

Dispositivi biomedici: regolamentazione e modelli

Regolamentazione di dispositivi medici

*Roberta Marcoaldi**

1. REGOLAMENTAZIONE DEL SETTORE DEI DISPOSITIVI MEDICI: DIRETTIVE EUROPEE

I dispositivi medici sono regolamentati dalle direttive 90/385/CEE, 93/42/CEE e 98/79/CE che riguardano rispettivamente i dispositivi medici impiantabili attivi, i dispositivi medici e i dispositivi medico-diagnostici in vitro.

È stata inoltre pubblicata la direttiva 2007/47/CE che ha esplicitato alcuni aspetti delle direttive di cui sopra, non modificandone però nella sostanza l'impianto.

La definizione di dispositivo medico impiantabile attivo, come da direttiva 90/385/CEE, è la seguente:

“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”.

La definizione di dispositivo medico, come da direttiva 93/42/CEE, è la seguente:

“qualunque strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche e/o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di:

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

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

* Istituto Superiore di Sanità – Roma.

La definizione di dispositivo medico-diagnostico in vitro, come da direttiva 98/79/CE, è la seguente:

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. I contenitori dei campioni sono considerati dispositivi medico-diagnostici in vitro. Si intendono per contenitori di campioni i dispositivi, del tipo sottovuoto o no, specificamente destinati dai fabbricanti a ricevere direttamente il campione proveniente dal corpo umano e a conservarlo ai fini di un esame diagnostico in vitro. I prodotti destinati ad usi generici di laboratorio non sono dispositivi medico-diagnostici in vitro a meno che, date le loro caratteristiche, siano specificamente destinati dal fabbricante ad esami diagnostici in vitro.

1.1. *Direttive del “nuovo approccio”*

Le direttive di cui sopra sono dette direttive del “nuovo approccio” o dell’“approccio globale” in quanto innanzitutto l’armonizzazione legislativa si limita ai requisiti essenziali (RES) che i dispositivi medici immessi nel mercato dell’Unione Europea devono rispettare per poter circolare liberamente.

Per quanto riguarda invece le specifiche tecniche dei prodotti che rispondono ai requisiti essenziali fissati nelle direttive, esse vengono rimandate e definite nelle cosiddette “norme armonizzate” che sono norme emesse a livello internazionale/europeo e che vengono recepite dagli Enti di normazione di ogni Stato Membro (vedi UNI per l’Italia).

L’applicazione delle norme armonizzate rimane volontaria e il fabbricante di dispositivi medici può applicare anche altre modalità per fornire evidenza del soddisfacimento dei RES.

I prodotti che vengono realizzati nel rispetto delle norme armonizzate sono ritenuti conformi ai corrispondenti RES.

1.2. *Organismi Notificati (ON)*

Secondo quanto definito nelle direttive del “nuovo approccio” nella maggior parte dei casi la marcatura CE dei prodotti prevede l’intervento dei cosiddetti “Organismi Notificati” (ON).

Gli ON intervengono nelle procedure di valutazione della conformità indicate nelle direttive del “nuovo approccio” applicabili che prevedono appunto l’intervento di terzi.

Gli Stati membri devono notificare tali organismi competenti (ON), cioè possono scegliere gli organismi da notificare tra quelli che rientrano nell’ambito della loro giurisdizione.

Per quanto attiene la designazione degli ON si rimanda al Regolamento di esecuzione (UE) n. 90/2013 della Commissione del 24 settembre 2013.

L'organismo che intende essere notificato viene valutato in modo da determinare se sia tecnicamente competente e capace di svolgere le procedure di valutazione della conformità necessarie e dimostri il grado di indipendenza, imparzialità e integrità necessarie. La competenza dell'ON viene controllata a intervalli periodici.

Premesso quanto sopra in relazione alle direttive del “nuovo approccio”, i dispositivi medici possono essere immessi sul mercato solo se non compromettono lo stato di salute e la sicurezza di pazienti, utilizzatori ed eventualmente di terzi. La dimostrazione di ciò viene fornita dal fabbricante di dispositivi medici mediante le evidenze documentali che deve produrre in relazione al soddisfacimento dei RES.

