te lo rimborsi. Dunque, il regolatorio lavora con un altro dipartimento che è quello di *market access* con cui costruisce un dossier a parte che racconta perché il farmaco può essere utile per la salute dei pazienti del SSN; si fa, poi, un dossier di prezzo e rimborso, che presenti all'AIFA e che segue un suo *iter*: va al comitato tecnico scientifico, composto da persone autorevoli con diverse profilazioni, come medici, immunologi od oncologi; una volta passata la fase CTS, va in fase di CPR, prezzo e rimborso, durante la quale negozi con l'AIFA a quanto dev'essere venduto il farmaco e quanto il sistema sanitario italiano te lo rimborserà.

D: Chi è che lo negozia dal punto di vista organizzativo? Gli Affari Regolatori?

R: No, di solito in CPR va il direttore del *market access*, che spesso può coincidere con il direttore del *Regulatory Affair* o con l'amministratore delegato. Ultimamente, però, con l'introduzione della funzione *market access*, in genere è il direttore di questa perché è una fase che spetta a loro. Il *regulatory* ovviamente svolge comunque una funzione di supporto.

D: Invece per i *medical device* è diverso? Che succede con il Ministero della Salute?

R: Per i *medical device* è un po' diverso perché hai un dossier, il *technical file*, che verosimilmente ti racconta com'è fatto e prodotto il dispositivo medico e che contiene al suo interno già delle informazioni su rischio-beneficio e su come può migliorare la vita dei pazienti. In questo caso, il Ministero della Salute, con l'Istituto Superiore della Sanità (ISS) ed il SSN valutano quali sono i dispositivi medici che possono essere rimborsati in base alle patologie trattate. Bisogna considerare che un valvola cardiaca è considerata dispositivo medico come una sedia a rotelle ma che vengono erogate in base alle patologie ed al sistema regionale, dal momento che l'AIFA ed il Ministero della Salute sparpagliano le responsabilità sulle regioni e poi ogni regione raggiunge livelli sanitari differenti.

D: Ma la classe di appartenenza di un *medical device* o di un farmaco la decide il Ministero o la propone l'azienda?

R: Le classi per i dispositivi medici è diversa. Un dispositivo medico quando ottiene la marcatura CE dall'organismo notificato che in base al *medical device* che stai presentando ti dà automaticamente una classe; ci sono dispositivi di classe I, di classe IIA e IIB e di classe III, come protesi, dispositivi iniettabili o dispositivi che contengono dei farmaci. Nel 2020 entrerà in vigore il nuovo regolamento per i *medical device*, concordato a livello europeo, quindi quasi sicuramente cambierà un po' la classificazione e tutti i dispositivi presenti sul mercato subiranno un *wash out*; ad esempio, alcuni dispositivi classificati IIB potrebbero diventare di classe III perché i criteri di sicurezza si sono fatti più stringenti. Quindi, non è l'azienda che decide la classe di appartenenza ma è il *notified body* che in base alla documentazione la assegna ed in base alla terapia medica, poi, il Ministero della Salute decide se farlo rientrare in un regime di rimborsabilità o meno.

D: Una domanda sulla comunicazione post-market tra azienda e paziente o operatore sanitario: se ci sono criticità, come un dispositivo danneggiato od un farmaco che è risultato dannoso, come si muove la *Regulatory Affairs* per garantire un sistema di segnalazioni?

