

# 29\_Guida alla fase pre-clinica di un dispositivo medico (Classe IIa/IIb) post-prototipo

*Esempio di sistema ecografico 3D in fase prototipale. Un dispositivo medico di Classe IIa/IIb come "Eco3D" richiede approfondite verifiche tecniche e regolatorie prima di avviare studi clinici.*

## Introduzione

La fase **pre-clinica** di sviluppo di un dispositivo medico in Classe IIa/IIb – come un innovativo sistema Eco3D per imaging ecografico 3D – è cruciale per garantire che il prototipo soddisfi tutti i requisiti di **sicurezza e prestazione** prima dell'uso su pazienti. In questa fase, successiva alla realizzazione del prototipo funzionante ma **prima dello studio clinico**, il produttore deve eseguire una serie di test di laboratorio, valutazioni tecniche e attività documentali per dimostrare la conformità del dispositivo alle normative. Sotto il Regolamento UE MDR 2017/745, ciò significa soddisfare i **Requisiti Essenziali di Sicurezza e Prestazione** (GSPR, Allegato I) tramite evidenze pre-cliniche adeguate [blog.johner-institute.com](http://blog.johner-institute.com). Analogamente negli USA, la FDA richiede che il dispositivo sia sviluppato secondo un sistema di qualità conforme al **21 CFR 820 (Quality System Regulation)** e che i risultati di **verifica e validazione** siano disponibili nel **Design History File (DHF)** [greenlight.guru](http://greenlight.guru).

In generale, **tutti i test pre-clinici rilevanti vanno completati prima di presentare domanda per uno studio clinico** [greenlight.guru](http://greenlight.guru). Questo principio vale sia per l'UE (dove un Comitato Etico e, se applicabile, un ente regolatorio devono approvare l'indagine clinica) che per gli USA (dove si può richiedere un IDE oppure presentare un dossier 510(k)/De Novo successivamente). Le **linee guida MDCG** europee confermano che le prove pre-cliniche devono supportare l'uso previsto del dispositivo nello studio, e ogni eventuale test non completato prima del trial dev'essere chiaramente giustificato [greenlight.guru](http://greenlight.guru). In pratica, nella fase pre-clinica il produttore conduce **verifiche tecniche approfondite** (dall'elettrica alla biocompatibilità) e prepara un corposo **fascicolo di documentazione tecnica**, in modo da garantire che il dispositivo prototipale sia sufficientemente sicuro ed efficace da essere sperimentato sull'uomo in un contesto controllato.

Questa guida esamina **tutte le attività chiave della fase pre-clinica** per un dispositivo medico elettronico di medio rischio (Classe IIa/IIb), con particolare attenzione alla normativa UE MDR e ai riferimenti alle aspettative FDA. Verranno trattati: **test tecnici obbligatori/raccomandati** (es. IEC 60601, IEC 60601-2-37, EMC, ISO 10993, validazione software ecc.), **soggetti e modalità di esecuzione** di tali test (laboratori accreditati vs risorse interne), la **documentazione richiesta** (report di verifica, fascicolo di gestione del rischio, protocollo di test, Technical Requirements Document, Device Master Record, piano V&V, ecc.), le **tempistiche e costi tipici** di ciascuna categoria di test (sia in EU che USA) con strategie per ottimizzare il budget, **raccomandazioni pratiche** per progettare il prototipo finale tenendo conto delle verifiche (evitando errori comuni) e i **collegamenti con il QMS ISO 13485, la gestione dei rischi ISO 14971** e le interazioni con la **FDA** (pre-submission, 510(k), De Novo). L'obiettivo è fornire una roadmap dettagliata e pratica per preparare il **Technical Documentation** e il **Clinical Investigation Plan**, massimizzando le probabilità di conformità e successo nella successiva fase clinica.

## 1. Test tecnici e verifiche pre-cliniche obbligatorie/raccomandate

In fase pre-clinica, un dispositivo come Eco3D deve superare una serie di test tecnici che coprono tutti gli aspetti di **sicurezza di base ed efficienza funzionale**. Di seguito elenchiamo i principali controlli e prove – obbligatori per legge o altamente raccomandati dagli standard tecnici – da eseguire sul prototipo finale:

- **Sicurezza elettrica e meccanica (IEC 60601-1)** – Trattandosi di un'apparecchiatura elettromedicale, Eco3D deve risultare conforme alla IEC/EN 60601-1 *"Requisiti generali per la sicurezza di base e le prestazioni essenziali"*. Questa norma cardine (riconosciuta sia in UE che dalla FDA [accessdata.fda.gov](http://accessdata.fda.gov)) copre una vasta gamma di prove di sicurezza elettrica: ad esempio verifica dell'isolamento e della doppia alimentazione di rete, correnti di dispersione entro limiti sicuri e protezione contro il rischio di scosse elettriche [cetecomadvanced.com](http://cetecomadvanced.com). Include

anche requisiti di **sicurezza meccanica** quali la robustezza dell'involucro, la stabilità meccanica, l'assenza di spigoli vivi pericolosi e la resistenza di parti mobili o maniglie [cetecomadvanced.com](http://cetecomadvanced.com). Viene valutata la **sicurezza termica**, assicurando che le temperature delle superfici accessibili (ad es. sonda ecografica, pannello frontale) non superino soglie sicure durante l'uso [cetecomadvanced.com](http://cetecomadvanced.com). Inoltre, per apparecchi portatili o parti destinate ad essere spostate, la IEC 60601-1 richiede specifici **test di caduta (drop test)**: il dispositivo deve resistere a cadute da 1 metro (o altezze minori, 5–10 cm, per componenti pesanti) senza subire rotture pericolose [creanova.com](http://creanova.com). Analogamente, potrebbe essere richiesto un test di **protezione IP (Ingress Protection)** per verificare il grado di protezione da liquidi e polvere in base all'uso previsto [creanova.com](http://creanova.com). Tutti questi test garantiscono che il prototipo soddisfi i requisiti di **sicurezza elettrica/meccanica di base** e che eventuali guasti non causino rischi inaccettabili per pazienti o utilizzatori.

- **Compatibilità Elettromagnetica (IEC 60601-1-2)** – Oltre alla sicurezza intrinseca, il dispositivo deve essere compatibile elettromagneticamente con l'ambiente sanitario. Lo standard IEC 60601-1-2 (collaterale alla 60601) impone test di **emissioni elettromagnetiche** (il dispositivo non deve interferire con altri dispositivi) e di **immunità elettromagnetica** (il dispositivo deve funzionare correttamente anche se sottoposto a disturbi esterni come campi RF, scariche elettrostatiche, transienti di rete, ecc.) [cetecomadvanced.com](http://cetecomadvanced.com). In pratica, Eco3D verrà sottoposto in camera anecoica a misure di emissione RF su varie frequenze e a prove di immunità (irradiandolo con campi elettromagnetici, effettuando scariche ESD sulle parti accessibili, disturbi di burst sulla rete elettrica, ecc.). Il rispetto della IEC 60601-1-2 è obbligatorio per la marcatura CE e richiesto anche dalla FDA, ed è fondamentale per assicurarsi che l'ecografo non causi né subisca interferenze in ambiente ospedaliero (ad es. non deve disturbare altri apparati e non deve andare in errore se usato vicino a trasmettitori radio) [cetecomadvanced.com](http://cetecomadvanced.com).
- **Prestazioni e sicurezza ultrasonica (IEC 60601-2-37)** – Per dispositivi ecografici diagnostici, è prevista una norma particolare aggiuntiva: IEC 60601-2-37 *"Requisiti particolari per la sicurezza di base e le prestazioni essenziali degli apparecchi medici diagnostici ad ultrasuoni"*. Questa norma copre aspetti specifici della tecnologia a ultrasuoni, in particolare la gestione degli **effetti biologici potenziali degli ultrasuoni sui tessuti**. Due parametri di sicurezza chiave sono il **Thermal Index (TI)** e il **Mechanical Index (MI)**, che stimano rispettivamente il riscaldamento potenziale dei tessuti e il rischio di cavitazione dovuto alla pressione acustica [tuvsud.com](http://tuvsud.com). La IEC 60601-2-37 richiede che l'ecografo **misuri e visualizzi sullo schermo** gli indici TI e MI durante l'uso (Output Display Standard) quando superano determinate soglie, così da informare l'operatore e aderire al principio ALARA ("As Low As Reasonably Achievable") [fda.gov](http://fda.gov). In fase pre-clinica occorre quindi testare che l'apparecchio **rispetti i limiti di potenza acustica e intensità** previsti: tipicamente si eseguono misure con idrofoni in vasca per determinare l'output acustico massimo della sonda in varie modalità e confrontarlo con i limiti normativi. Inoltre, la norma impone di verificare la **temperatura della superficie del trasduttore** a contatto col paziente: durante scansioni prolungate la sonda non deve surriscaldarsi oltre i limiti (spesso ~43°C per contatto cutaneo prolungato) [fda.gov](http://fda.gov) [tuvsud.com](http://tuvsud.com). Si controlla anche che eventuali parti mobili (es. meccanismi interni di trasduttori 3D) non possano muoversi in modo non intenzionale creando pericoli, soprattutto per sonde intracorporee [sciencedirect.com](http://sciencedirect.com). In breve, la IEC 60601-2-37 aggiunge alle prove generali ulteriori test di **sicurezza acustica e prestazionale** specifici per gli ultrasuoni: dall'accuratezza delle misure Doppler alla linearità di scansione, dalla prevenzione di artefatti pericolosi fino alla conformità dell'etichettatura (ad esempio includere nel manuale la **tabella di uscita acustica** con i valori massimi di potenza, MI, TI misurati secondo lo standard [fda.gov](http://fda.gov)).
- **Biocompatibilità delle parti a contatto (ISO 10993)** – Qualsiasi componente del dispositivo che entra in contatto con il paziente o l'operatore deve essere valutato secondo la serie di norme ISO 10993 (*"Valutazione biologica dei dispositivi medici"*). Nel caso di Eco3D, le parti rilevanti sono soprattutto le **sonde ecografiche** e gli eventuali accessori di contatto (ad esempio un trasduttore intracavitario, coperture, gel, pulsanti toccati dal clinico, ecc.). In base alla **natura e durata del contatto** (es. contatto con pelle intatta per <60 minuti, oppure contatto con mucose/vagina, ecc.), gli standard definiscono i test necessari [fda.gov](http://fda.gov). I test base comprendono: **citotossicità** (ISO 10993-5, per verificare che il materiale non uccida o danneggi cellule in coltura), **irritazione dermica o delle mucose** (ISO 10993-10/23, per escludere reazioni infiammatorie acute su pelle o mucosa, spesso eseguito con test su cellule 3D o su animali in precedenza [sciencedirect.com](http://sciencedirect.com)) e **sensibilizzazione cutanea** (ISO 10993-10, ad esempio il test di sensibilizzazione murina Local Lymph Node