Nella trattazione che seguirà si prenderanno in esame gli aspetti legati alla direttiva 93/42/CEE sui dispositivi medici poiché raggruppa la maggior parte delle tipologie di prodotti con finalità medica, e poiché la definizione di dispositivo medico ivi riportata ha comportato e comporta le maggiori problematiche di corretta inclusione nella categoria dei dispositivi medici e di classificazione dei prodotti.

2. REQUISITI ESSENZIALI (RES)

I dispositivi medici devono soddisfare i requisiti essenziali (RES) prescritti nell'allegato I delle direttive europee in considerazione della loro destinazione d'uso.

Il fabbricante di dispositivi medici, come già detto, deve dare evidenza del soddisfacimento dei RES.

L'ON, che interviene nella procedura di marcatura CE, valuta come il fabbricante ha soddisfatto i RES.

I requisiti essenziali si suddividono in:

- Requisiti generali
- Requisiti relativi alla progettazione e costruzione

2.1. *RES generali*

I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo che l'utilizzazione, secondo quanto previsto dal fabbricante, non comprometta lo stato di salute di pazienti, utilizzatori e terzi.

Eventuali rischi residui devono essere di livello accettabile in rapporto al beneficio apportato.

2.2. *RES essenziali relativi alla progettazione e costruzione di un dispositivo medico*

La direttiva 93/42/CEE definisce una serie di requisiti che riguardano caratteristiche specifiche dei dispositivi medici e precisamente:

- Caratteristiche chimiche, fisiche e biologiche
 - Infezione e contaminazione microbica
 - Caratteristiche relative alla fabbricazione e all'ambiente
 - Dispositivi con funzione di misura
 - Protezione contro le radiazioni
 - Requisiti per i dispositivi medici collegati o dotati di una fonte di energia
 - Informazioni fornite dal fabbricante
- Prendiamo ora in esame alcuni dei RES previsti per i dispositivi medici.

2.3. *Caratteristiche chimiche, fisiche e biologiche*

Il fabbricante deve porre particolare attenzione ai materiali che vengono utilizzati per la realizzazione dei dispositivi medici (vedi ad es. tossicità) ed in particolare deve valutare la compatibilità fra materiali, tessuti e fluidi corporei. Sono previsti particolari requisiti per i dispositivi medici che comprendono come parte integrante una sostanza che se usata separatamente può essere considerata una specialità medicinale. A tale tipo di prodotto risulta applicabile una specifica procedura di valutazione che coinvolge sia l'ON che una Autorità competente per i farmaci che interviene nella valutazione della qualità e sicurezza della sostanza medicinale utilizzata.

La progettazione e la fabbricazione dei dispositivi deve essere inoltre tale da ridurre al minimo i rischi derivanti dalle sostanze che possono sfuggire dal dispositivo (vedi ad esempio utilizzo di ftalati come plastificanti del PVC impiegato nella produzione di componenti del dispositivo medico).

2.4. *Infezione e contaminazione microbica*

I dispositivi medici devono essere progettati e fabbricati in modo da ridurre il rischio di infezione per il paziente/utilizzatore/terzi.

Risultano definiti particolari requisiti per i dispositivi contenenti tessuti di origine animale in quanto deve essere fornita evidenza della qualifica dei materiali approvvigionati e dei processi di inattivazioni applicati durante la lavorazione del materiale di origine animale al fine di ridurre il rischio TSE (encefalopatie spongiformi trasmissibili).

Il fabbricante deve provvedere a convalidare i materiali di confezionamento dei dispositivi forniti sterili, che rivestono un ruolo fondamentale nel raggiungimento e nel mantenimento dello stato sterile dei prodotti.

Il fabbricante deve validare il processo di fabbricazione e di sterilizzazione, in particolare quest'ultimo in quanto "processo speciale" processo cioè la cui efficacia non può essere dimostrata unicamente da prove (vedi ad es. prova di sterilità) effettuate sul prodotto finito.