R: Un paziente può andare incontro a due tipi di problematiche: un problema di difettosità del farmaco o del dispositivo, il cosiddetto *d-quality*, ed un problema di *safety*, se il dispositivo o il farmaco hanno dato vita a delle reazioni avverse che a volte possono sfociare nella morte del paziente. Per ciò, l'azienda mette a disposizione degli indirizzi ed il *regulatory affair* si assicura che siano a disposizione dei pazienti sia sul sito internet che all'interno del foglio illustrativo. L'indirizzo di segnalazione degli eventi avversi in realtà coincide con l'indirizzo dell'AIFA o del Ministero della Salute perché tutti gli eventi avversi vengono segnalati a loro sia tramite l'operatore che tramite al paziente. C'è, poi, un indirizzo dell'azienda a cui i pazienti o gli operatori si possono rifare. Può succedere, ad esempio, che una protesi presenti un difetto di qualità; in questo caso, l'operatore può contattare l'indirizzo di riferimento e comunicare il lotto, il prodotto, dov'è stato confezionato, quando è stato confezionato, che tipo di difetto ha e l'azienda provvede a rimediare. Il *Regulatory Affair* fondamentalemente recepisce queste informazioni, esamina le segnalazioni e nel caso siano difetti di qualità, interagisce con il dipartimento di *quality*, nel caso siano difetti di *safety*, con la direzione medica, e mandano, poi, un'opportuna segnalazione con tanto di documentazione all'AIFA o al Ministero della Salute. Bisogna considerare che l'azienda è sempre obbligata a dare dei riferimenti ed il *Regulatory Affair* deve assicurarsi che questi siano sempre aggiornati e funzionanti.

D: Per quanto riguarda la natura *cross-functional* di cui parlavi prima, la cooperazione tra la funzione *Regulatory Affair* e le altre, come la direzione medica o quelle di produzione, come funziona? È lineare oppure esistono delle criticità?

R: In linea di massima, ogni azienda ha un flusso, che è normato internamente, per il quale si sa sempre chi fa cosa, come lo deve fare e con chi deve interagire. In realtà come regolatorio, interagiamo con tutti, in particolare, ad esempio, con la *supply chain* o la *logistica*, se c'è un aggiornamento delle informazioni di sicurezza che comporta un cambio delle informazioni sul foglietto illustrativo, sul riassunto delle caratteristiche del

prodotto o sul confezionamento, ci sarà una modifica in produzione e dunque dovranno essere prodotti dei farmaci con le informazioni aggiornate. Per ciò, va informata la produzione che, dalla settimana successiva all'autorizzazione, il processo produttivo dovrà riportare queste informazioni perché altrimenti si è sanzionabili. Ci può essere anche l'interazione con il marketing, che si occupa anche della parte di comunicazione medico scientifica, ad esempio, nei dispositivi medici, attraverso gli agenti, va dal medico e distribuisce una serie di informazioni cartacee o digitali attraverso brochure o pdf; quelle informazioni vanno riviste da noi e devono essere informazioni veritiere, non devono essere informazioni ingannevoli o false, che non vadano a discriminare i competitor ed abbiano dignità scientifica. Come detto, c'è anche un'interazione con il *finance*; infatti, ogni richiesta che avanzi ad AIFA o al Ministero della Salute, perché, ad esempio, stai modificando un sito di produzione o stai cambiando l'indirizzo, presentando i documenti necessari, comporta il pagamento di una *fee*. Le *fee* devono essere pagate ed è la funzione *finance* che autorizza il pagamento. Ogni anno, poi, c'è un processo di *payback*, con cui l'AIFA verifica quante sono state le confezioni vendute che sono a carico del SSN e se verosimilmente c'è un discostamento da quanto inizialmente dichiarato, dovrai pagare una quota attraverso un calcolo sui prezzi. Poi vi è anche il concetto di sfioramento del tetto: viene stabilito un certo *budget* per il SSN e nel caso in cui i farmaci da rimborsare superino questo *budget*, la somma in eccesso viene spalmata tra le varie aziende. Il *finance*, dunque, si occupa di gestire queste procedure ed in caso di fare ricorso. Quindi, il *Regulatory Affair* ha una cooperazione attiva con tutte le funzioni.

D: Questi tetti valgono anche per i *medical device*? Come e quando vengono stabiliti?

R: Sì e vengono calcolati generalmente per novembre, perché la quota aggiuntiva è pagata a dicembre e viene spalmata in tre fasi. Però, in realtà, è un problema più sentito nelle aziende di farmaci perché il *welfare* del SSN investe di più sulla parte *pharma* che sui dispositivi medici, dal momento che le patologie che gravano di più sul nostro paese sono patologie croniche trattate con i farmaci.

D: Prima si è parlato di dannosità del farmaco: nel peritare il rapporto rischi-benefici, qual è il ruolo del *Regulatory Affair*? Ha una parte attiva o si occupa solamente di riportare quanto detto dalla parte medica?