Assay o GPMT, per evitare reazioni allergiche da contatto) [biomerics.com](http://biomerics.com). Questi tre test sono generalmente richiesti per dispositivi con contatto superficiale breve e richiedono **5–8 settimane circa** per essere completati [biomerics.com](http://biomerics.com). Se la sonda ha contatto con mucose interne (es. una sonda transvaginale), possono essere necessari ulteriori test come **tossicità sistemica acuta** (ISO 10993-11) e **pirogenicità**. La valutazione biocompatibilità inizia comunque da un'analisi dei materiali e dei processi di fabbricazione (ISO 10993-1 e -18) per identificare potenziali sostanze tossiche rilasciabili; se i materiali sono già noti come medicali e biocompatibili, ciò può semplificare alcuni test. Tuttavia, almeno i test in vitro di citotossicità e i test in vivo di irritazione/sensibilizzazione sono quasi sempre richiesti per dispositivi non invasivi di Classe II [biomerics.com](http://biomerics.com). Il produttore dovrà fornire **rapporti di prova** dei laboratori che eseguono questi test e includere un'analisi tossicologica complessiva (Biological Evaluation Report) nel fascicolo tecnico. È importante utilizzare laboratori conformi *GLP* (*Good Laboratory Practice*) per garantire dati accettabili dalle autorità. In sintesi, la fase pre-clinica deve assicurare che materiali e componenti a contatto con il corpo **non presentino rischi biologici** (citotossicità, irritazione, allergie, ecc.) in accordo agli standard ISO 10993.

- Verifica e validazione del software (IEC 62304 & FDA guidances)** – Eco3D essendo un dispositivo attivo con software embedded (per elaborare le immagini 3D, interfaccia utente, algoritmi di imaging) richiede un'attenta **validazione del software** prima dell'uso clinico. La ISO 62304 classifica il software per livello di rischio (A/B/C) e prescrive un processo di ciclo di vita con verifica delle unità, integrazione e sistema. In pratica, il team di sviluppo dovrà produrre **test di unità e integrazione** per il codice critico, eseguire **review** del codice e tracciare la copertura dei requisiti software. In pre-clinica si svolge la **verifica del software** (cioè dimostrare che il software implementato soddisfa le specifiche tecniche) e la **validazione del software** (dimostrare che il software, integrato nell'hardware, soddisfa i bisogni utente e l'uso previsto, spesso parte della design validation). Ad esempio, si testeranno tutti i casi d'uso: acquisizione ecografica, rendering 3D, calcoli di misura, archiviazione immagini, con e senza rete, simulando condizioni limite. Vanno esercitati anche scenari di errore (per verificare che il software passi in modalità sicura se c'è un malfunzionamento). La **FDA** richiede tipicamente, per i dispositivi con software, la presentazione di una documentazione di *"Software Level of Concern"* e prove di validazione del software nella submission (linee guida FDA *"Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices"*). Quindi un output pre-clinico importante è un **Software Verification and Validation Report**, con traccia fra requisiti software e risultati di test. Inoltre, vanno considerate le **prestazioni algoritmiche**: nel caso di un imaging 3D, potrebbe essere opportuno confrontare l'accuratezza di misure o qualità d'immagine con sistemi di riferimento (ad esempio comparare volumi calcolati con quelli di un dispositivo già in commercio). Non va trascurata la **sicurezza informatica (cybersecurity)** se l'ecografo si connette a reti ospedaliere: best practice internazionali (es. linee guida FDA 2018 su cybersecurity) suggeriscono di eseguire **test di penetrazione** o almeno una valutazione di vulnerabilità del software e di implementare controlli (cifatura, gestione credenziali) prima della sperimentazione clinica [greenlight.guru](http://greenlight.guru). In sintesi, tutta la parte software deve essere **validata accuratamente**: ciò include test funzionali approfonditi, verifica delle mitigazioni per i rischi software (p.es. allarmi se c'è malfunzionamento), test delle **interfacce utente** (vedi usabilità) e considerazioni di affidabilità (recovery dopo crash, etc.).
- Usabilità e fattori umani (IEC 62366-1)** – Anche se il quesito non la cita esplicitamente, la **ingegneria dell'usabilità** è oggi parte integrante delle verifiche pre-cliniche, soprattutto per dispositivi a interazione diretta con l'utente come un ecografo (che ha operatori clinici come utilizzatori). La IEC 62366-1 e le linee guida FDA in materia richiedono di aver identificato i **requisiti di usabilità** e i possibili errori d'uso e di averli mitigati. In pratica, nella fase pre-clinica è opportuno condurre **test di usabilità** sul prototipo finale (o simulatore) con utenti rappresentativi (es. ecografisti, cardiologi) in scenari d'uso simulati. Questi test – spesso chiamati **valutazione di usabilità formativa e sommativa** – verificano che l'interfaccia utente, i controlli e le istruzioni d'uso permettano un uso sicuro ed efficace. Ad esempio, si valuta se l'operatore riesce facilmente a capire come avviare la scansione 3D, se i feedback sullo schermo (inclusi TI/MI) sono compresi, se errori d'uso plausibili (come selezionare il preset sbagliato) possono portare a rischi. Gli esiti di questi test possono evidenziare necessità di modifiche (es. etichettature più chiare, messaggi di avvertimento aggiuntivi). In termini regolatori, la UE considera i **requisiti di usabilità** parte dei GSPR (es. requisiti sulla progettazione ergonomica, Allegato I MDR) e la FDA spesso richiede un **Human Factors Engineering Report** in fase di 510(k) per dispositivi complessi. Dunque, includere nel piano

pre-clinico anche la verifica dell'usabilità è una best practice – infatti le linee guida per l'Investigator's Brochure UE suggeriscono di dettagliare anche i test di usabilità effettuati sul dispositivo [greenlight.guru](https://www.greenlight.guru).

- **Test di prestazione e affidabilità** – Oltre ai test di sicurezza normati, è importante condurre una serie di **prove di prestazione tecnica** per verificare che il dispositivo soddisfi tutti i requisiti funzionali dichiarati. Queste prove, spesso chiamate **bench testing** o test ingegneristici, possono includere:
  - *Prestazioni d'immagine*: ad esempio valutare la **risoluzione spaziale** del sistema (p.es. usando fantocci ecografici per misurare quanto piccoli dettagli riesce a distinguere in 2D/3D), la **precisione di misura** (verificando che calibri e volumi misurati dal software siano corretti confrontandoli con dimensioni note), la **qualità dell'immagine** (contrasto, rumore) magari confrontando immagini di Eco3D con quelle di un dispositivo già approvato. Per un ecografo 3D si può usare un phantom volumetrico noto e verificare che il volume calcolato abbia l'errore accettabile.
  - *Affidabilità e stress test*: accendere il dispositivo per lunghe durate (p.es. 8 ore continue) per vedere se surriscalda o se c'è degrado di prestazioni, eseguire cicli ripetuti di attacco/stacca delle sonde per testare la robustezza dei connettori, simulare **condizioni ambientali estreme** (range di temperatura e umidità di esercizio, vibrazioni da trasporto secondo standard ISTA o IEC 60068) per assicurare che il prototipo regga le condizioni di immagazzinamento e trasporto senza danni.
  - *Test meccanici addizionali*: se il dispositivo ha parti mobili o articolazioni, fare prove di durata (p.es. far muovere un braccio meccanico migliaia di volte per verificare usura), oppure test di **shock meccanico** oltre al drop test formale, per valutare margini di sicurezza.
  - *Validazione di pulizia/sterilizzazione (reprocessing)*: se le sonde sono riutilizzabili e vanno pulite o disinfettate tra un paziente e l'altro, è necessario aver validato le **istruzioni di ricondizionamento** (ISO 17664). Ad esempio, testare che i metodi di pulizia proposti (detersione, disinfezione a basso livello o sterilizzazione a gas/liquido se prevista) siano efficaci nel ridurre la biocarica e non danneggino il dispositivo. Questo può richiedere test microbiologici (es. *simulated use* con inoculo di contaminanti e poi pulizia).
  - *Interoperabilità e conformità agli standard digitali*: se Eco3D esporta immagini in formato DICOM o comunica in rete (HL7, ecc.), verificare che l'implementazione di questi standard funzioni correttamente con i sistemi ospedalieri. Ad esempio, testare l'invio delle immagini al PACS via DICOM e la lettura corretta dei metadati.
  - *Altre normative specifiche*: in base alle caratteristiche, potrebbero applicarsi ulteriori test. Se il dispositivo incorpora moduli wireless (Bluetooth, Wi-Fi), vanno eseguiti test secondo normative radio (es. direttiva RED in Europa, FCC Part 15 negli USA). Se alimentato a batteria interna, test di sicurezza della batteria (UN 38.3 per trasporto aereo, IEC 62133 per batterie ricaricabili) sono opportuni. Tutto ciò andrebbe considerato nel piano di test pre-clinico.