Il fabbricante deve inoltre tenere sotto controllo le condizioni ambientali di fabbricazione al fine di mantenere costante il grado di contaminazione dei prodotti prima dell'avvio alla fase di sterilizzazione.

2.5. Informazioni fornite dal fabbricante

Il fabbricante deve predisporre, a corredo del dispositivo, le informazioni necessarie che consentano un utilizzo sicuro e appropriato tenendo in considerazione la formazione e le conoscenze dell'utilizzatore. In particolare le informazioni fornite devono permettere la corretta individuazione del dispositivo e del contenuto della confezione.

3. CLASSIFICAZIONE DEI DISPOSITIVI MEDICI: REGOLE

I dispositivi medici sono suddivisi nelle classi: I, IIa, IIb, III; le regole di classificazione sono riportate nell'allegato IX della direttiva 93/42/CEE.

I dispositivi sono classificati a seconda del grado di invasività nei confronti del corpo umano e della durata del contatto.

I dispositivi sono suddivisi in:

- Dispositivi non invasivi
- Dispositivi invasivi per gli orifizi
- Dispositivi invasivi di tipo chirurgico e impiantabili

Sono state inoltre previste, vista la numerosità delle tipologie di prodotti che ricadono nel campo di applicazione della direttiva 93/42/CEE, regole aggiuntive, in deroga ai criteri precedenti, riguardanti:

- i dispositivi medici attivi
- i dispositivi medici contenenti specialità medicinali
- i dispositivi medici per la contraccezione e per la prevenzione di malattie trasmissibili per contatto sessuale
- i dispositivi destinati al trattamento (pulizia, disinfezione) di dispositivi medici
- i dispositivi fabbricati utilizzando tessuti animali o derivati resi non vitali
- le sacche per sangue
- le protesi mammarie.

4. RUOLO E COMPITI DELL'ON

L'ON interviene nell'iter di marcatura CE sia mediante valutazione di documentazione tecnica che mediante lo svolgimento di verifiche ispettive presso il fabbricante.

Il Fabbricante, sulla base della classificazione del dispositivo medico, decide quale procedura seguire per la valutazione della conformità del proprio prodotto.

Il fabbricante presenta pertanto una richiesta di marcatura CE all'ON.

Le procedure di certificazione sono quelle di cui ai seguenti allegati della direttiva 93/42/CEE:

- Allegato II Sistema completo di garanzia di qualità
- Allegato III Certificazione CE
- Allegato IV Verifica CE
- Allegato V Garanzia di qualità della produzione

- Allegato VI Garanzia di qualità del prodotto
- Allegato VII Dichiarazione di conformità CE.

Tali procedure possono riguardare o valutazione del prodotto (Allegati III, IV e VII) o valutazione del sistema di qualità implementato dal fabbricante per la realizzazione del dispositivo medico (Allegati II, V e VI).

È importante ricordare che l'unico caso in cui non è previsto l'intervento di un ON è quello dei dispositivi medici di classe I, sempre che non siano forniti allo stato "sterile" o che non abbiano "funzioni di misura".

4.1. *Valutazione del dossier tecnico di prodotto*

La documentazione tecnica che il fabbricante deve predisporre per ogni dispositivo medico che intende immettere sul mercato con marcatura CE comprende:

- una descrizione del prodotto comprese le varianti previste e la destinazione d'uso
- la classificazione del dispositivo medico compresa la regola di classificazione
- le materie prime e i materiali di confezionamento utilizzati
- i metodi di fabbricazione
- la descrizione dei metodi di sterilizzazione (ove applicabili)
- la descrizione delle apparecchiature utilizzate per la produzione
- la descrizione degli ambienti dedicati alla produzione
- l'elenco delle norme applicabili
- il documento di gestione dei rischi
- gli studi di stabilità del prodotto (ove applicabili)
- la valutazione preclinica
- la valutazione clinica
- l'etichettatura e le istruzioni per l'uso.

4.2. *Verifiche ispettive presso i fabbricanti di dispositivi medici*

L'ON conduce audit al fine di stabilire se il sistema di gestione della qualità implementato dal fabbricante garantisce la conformità dei dispositivi medici alle disposizioni ad essi applicabili.