R: Il *Regulatory Affair* fa proprio la stesura di tutta la parte di *risk assesment*, che è comune sia al farmaco che al *medical device*. La stesura di questo dossier è frutto certamente dell'interazione con il dipartimento di Ricerca e Sviluppo e con la direzione medica, perché ci sono delle sfumature scientifiche che sono materia della direzione medica. Il *Regulatory Affair*, appunto, si occupa di raccogliere queste informazioni e di redigere la documentazione ma non può farlo da sé perché gli mancano le competenze approfondite, pur avendo generalmente una laurea scientifica.

D: I rapporti con le istituzioni varia da aziende *pharma* e quelle di *medical device*? Anche in relazione ad eventuali pratiche di condizionamento a proprio vantaggio.

R: Il rapporto con le istituzioni è fondamentale e lo tiene quasi sempre il *Regulatory Affair*. In particolare, c'è una figura che è quella del procuratore, che il più delle volte corrisponde con il direttore degli Affari Regolatori. Il procuratore è, appunto, al vertice della funzione ed è non solo colui che firma tutta la documentazione ma anche colui che interagisce con alcune figure istituzionali. I dipendenti dei gradini inferiori, comunque, interagiscono con alcune funzioni dell'AIFA o del Ministero della Salute, però la parte di cosiddetta *lobbyng* viene fatta dal procuratore. In particolare, con l'entrata del *market access director*, questo ruolo viene spostato sul direttore del *market access*; può capitare, anche, che il direttore del regolatorio, il procuratore, abbia competenze per fare *market access* ed intessa quei legami anche vis a vis, per avere una visione a 360 gradi. C'è da dire, però, che l'Italia è un caso particolare, da questo punto di vista. In base alla mia esperienza, in aziende multinazionali ho capito che il concetto di lobby o di rapporti vis a vis, per un confronto od un dibattito, è tipicamente italiano. L'AIFA è l'unica agenzia che mantiene questa caratteristica e siamo l'unica nazione in cui è ancora forte questa idea della comunicazione frontale.

D: A proposito di questo, esiste, in base alla tua esperienza un regolatore ed un sistema regolatorio ideale per un'azienda di dispositivi medici? Insomma, qual è l'autorità di regolazione più "amica" per le aziende?

R: Io penso che sia quella americana: la *Food and Drugs Administration* (FDA). Perché ha un buon metodo di valutazione; dando il giusto peso a quelli che potrebbero essere i vari rischi e caratterizzandosi per un processo molto fluido, garantisce un elevato grado di accessibilità alle informazioni, si è dotata di un sistema digitale ed ha una comunicazione con le aziende ed i pazienti molto rapida. Penso proprio che la FDA sia la *best practice* da implementare. In Europa, negli UK, c'è un ottimo *notified body*, ma anche a livello culturale c'è una grande differenza. Abbiamo questa problematica di processi molto lunghi mentre la FDA è un ente rapido da prendere come modello. C'è da dire anche che la FDA ha un personale numeroso e molto qualificato, mentre in Italia le autorità regolatorie hanno un problema di organico, poco personale sia all'interno dell'AIFA che del Ministero della Salute rispetto al grande numero di richieste delle aziende.

D: C'è il rischio che il rapporto tra istituzioni ed aziende, per queste ragioni, sia squilibrato nei confronti delle seconde?

R: Sì, può succedere ad esempio che un'azienda abbia una pratica aperta anche per due anni. L'unica cosa che puoi fare sono dei solleciti, ma la realtà è che quelle sono le autorità regolatorie e ti stai scontrando contro il Ministero della Salute e l'AIFA, che sicuramente hanno interesse a far funzionare bene il sistema, ma generalmente fanno presente che mancano le risorse e che la situazione è questa; più di aprire un canale di comunicazione o dei solleciti non puoi fare: ti trovi sempre di fronte ad un'istituzione.

D: A proposito del budget stanziato per il SSN, negli UK hanno un parametro di *cost-effectiveness* per stabilire quali farmaci o dispositivi medici coprire, che da noi non è utilizzato. Come fanno allora a prendere queste decisioni le autorità italiane?