In sintesi, la fase pre-clinica richiede un insieme completo di **verifiche multi-disciplinari**, dalle prove elettriche/meccaniche formali ai test di prestazione sul campo. **Tabella riepilogativa dei test principali per Eco3D:**

- *IEC 60601-1*: sicurezza elettrica (isolamenti, dispersioni) e meccanica (robustezza, stabilità, calore) [cetecomadvanced.com](https://www.cetecomadvanced.com).
- *IEC 60601-1-2*: compatibilità elettromagnetica (emissioni e immunità) [cetecomadvanced.com](https://www.cetecomadvanced.com).
- *IEC 60601-2-37*: sicurezza ultrasuoni (limiti output acustico, TI, MI, temperatura trasduttori, funzionalità essenziali) [tuvsud.com](https://www.tuvsud.com/tuvsud.com).
- *ISO 10993*: biocompatibilità (citotossicità, irritazione, sensibilizzazione, ecc., ~5-8 settimane per risultati) [biomerics.com](https://www.biomerics.com).
- *Software (IEC 62304)*: verifica/validazione funzioni software, incluso cybersecurity [greenlight.guru](https://www.greenlight.guru).
- *Usabilità (IEC 62366)*: test di usabilità/human factors con operatori rappresentativi [greenlight.guru](https://www.greenlight.guru).
- *Prestazioni e altro*: risoluzione e accuratezza imaging, affidabilità (stress test, drop test interno), validazione pulizia, interoperabilità (DICOM), radiofrequenza (se applicabile), ecc. [siglabiomedical.com](https://www.siglabiomedical.com).

Queste attività forniscono **evidenze oggettive** che il design soddisfa tutti i requisiti tecnici e normativi prima di procedere con la sperimentazione clinica. Ogni test deve preferibilmente concludersi con un *pass/fail* rispetto a criteri di accettabilità pre-definiti (derivati dai requisiti di progettazione e dagli standard) e, se necessario, portare a azioni correttive sul prototipo. Nel prossimo paragrafo vedremo *chi* effettua concretamente tali prove e come una startup può organizzarsi con risorse limitate.

## 2. Esecuzione dei test: laboratori accreditati, risorse interne e strategie per startup

Molte delle prove elencate richiedono attrezzature e competenze specialistiche; pertanto, in genere vengono condotte in collaborazione con **laboratori di prova accreditati**. Tuttavia, per una startup con budget limitati è fondamentale pianificare con attenzione quali test svolgere internamente (pre-compliance) e quali esternalizzare, massimizzando le risorse disponibili senza compromettere la qualità dei risultati. Ecco una panoramica:

- **Laboratori accreditati (terze parti):** Per test normativi critici – in particolare quelli relativi a norme IEC come 60601 – i produttori si rivolgono comunemente a laboratori certificati (es. laboratori approvati dallo schema CB o *Nationally Recognized Testing Laboratories* – NRTL – per gli USA) [greenlightguru](https://www.greenlightguru.com). Tali enti dispongono di apparecchiature tarate e personale esperto che esegue i test secondo gli standard di riferimento, rilasciando poi **rapporti ufficiali** riconosciuti dagli enti regolatori. Ad esempio, test di sicurezza elettrica 60601-1 e compatibilità EMC spesso vengono affidati a laboratori come TÜV, Intertek, UL, DEKRA, etc., che garantiscono la conformità alle procedure di prova internazionali. Analogamente, i test di biocompatibilità vengono tipicamente eseguiti da laboratori specializzati (NAMSA, Nelson Labs, oppure università con reparto tossicologico) che operano secondo ISO 10993 e spesso in regime GLP. Sebbene *in teoria* il produttore possa eseguire in-house alcuni test e fornire i risultati nel dossier, in pratica gli organismi notificati e la FDA **attribuiscono maggiore credibilità a rapporti di laboratori indipendenti accreditati ISO 17025**. Pertanto, una startup dovrebbe mettere a budget l'outsourcing di quei test che richiedono strumentazioni sofisticate (camera EMC, analizzatori di sicurezza, idrofoni calibrati per misure acustiche, camere ambientali, ecc.) o competenze non presenti in azienda.
- **Test eseguibili in-house e pre-compliance:** Diverse verifiche possono però essere iniziate internamente in modalità “pre-compliance”, allo scopo di individuare problemi prima di affrontare i costi dei test formali. **Molti laboratori offrono servizi di pre-testing a costo ridotto**, con meno formalità documentali, proprio per aiutare i produttori a prepararsi [greenlightguru](https://www.greenlightguru.com). Ad esempio, è prassi di startup effettuare una **pre-verifica EMC** con strumentazione portatile o in piccole camere a noleggio: si può usare un analizzatore di spettro con antenne per controllare se il dispositivo sfiora i limiti di emissione, oppure generare in-house ESD e verificare la resilienza dell'elettronica. Queste prove preliminari, sebbene non certificate, permettono di correggere il design (schermature, filtri EMI, messa a terra) prima del test ufficiale. Similmente, per la sicurezza elettrica, alcune aziende acquistano un tester di sicurezza base (per misurare correnti di dispersione, resistenza di terra) e replicano in laboratorio interno le prove principali di 60601-1. Per i **drop test** o altri test meccanici, è spesso possibile allestire un setup interno: far cadere il dispositivo su una tavola in legno da 1 metro in varie orientazioni e controllare i danni, ripetendo finché il design non regge [creanova.com](https://www.creanova.com). Come sottolinea Creanova, eseguire questi test meccanici **in-house** durante lo sviluppo consente di risolvere in anticipo debolezze progettuali, riducendo costi e ritardi, dato che il test formale in laboratorio esterno è costoso e con lunghe attese [creanova.com](https://www.creanova.com). Un ingegnere esperto ripeterà internamente i test (in modo semplificato ma rappresentativo) sino a essere confidente che il prototipo **passerà al primo colpo** quelli ufficiali [creanova.com](https://www.creanova.com).
- **Approccio “ibrido” per startup:** Una startup tipicamente adotterà un mix delle due strategie. È consigliabile **esternalizzare i test normativi fondamentali** (60601, 10993, ecc.) per ottenere rapporti accreditati da includere nel fascicolo tecnico. Questi test vanno programmati con anticipo, scegliendo laboratori con esperienza sul tipo di dispositivo. Ad esempio, per Eco3D si può selezionare un laboratorio che possa eseguire in un'unica commessa sia la 60601-1 generale che la particolare 60601-2-37 (non tutti i lab hanno idrofoni per misure acustiche, bisogna verificarlo). In parallelo, **molto lavoro può essere svolto internamente**: redigere i protocolli di test, effettuare prove di sviluppo e *debug* sul prototipo, iterare il design hardware/software in base ai

risultati pre-test. **Coinvolgere università o centri di ricerca** può essere una risorsa preziosa: ad esempio, un dipartimento di ingegneria biomedica potrebbe avere una camera anecoica o apparecchiature per misure ultrasoniche e offrire supporto a costi ridotti (magari in cambio di collaborazione scientifica). Anche programmi governativi o incubatori medtech talvolta mettono a disposizione voucher o laboratori agevolati per test di start-up.