Secondo le linee guida europee un sistema di gestione della qualità attuato secondo la norma UNI EN ISO 9001 conferisce presunzione di conformità.

Risulta però applicabile anche la norma UNI EN ISO 13485 che è specifica per i sistemi di gestione della qualità applicati alla fabbricazione dei dispositivi medici. La UNI EN ISO 13485:2012 infatti descrive un sistema di gestione della qualità per la realizzazione di dispositivi medici, per scopi regolamentari; rispetto alla UNI EN ISO 9001:2008 alcuni requisiti della UNI EN ISO 13485:2012 sono stati opportunamente integrati in vista della diversa natura delle due norme (la prima su base volontaria e la seconda utilizzata a scopi regolatori).

Ad esempio a differenza della UNI EN ISO 9001 la UNI EN ISO 13485 stabilisce che per ogni tipo di dispositivo medico, deve essere predisposta la documentazione (dossier tecnico) che specifica i requisiti del prodotto e i requisiti del sistema per la gestione della qualità.

L'ON effettua presso il Fabbricante:

- audit di certificazione (o di rinnovo della certificazione)
- periodici audit di mantenimento della certificazione.

5. SORVEGLIANZA POST-VENDITA DEL MERCATO

Fin qui sono state illustrate le modalità e le responsabilità di fabbricante e ON ai fini dell'apposizione della marcatura CE sui dispositivi medici. Altrettanto importante però è la gestione della fase post-vendita e cioè della sorveglianza del mercato.

Tale attività viene svolta, con responsabilità diverse, dal fabbricante, dall'ON e dall'Autorità competente per i dispositivi medici, quest'ultima individuata per ogni Stato membro.

5.1. *Sorveglianza post-vendita Fabbricante*

Il fabbricante deve impegnarsi a predisporre e a mantenere una procedura per la valutazione dell'esperienza acquisita nell'uso del dispositivo medico nella fase di post-produzione.

5.2. *Sorveglianza post-vendita ON*

L'ON svolge audit annuali presso il fabbricante per verificare il mantenimento dei requisiti del sistema di qualità già approvato.

5.3. *Sorveglianza post-vendita Autorità competente*

L'Autorità competente effettua attività di sorveglianza del mercato anche mediante audit presso fabbricanti, mandatari, distributori, grossisti ed effettua altresì audit presso gli ON.

6. VIGILANZA DEL MERCATO

Le attività di vigilanza del mercato comprendono invece tutte quelle attività che vengono svolte dal fabbricante, dall'ON e dall'Autorità competente nel caso in cui un dispositivo medico sia stato coinvolto in un incidente (dove per incidente si intende il peggioramento dello stato di salute di un paziente a seguito dell'utilizzo di un dispositivo medico).

6.1. *Vigilanza del mercato fabbricante*

Il fabbricante ha l'obbligo di informare l'Autorità Competente (per l'Italia è il Ministero della Salute) se riceve una segnalazione di incidente che abbia interessato i dispositivi medici immessi sul mercato sotto la propria responsabilità.

6.2. *Vigilanza del mercato ON*

L'ON viene informato dal fabbricante relativamente a segnalazioni di incidenti che abbiano coinvolto i dispositivi medici.

Durante le attività di audit presso i fabbricanti di dispositivi medici viene valutata l'applicazione della procedura di vigilanza predisposta.

6.3. *Vigilanza del mercato Autorità competente*

Il Ministero della Salute ha previsto le disposizioni in termini di vigilanza del mercato nei seguenti due documenti:

- Nota ministeriale della Direzione generale dei farmaci e dei dispositivi medici del 27/07/2004.

- Decreto del Ministro della Salute del 15/11/2005 "Approvazione dei modelli di schede di segnalazioni di incidenti o mancati incidenti, che coinvolgono dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro".

In tali documenti viene previsto l'obbligo per fabbricanti e per operatori sanitari di segnalare all'Autorità Competente incidenti (D. Lgs. 37/2010 recepimento della direttiva 2007/47/CE).