R: Viene fatta una valutazione di rischio-beneficio e a livello farmaco-economico. Si valuta quanto un farmaco può migliorare la vita di un paziente rispetto ad altri farmaci competitor, in base quindi agli altri farmaci sul mercato. È una valutazione sicuramente

un po' sommario dal momento che non ci sono algoritmi o formule precise che stabiliscono quale farmaco coprire e quale no. In Italia è stato emblematico il caso dei farmaci innovativi per l'epatite C. L'erogazione del farmaco ti permetteva di eradicare la malattia e se facevi una valutazione economica di quanto costava al SSN ma anche allo stato come previdenza una persona malata di HCV sicuramente con la *cost-effectiveness* avresti curato tutte le persone perché risparmiavi circa 50mila euro l'anno a persona. Quindi, mancano sicuramente delle misure di valutazione efficaci come ci sono, appunto, in UK.

D: Questo per voi è un bene o un male?

R: Per noi è un male perché ti comporta un lavoro più faticoso quando devi convincere l'autorità regolatoria che un farmaco o un dispositivo medico sia una cosa che faccia bene non solo al paziente ma anche alle casse del SSN. Non avendo questi strumenti spesso si va verso delle decisioni da parte delle autorità di cercare di migliorare la patologia cronica piuttosto che debellarla.

D: Quindi c'è anche un rischio di discrezionalità e soggettività del regolatore?

R: Non tanto di soggettività quanto che non essendoci uno strumento strutturato per valutare, le valutazioni possono essere a favore o a sfavore dell'azienda. Di solito è sempre un po' più a sfavore, trovandoci in una fase economica in cui si cerca di scremare le spese sanitarie.

D: Passando ad un altro aspetto, quali sono le *softskills* necessarie nel tuo lavoro?

R: Assolutamente la capacità di lavorare in gruppo perché il dipartimento degli affari regolatori è fatto sempre da una molteplicità di persone. Devi essere una persona curiosa e con una forte spinta allo studio dal momento che le normative si aggiornano in continuazione. Devi possedere una certa flessibilità per passare da un dispositivo medico ad un farmaco nella stessa giornata. Devi essere capace di lavorare in maniera *cross-functional* e di costruire relazioni lavorative con tutte le funzioni. Devi, infine, essere anche proattiva, perché il lavoro del *Regulatory Affairs*, per esperienza personale, si impara nella pratica.

D: Da quanto visto nella stesura della tesi è importante per la direzione amministrativa trasmettere l'idea che i risultati ottenuti, anche dal punto di vista del profitto, sono anche merito del lavoro regolatorio. Dal momento che è una funzione ancora poco sviluppata e magari non si ha all'interno delle aziende la coscienza della sua importanza, avviene effettivamente questa condivisione del merito?

R: Sicuramente nella pratica ti confermo che il merito del raggiungimento degli obiettivi è anche del regolatorio perché ha aiutato l'azienda a portare a casa il risultato. La tendenza generale, però, è di non essere molto riconoscenti, perché si predilige sempre più la parte di forza vendita e di marketing perché sono quelli che sul campo performano i numeri. Comunque, devo dire che il concetto sta cambiando; io mi trovo in una realtà in cui è riconosciuto il merito al regolatorio. Dipende sempre molto dalle realtà. Ad esempio, una realtà multinazionale premia sempre tutte le funzioni perché comprende che il raggiungimento di un obiettivo è merito di tutti. Invece, una realtà di piccola o media impresa, magari, può premiare come non premiare, dipende molto dai contesti aziendali in cui ti trovi; però ti posso dire che la tendenza generale è quella di premiare anche il *Regulatory Affair*.

D: Le multinazionali in cui hai lavorato quante persone impiegavano nel *Regulatory Affair*?