- **Qualificare fornitori e componenti per semplificare i test:** Un'importante strategia di riduzione sforzi è utilizzare, ove possibile, **componenti già certificati**. Ad esempio, se Eco3D usa un alimentatore esterno, sceglierne uno **già marcato IEC 60601-1** può eliminare o ridurre le prove di sicurezza sull'alimentazione (il laboratorio accetterà che la parte è pre-certificata, testando solo l'integrazione). Lo stesso vale per moduli wireless (preferire moduli con certificazioni FCC/RED), materiali biocompatibili (usare plastiche medicali già testate secondo USP Class VI/ISO 10993) e software SOUP con pedigree noto. Questo non esime dal testare il sistema completo, ma **riduce il rischio di non conformità** e la necessità di test aggiuntivi su quei sottosistemi.
- **Risorse limitate: priorità e pianificazione** – In uno scenario di budget ristretto, la startup dovrà dare priorità assoluta ai test **che impattano la sicurezza del paziente** e che sono esplicitamente richiesti dalle normative per autorizzare uno studio clinico. Ad esempio, per iniziare uno studio clinico in UE su un dispositivo non marcato CE, bisogna fornire al Comitato Etico evidenza che il dispositivo è stato testato per sicurezza elettrica, meccanica, EMC e biocompatibilità (almeno base) [greenlight.guru](http://greenlight.guru). Quindi questi non sono rinviabili. Al contrario, alcuni test secondari (es. prove ambientali estreme, test di conformità DICOM) potrebbero essere posticipati se non strettamente necessari alla sicurezza nel contesto dello studio (pur restando da fare prima della commercializzazione). L'importante è **documentare razionalmente ogni scelta**: se un test normativo non è ancora stato eseguito prima dello studio clinico, occorre motivare come si mitiga il rischio nel frattempo (ad es., se la stampante integrata non è ancora certificata EMC, si può disabilitarla durante lo studio per evitare rischi di interferenze). In generale, **la comunicazione con gli enti regolatori è chiave**: un Organismo Notificato o la FDA potrebbero accettare approcci graduali se ben giustificati da un'analisi dei rischi.
- **Professionalità e tracciabilità:** Che i test siano interni o esterni, una startup deve **trattare seriamente la qualità dei dati**. Ciò significa calibrare gli strumenti interni (anche solo un multimetro per test di terra deve avere certificato di taratura), seguire protocolli scritti e registrare i risultati e le osservazioni accuratamente. Se un test viene fatto internamente e poi usato per dichiarare conformità, il livello di documentazione dev'essere paragonabile a quello di un laboratorio (inclusa firma di chi ha condotto, condizioni di prova, etc.). In molti casi, il *ruolo del produttore* è di condurre test interni come **verifiche progettuali** e poi ingaggiare i lab esterni per una **conferma indipendente finale**. Ad esempio, si può testare internamente la tenuta dielettrica su 5 prototipi in fase di sviluppo, correggere eventuali problemi di isolamento, e infine mandare il prodotto finale al laboratorio che effettuerà lo stesso test per il rapporto ufficiale.

In conclusione, **chi esegue i test pre-clinici?**: *tipicamente una combinazione di risorse*. **Laboratori accreditati** eseguono le prove di conformità formali e forniscono rapporti riconosciuti (imprescindibili per alcune normative). **Il produttore e il suo team interno** svolgono test preliminari e di sviluppo, preparano campioni e documentazione, e implementano le correzioni di design necessarie in base ai risultati. **Università o consulenti** possono integrare competenze specialistiche mancanti. Una startup può – e deve – sfruttare il proprio **vantaggio di agilità**: testare rapidamente e spesso internamente durante lo sviluppo per poi presentarsi ai test finali preparata. Come osserva un esperto, *“molti laboratori di prova offrono pre-testing a costo minore... Questo può salvarvi da modifiche progettuali molto costose in ritardo e slittamenti dei tempi”* [greenlight.guru](http://greenlight.guru). Allo stesso modo, *“eseguire verifiche di base in laboratorio interno consente di identificare problemi e trovare soluzioni mentre si è ancora in fase di prototipo, evitando ritardi e costi elevati dovuti a test di terza parte falliti”* [creanova.com](http://creanova.com).

### 3. Documenti e report richiesti in fase pre-clinica

Parallelamente all'esecuzione dei test, la fase pre-clinica prevede la produzione di una serie di **documenti tecnici e report** che costituiranno il **fascicolo di progettazione** del dispositivo. Questi documenti sono richiesti sia dalla MDR

2017/745 (Allegati II e XIII) sia dal QSR FDA (21 CFR 820.30) e dalle norme ISO 13485/14971. Di seguito elenchiamo i principali deliverable documentali e il loro contenuto:

- **Piano di Verifica e Validazione (V&V Plan)** – All'inizio della fase di verifiche, il team dovrebbe redigere un piano che elenca **tutte le attività di verifica** (dimostrazione di conformità ai requisiti tecnici) e **validazione** (dimostrazione che il dispositivo soddisfa l'intento clinico e le esigenze degli utenti) previste. Questo piano include l'identificazione di tutti i test da eseguire (mappati ai requisiti corrispondenti), le responsabilità (chi esegue cosa, es. lab esterno X per EMC, team interno per test di usabilità), le tempistiche e i criteri di accettazione. Un buon V&V Plan funge da tabella di marcia: ad esempio, elenca i casi di test per ogni requisito di design e indica se sarà verificato tramite ispezione, analisi, test di laboratorio o revisione. Nella documentazione ISO 13485, questo spesso fa parte del **Design and Development Plan** (pianificazione della progettazione) e può includere un **Design Traceability Matrix** iniziale (matrice di tracciabilità requisiti-test).
- **Specifiche di progettazione / Technical Requirements Document (TRD)** – Si tratta del documento (o set di documenti) che definisce tutti i **requisiti di design** del dispositivo. Può includere i *Design Inputs* formali: requisiti funzionali (es. "il sistema deve acquisire immagini 3D con profondità di 15 cm"), requisiti di prestazione (risoluzione, accuratezza), requisiti regolatori (conformità a IEC 60601, ecc.), requisiti di usabilità, requisiti di sicurezza, ecc. Questo documento è cruciale perché tutte le verifiche vengono condotte per **dimostrare che ogni requisito è stato soddisfatto**. In pratica, il TRD fornisce la base per i protocolli di test. Spesso si suddivide in Specifiche del Sistema, Specifiche del Sub-sistema (es. specifiche software dettagliate, specifiche hardware elettronica, specifiche meccaniche). In ottica FDA, questi equivalgono ai "design inputs" che vanno conservati nel DHF [greenlight.guru](https://www.fda.gov/oc/ohrt/greenlightguru). Il TRD può includere anche le **specifiche tecniche dettagliate** (diagrammi circuitali, disegni CAD, elenco materiali) che poi confluiranno nel Device Master Record.
- **Protocollo di test e Report di test per ciascuna verifica** – Per ogni prova significativa (che sia condotta internamente o esternamente) devono esistere un **Protocollo** e un **Report**. Il *Protocollo di test* descrive l'obiettivo della prova, i requisiti verificati, la strumentazione usata, le condizioni di test, i passi da eseguire e i criteri di accettazione (pass/fail). Ad esempio, ci sarà un protocollo per "Test di perdita a terra secondo IEC 60601-1 Cl.8.x", uno per "Test di citotossicità ISO 10993-5", uno per "Verifica della risoluzione spaziale 3D". Questi protocolli vanno approvati prima dell'esecuzione (idealmente). **Dopo l'esecuzione**, i risultati vengono documentati in un *Report di test*: esso riporta quando e da chi è stato svolto il test, i risultati misurati, eventuali deviazioni, fotografie, e dichiara l'esito (superato/fallito). Per i test affidati a laboratori esterni, il **rapporto del laboratorio** stesso funge da test report ufficiale. Nel fascicolo tecnico MDR è prassi includere **sommari dei test pre-clinici in formato tabellare** che referenziano tutti i report disponibili [health.ec.europa.eu](https://health.ec.europa.eu). Ad esempio, una tabella che elenca: "Test – Standard di riferimento – Campione testato – Risultato – Rapporto n. XYZ". Questo facilita al valutatore (Organismo Notificato o FDA reviewer) la verifica che ogni requisito normativo sia stato coperto [health.ec.europa.eu](https://health.ec.europa.eu). In MDR Allegato II sezione 6 si richiede infatti l' "**Valutazione dei dati e dei risultati di test preclinici**", dove vanno discussi i risultati di tutte le verifiche. Dunque, assicurarsi di raccogliere e archiviare bene tutti i protocolli e i report è fondamentale.
- **Report di Verifica di Progettazione** – Al termine delle varie prove, si prepara un report globale di **Design Verification** che attesta che *le uscite di progettazione soddisfano le specifiche di ingresso*. In pratica, questo documento riassume tutte le verifiche effettuate (richiamando i singoli test report) e traccia ogni requisito di design con il relativo esito di verifica. Ad esempio: "Requisito 3.2.1: Accuratezza di misura  $\pm 5\%$  – Verificato tramite test XYZ – Risultato:  $\pm 3\%$  (PASS)". Questo report fornisce l'evidenza formale, richiesta sia da ISO 13485 che da FDA, che *"il design è stato sviluppato in accordo al piano e ai requisiti approvati"* [greenlight.guru](https://www.fda.gov/oc/ohrt/greenlightguru). Se qualche requisito non è soddisfatto, il report di verifica dovrebbe indicare le azioni intraprese (deroghe, modifiche di progetto, ecc.). Nella terminologia FDA, il complesso di protocolli e report di verifica costituisce parte essenziale del **Design History File (DHF)** e deve dimostrare la conformità alle design inputs [greenlight.guru](https://www.fda.gov/oc/ohrt/greenlightguru).
- **Report di Validazione di Progettazione** – Oltre alla verifica (che è di solito attività di laboratorio su specifiche tecniche), occorre documentare la **validazione**. La *Design Validation* consiste nel dimostrare che **il dispositivo, nelle condizioni d'uso reali, soddisfa le necessità cliniche ed è conforme all'uso previsto**. Questo spesso coinvolge test con utilizzatori finali su dispositivi in configurazione finale. Nel caso di Eco3D, la validazione