I fabbricanti debbono accertarsi che il sistema di sorveglianza sia noto agli eventuali mandatari, ai responsabili dell'immissione sul mercato, ai distributori, ai grossisti, ai rivenditori.

Vengono inoltre stabiliti i tempi di trasmissione delle segnalazioni all'Autorità Competente.

7. SCENARI FUTURI

Le normative cogenti nel settore dei dispositivi medici non hanno subito negli anni sostanziali modifiche. Nel settembre 2012 sono state pubblicate due proposte di Regolamento.

- Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on medical devices, and amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) n. 178/2002 and Regulation (EC) n. 1223/2009

- Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on in vitro diagnostic medical devices

Le due proposte di Regolamento sono state predisposte al fine di:

- fare maggiore chiarezza nello scopo della legislazione europea
- effettuare un maggior controllo degli ON da parte delle Autorità Competenti
- rafforzare il ruolo e le attività degli ON
- fare maggiore chiarezza delle responsabilità di fabbricanti, rappresentanti autorizzati, importatori, distributori

- istituire una banca dati europea contenente informazioni sui dispositivi medici presenti nel mercato europeo

- garantire una migliore tracciabilità dei dispositivi medici (mediate l'UDI: Unique Device Identification system)

- fornire maggiore dettaglio dei requisiti per la valutazione clinica, adattamento delle regole al progresso scientifico e tecnologico
- migliore coordinamento fra Autorità Competenti in materia di sorveglianza e vigilanza del mercato
- allineare la legislazione europea alle linee guida internazionali per favorire l'integrazione dei mercati.

8. SITUAZIONI BORDERLINE

Nonostante il fatto che la direttiva 93/42/CEE abbia previsto una definizione di dispositivo medico e regole di classificazione, talvolta non è immediatamente possibile inquadrare un prodotto presentato da un fabbricante nel corretto ambito normativo.

In relazione infatti alla notevole espansione del settore dei dispositivi medici ci si trova spesso ad occuparsi di situazioni borderline.

Le più comuni situazioni borderline che interessano il settore dei dispositivi medici si riscontrano fra:

- Dispositivo medico → Prodotto di libera vendita
- Dispositivo medico → Biocida
- Dispositivo medico → Cosmetico
- Dispositivo medico → Dispositivo di protezione individuale
- Dispositivo medico → Dispositivo medico-diagnostico in vitro
- Dispositivo medico → Integratore alimentare
- Dispositivo medico → Specialità medicinale

È disponibile il documento “Manual on Borderline and classification in the Community - Regulatory Framework for Medical Devices” Version 1.16 – (07-2014).

8.1. *Come affrontare una situazione borderline?*

Alcuni dei punti critici, che devono essere oggetto di specifica valutazione, sono rappresentati da:

- Destinazione d'uso
- Formulazione del prodotto
- Meccanismo d'azione del prodotto
- Individuazione dell'azione principale/accessoria.

La destinazione d'uso deve risultare fra quelle comprese nella definizione di dispositivo medico; il fabbricante deve cioè individuare per il proprio prodotto una finalità medica tale da poter includere il prodotto nella categoria dei dispositivi medici.

I componenti che rientrano nella formulazione del prodotto devono contribuire a far sì che il prodotto agisca con meccanismi d'azione propri di un dispositivo medico.

Nelle situazioni borderline in generale, ma in particolare nei casi di situazione di borderline fra dispositivo medico e prodotto medicinale, l'individuazione del meccanismo d'azione principale del prodotto è di fondamentale importanza. Sappiamo che il farmaco agisce mediante meccanismi di tipo farmacologico, metabolico e im-

munologico a differenza del dispositivo medico per il quale l'azione principale non deve essere conseguita con meccanismi di tale tipo, ma al più assistita da tali mezzi.

Le definizioni che la MEDDEV 2.1/3 rev. 3 "Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative" (dicembre 2009) riporta dei meccanismi d'azione non risolvono le problematiche connesse alla valutazione delle situazioni borderline.