R: In media sempre quattro o cinque persone, oltre al direttore. Ci sono, però, multinazionali molto grandi che hanno anche trenta o quaranta dipendenti nel regolatorio; dipende molto dalle realtà o dal numero dei prodotti che commercializzi. Bisogna dire anche che ultimamente la figura del *Regulatory Affair* sta cambiando. Inizialmente era vista come una funzione meramente burocratica, mentre adesso anche con l'avvento di sistemi digitalizzati cominciano anche ad agire su nuovi aspetti, ad esempio campagne pubblicitarie sui *social network*. Non è un ruolo statico ma si evolve continuamente.

D: Una cosa molto interessante infatti è la continua evoluzione della funzione *Regulatory Affair*. Si è, infatti, passati da un ruolo più marginale, spesso ricoperto dall'amministratore delegato, allo sviluppo di una vera e propria figura che se ne occupi. In base a quanto hai detto, poi, sembrerebbe che l'evoluzione di questa funzione stia portando alla nascita di sotto-funzioni relative ad essa, come ad esempio quella del market access, giusto?

R: Sì, considera che, per esempio, con l'entrata in vigore del nuovo regolamento per i dispositivi medici viene messo nero su bianco che ogni azienda che produce, distribuisce e commercializza dispositivi medici debba avere nel suo organico una persona che sia qualificata a ricoprire il ruolo di *Regulatory Affair* e che svolga l'attività di regolamentazione. Quindi, adesso anche le autorità danno importanza a questa figura, mentre fino a 15 anni fa questo ruolo si stava affacciando da poco e molte aziende non lo presentavano. C'era, allora, l'amministratore delegato a fare da procuratore ed invece, ora, si sono evolute sia le autorità che le aziende. Inoltre, credo che questa funzione continuerà ad evolversi con la diffusione del *digital* e dei *social network* e che acquisirà sempre più importanza. Tanto che, posso dire, se un'azienda chiude, l'ultima funzione che viene rimossa è quella *Regulatory Affair* perché è quella di cui non puoi fare a meno perché ti permette di raggiungere i risultati.

CONCLUSIONI

Nello studiare la funzione *Regulatory Affair*, il suo percorso evolutivo ed il ruolo che ricopre attualmente ho consultato, inizialmente, alcuni libri, gli articoli e gli studi focalizzati sulle caratteristiche principali di questa figura. Attraverso l'intervista con la Dott.ssa Varetta, poi, ho avuto la possibilità sia di avere un riscontro di quanto trovato, sia di arricchire il mio studio con dettagli e sfumature non analizzate dalla letteratura.

Uno degli aspetti chiave del lavoro dei *Regulatory Affair*, ben segnalato anche dagli studi su cui ho basato il mio lavoro, è quello di riuscire ad operare in maniera interfunzionale. Ogni azienda, infatti, deve assicurarsi che la propria funzione regolatoria cooperi in maniera fluida con tutte le altre unità, garantendogli centralità nella pianificazione organizzativa. Questo aspetto è stato confermato dall'intervista condotta. La Dott.ssa Varetta ha, infatti, segnalato, a titolo esemplificativo, due momenti in cui è fondamentale il lavoro cross-funzionale di questa funzione. Il primo esempio riportato è quello di stesura del dossier di *risk assesment*, con cui l'azienda certifica i rischi legati ad un dispositivo medico. In questo procedimento è importante che vi sia una cooperazione tra il dipartimento di Ricerca e Sviluppo e la direzione medica, che si occupano di asserire il livello di rischio del prodotto, insieme anche alla funzione regolatoria, che dovrà occuparsi di redigere la documentazione necessaria. Il secondo esempio, invece, è legato alla produzione del dispositivo. Nel caso in cui, infatti, vi sia un aggiornamento delle informazioni di sicurezza, è necessario effettuare delle modifiche sul foglietto illustrativo, sul riassunto delle caratteristiche del prodotto e sul confezionamento. In questo caso, l'addetto ai *Regulatory Affair* deve essere in grado di comunicare repentinamente al dipartimento impegnato nel processo produttivo la necessità di cambiare questi elementi, rischiando altrimenti delle sanzioni.