potrebbe includere: un test con medici per confermare che l'imaging 3D prodotto consente di ottenere le informazioni diagnostiche attese, un confronto qualitativo delle immagini con quelle di un sistema tradizionale per confermare almeno equivalenza, prove di usabilità summative in ambiente simulato clinico per confermare che non avvengano errori d'uso critici, ecc. I risultati di queste attività vanno riportati nel **Design Validation Report**, che in ambito MDR confluirà anche nella **valutazione clinica** (se basata su dati pre-clinici/letteratura). Se viene effettuato uno studio clinico sul prototipo (es. su volontari sani o modelli), potrebbe anch'esso far parte della validazione. Tuttavia, nel nostro contesto pre-clinico assumiamo che la validazione completa sul campo verrà fatta tramite lo studio clinico imminente – in tal caso, prima di avviare lo studio, si redige un **Clinical Investigation Plan** e si fornisce una **Justification of Expected Clinical Benefit** basata su tutti i dati pre-clinici raccolti.

- **Fascicolo di Gestione del Rischio (Risk Management File)** – La ISO 14971 impone di istituire e mantenere un file che raccolga *tutte* le attività di gestione del rischio relative al dispositivo. Durante la fase pre-clinica questo file dev'essere *completo e aggiornato*. Esso comprende: il **Piano di Gestione del Rischio** (stabilisce il processo, i criteri di accettabilità del rischio, ecc.), la **Analisi dei rischi** (identificazione di pericoli, situazioni pericolose, stima dei rischi iniziali), la **Valutazione** (stima dei livelli di rischio rispetto ai criteri), le **Misure di controllo del rischio** implementate (progettuali, protezioni complementari, informazioni per la sicurezza) e la **Verifica dell'efficacia dei controlli**. Quest'ultima parte lega strettamente il Risk Management alla fase di test pre-clinica: per ogni mitigazione adottata deve esserci evidenza che riduce effettivamente il rischio, spesso proprio attraverso test. Esempio: rischio di scossa elettrica mitigato da doppio isolamento – verificato dal test dielettrico 60601 (report XYZ); rischio di errore diagnostico mitigato da software di calibrazione – verificato da test di accuratezza imaging; rischio di ustione da sonda caldo mitigato da limite di potenza – verificato da test di temperatura sonda. Queste corrispondenze andranno documentate nel file rischi (spesso sotto forma di **tabella Hazard-Risk Controls-Verification**). A fine verifica, si redige anche un **Risk Management Report** che riepiloga il residuo di rischio e la **analisi beneficio/rischio**. Il fascicolo rischi è esplicitamente richiesto dalla MDR come parte della documentazione tecnica [blog.johner-institute.com](http://blog.johner-institute.com). Inoltre, servirà a predisporre le informazioni di sicurezza e il piano di sorveglianza post-market. In ambito pre-clinico, il file rischi è fondamentale anche per ottenere approvazione etica: nell'Investigator's Brochure destinata allo studio clinico, va incluso un **sommario del profilo di rischio noto e previsto del dispositivo** [greenlight.guru](http://greenlight.guru). Perciò, un deliverable della fase pre-clinica è proprio avere un **Risk Management File completo**, che dimostri come i rischi sono stati ridotti il più possibile e come i test effettuati supportano questa conclusione [greenlight.guru](http://greenlight.guru).
- **Device Master Record (DMR)** – Con l'avvicinarsi della fase clinica (e poi produttiva), la startup deve iniziare a cristallizzare tutta la documentazione tecnica di produzione nel **Device Master Record** (termine FDA per indicare l'insieme delle specifiche finali di prodotto e processo). Nel DMR confluiscono: disegni esecutivi, schema elettrico definitivo, distinte componenti (BOM), procedure di assemblaggio, procedure di collaudo in produzione, specifiche di taratura, software in versione finale, etichette e istruzioni d'uso approvate, ecc. Durante la fase pre-clinica, alcune parti del DMR potrebbero essere ancora in evoluzione, ma è importante **iniziare a compilarlo** man mano che il prototipo si consolida. Ad esempio, dopo aver superato i test ambientali potremo finalizzare la procedura di assemblaggio includendo guarnizioni per IP specifiche; dopo la verifica EMC definiremo lo schema definitivo di messa a terra e lo documenteremo. La MDR richiede che la documentazione tecnica includa anche informazioni sui processi di produzione e controllo [blog.johner-institute.com](http://blog.johner-institute.com), quindi un DMR ben curato sarà utile sia internamente (per riprodurre e mantenere configurazione del dispositivo testato) sia verso l'ente notificato. All'atto pratico, il DMR per una startup in pre-commercializzazione può essere meno formale che in produzione, ma conviene predisporre almeno una **lista di configurazione** del prototipo finale (versione hardware, versione software, elenco materiali), le **procedure di collaudo e accettazione** del prodotto finito (che saranno eseguite sui dispositivi fabbricati per lo studio clinico, per assicurarsi che ognuno sia conforme e sicuro) e le **specifiche di taratura degli strumenti** necessari.
- **Clinical Investigation Plan (CIP) e Investigator's Brochure (IB)** – Sebbene non siano *test pre-clinici* in senso stretto, verso la fine della fase pre-clinica vanno preparati i documenti per avviare lo studio clinico. Il **Piano di Indagine Clinica (CIP)** descrive metodologia, obiettivi, criteri, ecc., e include una sezione sui **razionali pre-clinici**: qui confluiscono i dati di sicurezza e performance raccolti, per giustificare perché si ritiene sicuro provare il dispositivo sull'uomo. L'**Investigator's Brochure** è un documento richiesto da ISO 14155/MDR per dispositivi



sperimentali: esso fornisce ai ricercatori una panoramica del dispositivo, come usarlo, e soprattutto **riassume tutti i dati pre-clinici disponibili** (test di laboratorio, risultati di eventuali studi animali, valutazioni di usabilità) [greenlight.guru](https://greenlight.guru). È quindi un **compendio di gran parte dei documenti sopra descritti**, tradotti in una sintesi accessibile. Ad esempio, l'IB includerà: descrizione design e materiali (con riferimento alla biocompatibilità), sintesi dei test di sicurezza elettrica/EMC eseguiti, risultati di performance bench (magari in un table con "expected performance"), elenco dei rischi noti e mitigati, e la dichiarazione che il dispositivo soddisfa i requisiti essenziali applicabili in base ai test (General Safety and Performance Requirements Checklist) [greenlight.guru](https://greenlight.guru). Tutto ciò per supportare il *via libera* allo studio clinico da parte degli enti regolatori.

In sintesi, la fase pre-clinica produce un insieme robusto di **deliverable documentali** che servono da prova di conformità e base per le fasi successive. Riassumendo i principali documenti/report da preparare:

- *Design Inputs / TRD*: elenco requisiti tecnici.
- *Verification & Validation Plan*: piano delle prove da condurre.
- *Test Protocols & Reports*: per ciascun test pre-clinico (sicurezza, EMC, bio, software, ecc.) [health.ec.europa.eu](https://health.ec.europa.eu).
- *Design Verification Report*: dimostrazione formale che ogni requisito di design è soddisfatto [greenlight.guru](https://greenlight.guru).
- *Design Validation Report*: evidenze che il dispositivo soddisfa l'uso previsto (può includere test con utenti simulati, ecc.).
- *Risk Management File*: completo di analisi rischi, controlli, verifica controlli, rapporto finale [blog.johner-institute.com](https://blog.johner-institute.com).
- *Usability Engineering File*: (se applicabile) con analisi usabilità, scenari d'uso, risultati test di usabilità.
- *Technical Documentation/Technical File*: struttura completa secondo MDR Allegato II, che includerà tutti i documenti di cui sopra più disegni, etichette, IFU, ecc.
- *Device Master Record*: configurazione finale del dispositivo e processi di produzione/controllo.
- *Clinical Investigation Plan & Investigator's Brochure*: documenti per la sperimentazione clinica, contenenti i dati pre-clinici riassuntivi [greenlight.guru](https://greenlight.guru).

Questa documentazione non solo è necessaria per la conformità regolatoria, ma funge anche da *strumento di gestione interna*: ad esempio la **matrice di tracciabilità requisiti-test** consente al team di tenere sotto controllo lo stato di soddisfacimento di ogni requisito (utile in fase di revisione progettuale). Inoltre, predisporre fin d'ora questi file faciliterà enormemente la preparazione del **dossier 510(k) o del fascicolo CE** quando si punterà alla commercializzazione.