Per quanto riguarda invece l'azione principale e l'azione accessoria possiamo dire che la prima è l'azione che da sola consente il raggiungimento della finalità terapeutica del prodotto, e per un dispositivo medico il meccanismo d'azione con cui si esplica l'azione principale non deve essere di tipo farmacologico, metabolico o immunologico, mentre la seconda è l'azione che da sola non consente il raggiungimento della finalità terapeutica del prodotto, ma contribuisce alla prestazione del prodotto finito e per un dispositivo medico il meccanismo d'azione con il quale si esplica l'azione accessoria può essere di tipo farmacologico, immunologico o metabolico.

Di particolare importanza nella valutazione delle situazioni borderline è la possibilità di ricorrere a specifici metodi di prova (ad es. test in vitro), validati anche se non armonizzati, che possano contribuire a fornire evidenze di alcuni meccanismi d'azione di prodotti.

In considerazione della destinazione d'uso prevista dal fabbricante, sono stati messi a punto metodi per la verifica di:

- Mucoadesività: capacità del prodotto di aderire alla mucosa e di permanervi.
- Effetto barriera/non permeabilità a sostanze: effetto protettivo nei confronti di agenti esterni.

Ai fini della dimostrazione dell'effetto barriera della sostanza/prodotto, ad esempio nei confronti dell'epitelio o della mucosa intestinale, vengono effettuati studi su modelli ricostruiti che permettono di misurare ad es. l'integrità di membrana o l'intensità dei flussi paracellulari del modello ricostruito, che sono correlati direttamente al meccanismo d'azione esercitato dalla sostanza/prodotto posti a contatto con il sistema (vedi ad es. meccanismo di adesione).

9. SETTORE DISPOSITIVI MEDICI E RICERCA

La continua evoluzione del settore dei dispositivi medici ha sicuramente dato impulso alla ricerca ed infatti, come già riportato, sempre più di frequente si stanno mettendo a punto metodi in vitro, che sostituiscono test su animali, sia per gli studi dei meccanismi d'azione dei prodotti che per gli studi di biocompatibilità che il fabbricante deve effettuare ai fini della valutazione della sicurezza ed efficacia dei dispositivi medici che intende immettere sul mercato.

Ovviamente i risultati di tali studi preclinici devono sempre essere confermati dalla valutazione dei dati clinici a completamento delle valutazioni relative alle prestazioni del dispositivo medico.

10. RIFERIMENTI

- D. Lgs. N. 507 del 14/12/1992 emendato con D. Lgs. n. 37 del 25/01/2010 Recepimento Direttiva 2007/47/CE “Attuazione della direttiva 90/385/CEE concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati Membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi”
- D. Lgs. n. 46 del 24/02/1997 emendato con D. Lgs. n. 37 del 25/01/2010 Recepimento della Direttiva 2007/47/CE “Attuazione della direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici”
- D. Lgs. N. 332 dell’08/09/2000 emendato con D. Lgs. n. 37 del 25/01/2010 Recepimento della Direttiva 2007/47/CE “Attuazione della direttiva 98/79/CE relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro”
- Regolamento di esecuzione (UE) n. 90/2013 della Commissione del 24 settembre 2013 relativo alla designazione e alla sorveglianza degli organismi notificati a norma della direttiva del Consiglio 90/385/CEE sui dispositivi medici impiantabili attivi e della direttiva 93/42/CEE del Consiglio sui dispositivi medici
- Nota ministeriale della Direzione generale dei farmaci e dei dispositivi medici del 27/07/2004.
- Decreto del Ministro della Salute del 15/11/2005 “Approvazione dei modelli di schede di segnalazioni di incidenti o mancati incidenti, che coinvolgono dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro”.
- Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on medical devices, and amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) n. 178/2002 and Regulation (EC) n. 1223/2009
- Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on in vitro diagnostic medical devices
- “Manual on Borderline and classification in the Community - Regulatory Framework for Medical Devices” Version 1.16 – (07-2014)
- MEDDEV 2.1/3 rev. 3 “Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative” (dicembre 2009).