In merito, sempre, alla necessaria cooperazione tra la funzione regolatoria e le altre unità, l'intervista con la Dott.ssa Varetta mi ha permesso di cogliere un aspetto non così marcato dalla letteratura: l'importanza del rapporto con la funzione *finance*. Nonostante sapessi che le autorità di regolazione richiedono il pagamento di una *fee*, anche per finanziarsi, ogniqualvolta si avanza una richiesta, non ho trovato messo in evidenza in nessun testo come in questa procedura sia necessaria una cooperazione tra le funzioni

Regulatory Affair e finance. Un altro aspetto, inoltre, sempre relativo al rapporto tra queste, non trovato nella letteratura utilizzata, è quello del lavoro svolto nella definizione di prezzo-rimborso dei dispositivi medici venduti e nel processo di *payback*, nel caso in cui vi sia un discostamento dalla quantità venduta inizialmente dichiarata. In entrambi i casi svolgono un ruolo attivo sia la direzione finanziaria che gli Affari Regolatori, operando a stretto contatto con il Ministero della Salute.

Una caratteristica di questa funzione, riportata dalle fonti utilizzate e sottolineata anche dalla Dott.ssa Varetto, è la rapida evoluzione del suo ruolo all'interno dell'azienda. Questa figura, infatti, nata circa 15 anni fa, è stata protagonista di uno sviluppo rapidissimo dell'importanza riconosciutagli, del suo posizionamento nell'organizzazione aziendale e delle sue aree di responsabilità. Basti pensare, infatti, che, nei primi periodi, i contorni di questa funzione non erano ben delineati e spesso era ricoperta dai vertici aziendali, come l'amministratore delegato; solo in un secondo momento è maturata la concezione di creare una funzione separata dedicata agli Affari Regolatori. Nonostante in letteratura venga descritto il processo che ha portato al delineamento di un contorno definito per questa funzione, vi sono alcune lacune per quanto riguarda il grado di espansione delle sue responsabilità. Durante il colloquio, infatti, la Dott.ssa Varetto ha evidenziato come l'evoluzione del proprio ruolo l'ha portata ad operare sempre su più campi, soprattutto nella cooperazione con il *marketing*. L'introduzione e lo sviluppo di mezzi di comunicazione digitali, infatti, ha portato la funzione regolatoria ad occuparsi, ad esempio, di campagne pubblicitarie sui *social network*, dovendo sempre assicurarsi che le informazioni fornite siano conformi alle norme.

Sempre riguardo al ruolo dei *Regulatory Affair* nella comunicazione, in questo caso nella fase post-market, inoltre, l'incontro con la Dott.ssa Varetto conferma l'importanza che questo assume nello sviluppo e nel controllo di un sistema per le segnalazioni. È importante, infatti, che ogni azienda mantenga aperto un canale di comunicazione con i pazienti, o gli operatori sanitari, in modo da assicurarsi di ricevere segnalazioni su eventuali malfunzionamenti dei propri dispositivi. In questa direzione, è fondamentale il lavoro della funzione regolatoria, responsabile di controllare che gli indirizzi di comunicazione siano forniti e attivi.

L'ultimo punto, infine, riscontrato sia in letteratura che intervistando la Dott.ssa Varetti, riguarda un aspetto più operativo: l'importanza di una *Regulatory Strategy*. Il lavoro della funzione Affari Regolatori, infatti, non può prescindere da una pianificazione dei passi da muovere per raggiungere il proprio obiettivo. Un aspetto approfondito nel corso dell'intervista, non molto sviluppato dalle fonti adoperate, però, è l'analisi dei *competitor*. Attraverso lo studio di aziende con prodotti simili ai propri, infatti, il *Regulatory Affair* può individuare le procedure seguite, i tempi necessari, i costi sostenuti e può cercare di prevedere eventuali ostacoli che si potrebbero creare. Grazie a questa analisi, dunque, la funzione regolatoria, può riuscire ad aumentare le probabilità di raggiungimento di un obiettivo nel minor tempo e con i minor costi possibili.