## 4. Tempistiche, costi tipici dei test pre-clinici e modi per ridurre i costi

Pianificare adeguatamente tempi e costi dei test pre-clinici è cruciale soprattutto per le startup, che operano con risorse limitate. In questa sezione forniamo stime aggiornate (anni 2024–2025) sulle tempistiche e sui costi indicativi delle varie categorie di test, sia in UE che USA (ove applicabile), seguite da suggerimenti per ottimizzare il budget senza compromettere la conformità. Si tenga presente che costi e durate reali possono variare in base alla complessità specifica del dispositivo, al numero di campioni da testare e alle tariffe dei fornitori scelti.

### Tempistiche e costi per categoria di test principali:

- **Sicurezza elettrica e meccanica (IEC 60601-1)**: I test di certificazione secondo IEC 60601-1 sono notoriamente tra i più costosi e lunghi. Per un dispositivo di Classe II relativamente "semplice" (non eccessivamente complesso), il costo tipico per un laboratorio accreditato di terza parte può variare indicativamente **tra 10.000 e 20.000 USD** [theauditoronline.com](https://theauditoronline.com) (circa €9k–18k), includendo la stesura del report CB. Fonti del settore indicano che con le nuove edizioni della norma i costi possono anche raddoppiare rispetto al passato, specie se il prodotto è innovativo e richiede test addizionali [theauditoronline.com](https://theauditoronline.com). La **tempistica** per completare la campagna di test 60601-1 (se tutto va bene) è tipicamente di **6–12 settimane** [greenlight.guru](https://greenlight.guru): bisogna prenotare il laboratorio (spesso qualche settimana d'attesa), eseguire fisicamente i test in 1-2 settimane, e tenere conto di eventuali *non-*

conformità che richiederanno modifiche e ripetizioni. Un lab suggerisce di includere sempre almeno 2-4 settimane di margine nel piano, perché è raro che non emergano domande o piccole non-conformità da risolvere [greenlight.guru](https://greenlight.guru). Se il dispositivo ha molti *applicative part* differenti o utilizza accessori vari, il costo può aumentare (ogni configurazione aggiuntiva da testare è tempo extra). Alcuni laboratori offrono pacchetti combinati 60601-1 + 60601-1-2 + reporting CB, il che può essere conveniente.

- **Compatibilità Elettromagnetica (IEC 60601-1-2):** Spesso viene preventivata separatamente dalla 60601-1 di base. Il costo per una campagna completa di test EMC (emissioni condotte/radiate, immunità ESD, Burst, Surge, RF irradiata, campi magnetici, cadute di tensione, ecc.) per un dispositivo medio può aggirarsi su **\$5.000-10.000**. Alcuni laboratori specializzati low-cost propongono pacchetti base intorno a **\$3.800** per un test EMC completo (tempi di consegna ~5 settimane) [jjrlab.com](https://jjrlab.com), mentre altri più blasonati partono da **\$6.999** [sunfiretesting.com](https://sunfiretesting.com). In Europa, i costi sono simili in euro (es. ~€5k), a seconda anche del numero di porte e cavi da testare. La **durata** dei test EMC è relativamente breve – l'esecuzione può richiedere pochi giorni – ma la coda di prenotazione del laboratorio e la preparazione possono portare il totale a **3-5 settimane**. È buona norma includere nel costo una eventuale giornata aggiuntiva di **re-test** qualora il dispositivo fallisse qualche prova (ad esempio, se supera un limite di emissioni, dopo correzioni bisogna ripetere quel test). A volte conviene assistere di persona al test EMC presso il lab, così da poter applicare piccole mitigazioni sul momento (filtri, schermature) per vedere se si rientra nei limiti, riducendo necessità di ripetere in altra sessione.
- **Sicurezza ultrasonica (IEC 60601-2-37):** Non tutti i lab 60601 sono attrezzati per i test specifici sugli ultrasuoni. Potrebbe essere necessario rivolgersi a un centro specializzato (es. laboratori con idrofoni e fantocci doppler). I costi includono misure di output acustico, verifica TI/MI su tutte le modalità, test di riscaldamento sonda. Indicativamente, per un sistema con 1-2 trasduttori, il costo potrebbe essere **€5.000-8.000** per ottenere tutte le misure e la documentazione necessaria (in parte compreso nel pacchetto se il lab principale offre anche questo test). La **tempistica** può aggiungere 2-4 settimane al programma, perché le misure acustiche e l'analisi dei dati richiedono tempo. Ad esempio, bisogna eseguire scansioni con idrofono su una griglia per rilevare i picchi di pressione e calcolare MI, ciò su ogni trasduttore e modalità – un lavoro di diversi giorni. Spesso i laboratori forniscono anche i dati per compilare la tabella di etichettatura degli output acustici (richiesta nel manuale). Se il proprio lab 60601 non fa queste misure, bisogna mandare il trasduttore a un istituto (es. NPL in UK, CNR INM in Italia, PTB in Germania) – aumentare i tempi. Consiglio: pianificare i test acustici **dopo** che il software di calcolo TI/MI è finalizzato, così si possono confrontare i valori misurati con quelli mostrati a display.
- **Biocompatibilità (ISO 10993):** I costi dei test biologici variano in base al numero e tipo di prove necessarie. Per Eco3D (contatto cutaneo o mucoso temporaneo) i test minimi sarebbero citotossicità, irritazione, sensibilizzazione. I listini recenti indicano costi indicativi di circa **€1.000-1.500 per test di irritazione** (es. metodo ISO 10993-23 in vitro) [measurlabs.com](https://measurlabs.com), **€5.000+ per un test di sensibilizzazione su animali** (ad esempio Guinea Pig Maximization Test) [measurlabs.com](https://measurlabs.com) e poche centinaia di euro per la citotossicità. In totale, un pacchetto base di biocompatibilità può costare **€6.000-10.000**. Se servono test aggiuntivi (es. tossicità sistemica acuta ~ €3-4k, pirogenicità €2k, o genotossicità ~ €2.500), il budget sale proporzionalmente. Un'altra voce di costo è l'**analisi chimica (ISO 10993-18)**: condurre un test di estrazione e screening chimico dei materiali può costare tra €5k e €15k a seconda della complessità, ma talvolta può sostituire/limitare i test biologici in vivo se i composti rilevati sono sicuri. Le **tempistiche** dei test biocompatibilità sono spesso *il fattore limitante*: come detto prima, citotossicità richiede pochi giorni, ma il test di irritazione in vivo tradizionale dura ~2 settimane (più preparazione) e la sensibilizzazione su cavie richiede ~6-8 settimane per completare induzione e challenge. In totale, un ciclo completo di biocompatibilità può richiedere **8-10 settimane** per avere tutti i report [ebi.bio](https://ebi.bio). Alcune aziende parallelizzano le prove (es. avviano citotossicità e irritazione insieme), ma altre vanno in sequenza per risparmiare campioni. È fondamentale prenotare in anticipo i test presso i lab (che spesso hanno code di qualche settimana).
- **Validazione software:** Mettiamo in evidenza che questo non comporta costi "esterni" se fatto dal team interno, ma **richiede tempo di sviluppo e test**. Occorre stimare le risorse (uomo-giorno) necessarie per scrivere test di unità, condurre test di sistema, documentare i risultati. In generale, si consiglia di allocare almeno **20-30% del tempo di progetto software** alla fase di verifica e validazione. Se la startup non ha competenze di quality

assurance software, potrebbe contrattare un consulente o servizi esterni per eseguire, ad esempio, un **code audit** o test statico del software: ciò potrebbe costare qualche migliaio di euro, ma spesso può essere evitato con internal review. La FDA non richiede di coinvolgere enti terzi, ma si aspetta di vedere evidenza solida di test (ad es. risultati di test di stress, test delle funzioni di allarme, ecc. inclusi nel submission). Dunque i costi sono perlopiù interni (stipendi del personale di test). **Tempistica:** la validazione finale software di solito coincide con la fine della fase di sviluppo – conviene iniziare presto a testare moduli critici, ma pianificare un **blocco di 2-4 settimane** di test intensivi integrati (simulando workflow clinici) sul prototipo finale prima della congelazione design.

- **Usabilità/human factors:** Anche qui, se fatto internamente, il costo è legato al tempo e a eventuali compensi per partecipanti. Per una **valutazione sommativa** formale, potrebbero servire 10-15 operatori (radiologi, ecografisti) che eseguono compiti predefiniti col dispositivo. Se i professionisti partecipano volontariamente non c'è costo, altrimenti un gettone per ringraziarli (es. 100€ cad) va considerato (~€1.500). Qualche startup si affida a società di **user testing** specializzate, che organizzano il test, reclutano personale e forniscono report: ciò può costare da €5k a €15k a seconda dell'estensione. **Tempistiche:** progettare il test, ottenere approvazione etica se necessaria (se gli utenti sono medici simulando su phantom normalmente non serve come studio clinico), esecuzione (un paio di settimane per completare tutti i partecipanti), analisi dei dati (1 settimana). In tutto **4-6 settimane** dovrebbero bastare, parallelizzabili con altre attività. Considerare questi tempi se la validazione d'uso è obbligatoria da consegnare.
- **Altre voci:** Ad esempio, i test ambientali (shock, vibrazione, termici) se necessari possono costare €2k-5k e durare 1-2 settimane. La **certificazione radio** (se c'è modulo wireless) implica test separati (FCC negli USA ~ \$5k per modulazione, direttiva RED UE ~ €3-4k per modulazione per test su range, 4 settimane circa). La **stampa e sterilizzazione di eventuali accessori sterili** richiede convalide (es. convalida sterilizzazione per sonde monouso – facilmente €10k+ e mesi di lavoro). Nel caso di Eco3D, assumiamo poche parti sterili (forse coperture usa e getta acquistate da terzi già marcate).

Di seguito una **tabella di stima** semplificata:

Categoria Test	Costo stimato (EU/US)	Tempistica stimata
Sicurezza elettrica (60601-1)	\$10k–20k ( ~€10k–18k) <a href="http://theauditoronline.com">theauditoronline.com</a>	8–12 settimane (test+rapporti) <a href="http://greenlight.guru">greenlight.guru</a>
EMC (60601-1-2)	\$4k–8k ( €4k–7k ) <a href="http://sunfiretesting.com">sunfiretesting.com</a>	3–5 settimane (incl. attesa)
Ultrasuoni (60601-2-37)	€5k–8k (se separato)	3–4 settimane (aggiuntive)
Biocompatibilità (10993 serie)	€6k–10k (pacchetto base) <a href="http://measurlabs.com">measurlabs.com</a>	6–10 settimane <a href="http://ebi.bio">ebi.bio</a>
Usabilità (62366)	€0–10k (interno vs esterno)	4–6 settimane
Validazione Software (62304)	– (costi interni di sviluppo)	2–4+ settimane (test finali)
Totale indicativo (Eco3D)	~ €30k–50k + risorse interne	~ 6–9 mesi pre-clinica

Le cifre sopra sono puramente indicative: dispositivi diversi possono discostarsi molto. Un punto chiave è che **il costo della non-qualità può superare il costo dei test stessi**: se un test fallisce a fine progetto, dover riprogettare e rifabbricare prototipi incide in ritardi e spese extra. Dunque investire in un buon pre-testing e in design robusto è un modo indiretto di risparmiare.

#### Suggerimenti per ridurre i costi senza compromettere la conformità:

- **Iniziare i test prima possibile e integrarli nel design:** Identificare i requisiti normativi come **input di progettazione** e *progettare per la conformità* può evitare costose sorprese[greenlight.guru](http://greenlight.guru). Ad esempio, rispettare fin da subito le distanze di isolamento IEC 60601-1 sul PCB eviterà di dover rifare schede in seguito. **“La conformità regolatoria dev’essere un input di progettazione”**, non un ostacolo posticcio[greenlight.guru](http://greenlight.guru). Questo approccio, oltre a velocizzare la certificazione, minimizza iterazioni extra.
- **Sfruttare i test interni e di pre-compliance:** Come già detto, eseguire quanti più test possibile internamente in fase di sviluppo consente di presentarsi ai test ufficiali ben preparati. Il costo di allestire un piccolo setup di test (es. comprare un simulatore ESD per €500, o un sensore di corrente di dispersione) è spesso inferiore al costo di

ripetere test formali. Inoltre, molti lab permettono di fare sessioni di **debug in loco**: ad esempio, pagando qualche ora di camera anecoica, il team può sperimentare soluzioni EMC sul prototipo prima del test formale. **Investire in formazione del team** su come eseguire test base può ripagarsi ampiamente.

- **Consolidare e negoziare i pacchetti di test:** Quando possibile, usare un unico laboratorio o pacchetto per più test può portare sconti. Ad esempio, affidare a un solo ente le prove 60601-1, -1-2 e -2-37 e biocompatibilità potrebbe essere difficile (perché pochi lab fanno tutto in-house), ma almeno 60601-1 e -1-2 spesso vengono offerte con prezzo forfettario. Chiedere preventivi dettagliati a più fornitori e negoziare. Alcuni Notified Body offrono servizi integrati di test e revisione tecnica: da valutare, anche se a volte sono costosi, possono ridurre tempi di iterazione tra test e certificazione.
- **Prioritizzare sicurezza vs performance:** Se il budget è stretto, dare precedenza ai test di **sicurezza (safety)** obbligatori per legge. Alcune prove di **prestazione** pura (non legate alla sicurezza) magari non sono immediatamente necessarie per iniziare uno studio clinico e possono essere effettuate un po' più avanti. Ad esempio, se l'obiettivo dello studio clinico è verificare l'efficacia diagnostica, alcuni test di performance comparativa con altri device potrebbero essere fatti come parte dello studio stesso, piuttosto che come test pre-clinico separato. Comunque, attenzione a non confondere: la *performance essenziale* (quella la cui mancanza può causare rischio) va testata prima, ma la *performance clinica* in senso di efficacia potrebbe essere soggetto dello studio clinico.
- **Utilizzare materiali e componenti "pre-testati":** Già menzionato, ma ribadiamo: scegliere componenti con documentazione di conformità riduce la necessità di test ad hoc. Se ad esempio la sonda è costruita con materiali già usati in dispositivi simili con evidenza di biocompatibilità in letteratura, si può predisporre una Biological Evaluation giustificando l'equivalenza e riducendo i test in vivo (che sono costosi). **Riutilizzare dati disponibili** (dalla letteratura, da standard) quando ammesso dalle norme è lecito e può far risparmiare: es. la ISO 10993 permette di evitare test di sensibilizzazione se si dimostra via letteratura che il materiale non contiene allergeni noti. Questo però va fatto con rigore e documentato in una valutazione biologica.
- **Collaborare con enti di ricerca:** In alcuni paesi, vi sono programmi pubblici o network (es. in EU, Digital Innovation Hubs, EIT Health, ecc.) che offrono supporto a startup medtech, anche in termini di accesso a laboratori. Informarsi su eventuali voucher per test di conformità o convenzioni. Talvolta anche i **distributori di strumenti di test** offrono sessioni demo gratuite: es. Keysight o Rohde&Schwarz organizzano workshop di pre-compliance EMC per startup dove permettono di testare il proprio dispositivo. Queste opportunità possono abbattere i costi di alcune verifiche preliminari.
- **Evitare l'urgenza:** Pianificare con anticipo i test evita costi extra di **servizi urgenti**. Molti laboratori applicano tariffe maggiorate per accelerare i tempi (es. +50% per report in 1 settimana). Meglio inserirsi nelle loro agende con giusto anticipo. Anche spedire i campioni con consegne normali vs espresso internazionale può risparmiare centinaia di euro.
- **Ridurre campioni testati:** Concordare col lab quanti campioni sono strettamente necessari. Per 60601-1 spesso basta 1 campione (che verrà un po' maltrattato durante i test); averne un secondo di backup è prudente ma non sempre testato formalmente. Per biocompatibilità, produrre giusto i campioni necessari (ricordandosi che test diversi richiedono campioni separati a volte). Minimizzare i prototipi ridondanti riduce costi di produzione e di test (ma assicurarsi di averne abbastanza se uno si danneggia durante i test!).
- **Lezioni apprese e design freeze consapevole:** In definitiva, **prevenire è meglio che curare**: dedicare tempo a *design review* approfondite con focus normativo prima di congelare il prototipo può far risparmiare migliaia di euro. Ad esempio, far revisionare il progetto da un consulente esperto di 60601 (costo qualche migliaio) potrebbe evidenziare da subito problemi (materiali infiammabili non a norma, distanze insufficienti, firmware che non gestisce allarmi) evitandone la scoperta al test di certificazione. Questo è un trade-off costo-beneficio che spesso vale la pena considerare.

In conclusione, i test pre-clinici rappresentano un investimento cospicuo, ma inevitabile, per una startup medica. Un budget ipotetico di **€40-50k** per tutti i test di un dispositivo Classe II complesso non è inverosimile. Tuttavia, con le strategie sopra – progettazione orientata alle norme, pre-testing interno, pacchetti integrati, uso di componenti

certificati, e un pizzico di creatività – è possibile **ridurre sia i costi diretti sia i costi indiretti (ritardi)**, assicurando al contempo di soddisfare tutti i requisiti di conformità. Come sottolineato in letteratura, *“avere attività di pre-compliance integrate nel piano di progetto assicura che il dispositivo sia conforme prima di cercare la certificazione ufficiale”* [com-power.com](http://com-power.com). In altre parole, ogni euro speso in prevenzione può risparmiarne molti in correzioni successive.

## 5. Raccomandazioni pratiche per il prototipo finale: progettare tenendo conto delle verifiche ed evitare errori comuni

Una fase pre-clinica di successo inizia già durante la **progettazione del prototipo**. In questo paragrafo forniamo consigli pratici su come costruire e preparare il **prototipo finale** (design freeze) in modo da facilitare le verifiche pre-cliniche ed evitare errori frequenti che possono causare bocciature ai test o ritardi. Si tratta di lezioni apprese dall'esperienza su cosa fare (e non fare) prima di entrare in laboratorio.