BIBLIOGRAFIA

- MedTech Europe, “*The European Medical Technology Industry – in figures 2019*”.
- WHO Regional Committee for the Eastern Mediterranean resolution EM/RC59/R.3 on health systems strengthening in countries of the Eastern Mediterranean Region: challenges, priorities and options for future action.
- Tobin, J. J., Walsh, G. (2008). The Aims and Structure of Regulations. In *Medical Product Regulatory Affairs: Pharmaceuticals, Diagnostics, Medical Devices* (pp. 1-20). Darmstadt, Federal Republic of Germany: Wiley-VCH.
- World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean (2016). Regulation of medical devices: a step-by-step guide. *WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series, 38*.
- Tarricone, R. (2010). *Innovazione e competitività nei sistemi industriali regolati Le imprese dei dispositivi medici*. Milano, Italia: EGEA S.p.A.
- Direttiva del Consiglio Europeo 93/42/CEE del 14 giugno 1993 concernente i dispositivi medici.
- Direzione Generale per la salute e la sicurezza alimentare della Commissione Europea. (1998). “*DG XXIV Consumer Policy and Consumer Health Protection 1998 Annual Report. Special Issue.*”
- Asian Harmonization Working Party. (2014). *Playbook for implementation of medical device regulatory frameworks*.
- Global Harmonization Task Force. (2005). *GHTF Guiding Principles*.
- World Health Organization Geneva. (2003). *Medical device regulations. Global overview and guiding principle*.
- D.Lgs. 46/1997.
- D.Lgs. 507/1992.
- D.Lgs. 332/2000.

- D.M. del 22 settembre 2005.
- D.M. del 29 luglio 2013.
- L.266/2005.
- Regolamento (EU) 2017/745.
- Regolamento (EU) 2017/746.
- ASSOBIOMEDICA. (2017). “*Rapporto PRI – Produzione Ricerca e Innovazione*”.
- Thirumalai, S., Sinha, K. K. (2011). Product Recalls in the Medical Device Industry: An Empirical Exploration of the Sources and Financial Consequences. *MANAGEMENT SCIENCE*, 57 (2), 376-392.
- Atkins, R., He, C., Tavares, S. (2017). Building a 21st-century global regulatory affairs organization. *Heidrick & Struggles healthcare and life sciences practice*.
- Turner, P. (2003). A Career in Product Registration and Regulatory Affairs. In P. D. Stonier, *Careers with the Pharmaceutical Industry* (202-211). Guildford, Inghilterra: John Wiley & Sons Ltd.
- Industry Standard Research. (2016). *Regulatory Affairs: Department Models and Structures*. Cary, NC.
- Coen D., Willman P. (1998). The Evolution of the Firm’s Regulatory Affairs Office. *Business Strategy Review*, 9 (4), 31-36.
- Gummerus, A., Airaksinen, M., Bengström, M., Juppo, A. (2016). Outsourcing of Regulatory Affairs Tasks in Pharmaceutical Companies – Why and What? *Journal of Pharmaceutical Innovation*.
- Kirsh, D. (2017, 13 novembre). “*PIP breast implant scandal: a story that triggered change*”. Sito web del *MASS DEVICE – The Medical Device Business Journal*. (<https://www.massdevice.com/>).
- Kramer, M. D. (2014, 11 marzo). “*Five Steps to Regulatory Strategy Development*”. Sito web di *BONEZONE – Commercialization solutions for the orthopaedic industry*. (<https://www.bonezonepub.com/>).

SITOGRAFIA

- European Patent Office (EPO): <https://www.epo.org/index.html>.
- Consumer Healthcare Product Association: <https://www.chpa.org/Default.aspx>.
- International Medical Device Regulators Forum (IMDRF): <http://www.imdrf.org/index.asp>.
- European Medicine Agency (EMA): <https://www.ema.europa.eu/en>.
- Organisation Internationale de Normalisation (ISO): <https://www.iso.org/home.html>.
- Ministero della Salute: <http://www.salute.gov.it/portale/home.html>.
- MedTech Europe: <https://www.medtecheurope.org/>.
- Commissione Europea: https://ec.europa.eu/commission/index_it.
- ASSOBIOMEDICA: <https://www.assobiomedica.it/it/index.html>.
- Industry Standard Research (ISR): <https://isrreports.com/>.
- TREAT - Center for Translation of Rehabilitation Engineering Advances and Technologies: <https://www.treatcenter.org/>.