*Esempio di **drop test** condotto su un dispositivo portatile. Progettare il prototipo tenendo conto di test come questo consente di apportare rinforzi strutturali prima della fase di certificazione, risparmiando tempo e costi.*

- **Integrare i requisiti normativi nel design sin dall'inizio:** Come ribadito, le norme tecniche non vanno considerate dopo aver fatto il prototipo, bensì vanno **usate come guida** durante la progettazione. Ciò implica studiare le sezioni pertinenti di IEC 60601, ISO 10993, etc., e tradurle in specifiche di progettazione. Ad esempio, sapendo che la 60601-1 richiede un'opportuna separazione dei circuiti (Means of Protection) dalla rete, assicurarsi che nello schema elettrico esista un isolamento (trasformatore medico o alimentatore esterno) e prevedere distanze sul PCB  $\geq 8$  mm tra primaria e secondaria, piuttosto che scoprirlo a prototipo fatto. Allo stesso modo, sapendo che la sonda non deve superare certe temperature, includere sensori termici nel progetto per monitorare ed eventualmente limitare via software la potenza ultrasonica. **Common mistake da evitare:** ignorare qualche dettaglio normativo che poi richiede redesign importante. Un esempio reale: una startup di dispositivi a ultrasuoni riferisce di aver *“iniziato gli sforzi IEC 60601 più tardi di quanto avrebbero dovuto”*, trovandosi poi in difficoltà [greenlight.guru](http://greenlight.guru). La lezione è iniziare presto e progettare “compliant by design”.
- **Conduci Design Review multi-disciplinari prima del congelamento:** Coinvolgi ingegneri di diverse specialità (e se possibile un esperto regolatorio) in **revisioni di progetto** formali. Fai in modo di avere almeno una review in cui si passa in rassegna ogni requisito normativo e si verifica come il design lo soddisfa. Ad esempio: “Requisito: cavi esterni rimovibili devono avere bloccaggio anti-strappo (strain relief) – il nostro design ce l'ha? Sì/no”. Questo processo aiuta a catturare difetti latenti. Documenta le design review – ISO 13485 le richiede – e assicurati di attuare le azioni (es. aggiungere un fusibile termico se emerge come mancante).
- **Realizza prototipi il più possibile vicini al prodotto finale:** È comprensibile voler risparmiare nella fase prototipale, ma per test affidabili il prototipo deve essere *rappresentativo* del dispositivo finale. Ciò significa usare, quando possibile, gli stessi materiali, componenti e processi previsti per la produzione. Ad esempio, non eseguire i test EMC su un prototipo con case provvisorio stampato in 3D se poi il prodotto finale avrà un case in pressofusione di alluminio – i risultati potrebbero differire. Meglio investire e costruire un prototipo “di engineering” con il housing definitivo, guarnizioni, schermature e cavi corretti. Questo vale anche per il software: abilitare sul prototipo tutte le funzionalità principali e la stessa interfaccia utente che useranno i clinici. Un errore comune è testare un “laboratorio demo” e poi scoprire problemi quando si integra tutto nell'alloggiamento finale (p.es. rumore elettromagnetico generato dal cablaggio reale non presente nel prototipo semplificato). **Conclusione:** freeze del design con **configurazione finale** prima di test cruciali.
- **Prevedi margini di sicurezza:** I test normativi spesso hanno margini stretti. Progetta con un buffer dove puoi. Esempio: se la norma EMC impone emissioni massime di X dB $\mu$ V, cerca di essere sotto di almeno 3-6 dB nel design – in lab potresti scoprire variabilità. Se la temperatura max sonda ammessa è 43°C, mira a non superare 40°C in condizioni worst-case nel tuo design (il test potrebbe avere tolleranze). Questi margini eviteranno di fallire per un soffio. Un consiglio è leggere eventuali **report pubblici di dispositivi simili** (a volte disponibili in database FDA) per capire che margini avevano sui test – se un concorrente ha emissioni a -10 dB sotto il limite, puntare anche noi a quel range per stare tranquilli.

- **Materiali e componenti: occhio alla qualifica:** Assicurati che tutti i materiali a contatto siano **medical grade** e documentati prima di finalizzare. Ad esempio, se stai per stampare in silicone un copri-sonda, scegli silicone già usato in dispositivi medici e chiedi al fornitore certificati di biocompatibilità. Ciò ridurrà i rischi di fallire il test di citotossicità (capita di scoprire agenti di stampaggio tossici se non si qualifica il fornitore). Similmente per componenti elettronici: utilizzare alimentatori certificati 60601 come detto, e anche scegliere componenti con range temperature adeguati (mil-grade se serve robustezza). Un errore visto è usare un cavo flessibile non schermato qualsiasi per il trasduttore – poi al test EMC risulta un'antenna di emissione; meglio da subito cavo schermato doppio con terra centrale come raccomandato per ecografi.
- **Facilita i test con predisposizioni:** Quando possibile, progetta il prototipo pensando a come sarà testato. Ad esempio, prevedi **punti di misura** accessibili (test point) per correnti di dispersione o per monitorare tensioni interne durante le prove – potrebbe essere utile al laboratorio (o a te, se devi diagnosticare un fail). Se sai che dovrai misurare la temperatura interna, metti un sensore in più nel device il cui output si possa leggere. Prevedi modalità di servizio o firmware ad hoc per i test: ad esempio, una modalità continua di emissione ultrasuoni a massima potenza per poter misurare l'output acustico (questo semplificherà il test normativo). Assicurati anche di avere **campioni sufficienza**: un prototipo potrebbe danneggiarsi in qualche test (soprattutto drop test o test ESD) – avere unità di scorta è vitale per evitare stop. Avere pezzi di ricambio (fusibili, cavi, componenti soggetti a stress) pronti può evitare di dover interrompere la sessione di test (che potrebbe costare poi riprenderla). Tutto ciò rientra in una buona preparazione.
- **Addestra il team e fai dry-run:** Prima di andare in un laboratorio certificato, fai una prova generale col team: simula il test di sicurezza, chi fa cosa, come posizionare il dispositivo, quali configurazioni provare. Questo aiuta anche a scrivere le *istruzioni per l'uso interne* per i test. Ad esempio, per il test di caduta, fate cadere insieme il prototipo in officina per assicurarvi di saperlo fare nei modi richiesti (3 volte in 6 orientamenti diverse, ecc.). Per il test di commutazione delle alimentazioni, provate a passare da rete a batteria se applicabile, ecc. Siate confidenti nell'uso del prodotto in scenari estremi, perché al lab non vorrete scoprire che “non sappiamo come forzare quella condizione di guasto”.
- **Documenta qualsiasi modifica o deviazione:** Se durante i test pre-clinici scopri problemi e applichi modifiche al volo (ad es. aggiungi un condensatore per passare l'EMC, o rinforzi una staffa per passare il drop test), documenta accuratamente la modifica, aggiornando disegni e distinte. Non c'è nulla di male nel migliorare il prototipo in corso di test – anzi è normale – ma assicurati di mantenere la **configurazione coerente**. Tutti i report dovrebbero idealmente riferirsi alla stessa versione di prototipo. Se c'è una variazione (es. prototipo iniziale fallito EMC, prototipo modificato passato), includi nel dossier un'analisi dell'impatto della modifica sugli altri test già fatti (per convincere che non inficia altrove). Questa tracciabilità è richiesta anche da ISO 13485 in caso di *design changes* durante la fase di sviluppo.
- **Fai attenzione ai “dettagli banali”:** Molti errori frequenti risiedono in dettagli apparentemente minori. Qualche esempio: Dimenticare di etichettare correttamente il dispositivo e le parti (la 60601-1 richiede placchetta con tensione, corrente, simboli di messa a terra, ecc.: presentarsi al test senza targhetta può causare un rilievo di non-conformità evitabile). Non fornire al laboratorio un **manuale d'uso completo** – in IEC 60601-1 le istruzioni sono parte della valutazione, se mancano è un problema. Dimenticare di **bloccare le viti**: durante vibrazioni o drop, viti non frenate possono allentarsi e lasciare pezzi liberi – ed è fail. Uso di **firmware debug** nei test: assicurarsi che il firmware caricato non bypassi funzioni di sicurezza (es. bypass password) perché il lab potrebbe non testare comportamenti normali. Insomma, fare un controllo finale sul prototipo come se fosse già un prodotto: serraggi, etichette, connettori, firmware in modalità normale, ecc. Un check di *housekeeping* può prevenire figuracce e ritardi.
- **Non trascurare la Quality Management durante lo sviluppo:** Un errore di startup è considerare gli aspetti di documentazione qualitativa come secondari. In realtà, avere sin dall'inizio un **sistema di gestione per la qualità (QMS)** implementato (anche semplificato) aiuta a evitare sviste. Ad esempio, ISO 13485 richiede che ogni strumento di misura sia tarato – se segui il QMS, non porterai in lab uno strumento non calibrato (che potrebbe far dubitare dei tuoi test interni). Richiede di fare verifiche di design e riesami – il che coglierà errori presto. Un QMS

ben attuato crea *disciplina* nel team di sviluppo, riducendo errori per mancanza di procedure. In altre parole, la **buona organizzazione interna è un fattore abilitante** per passare i test al primo colpo.

In sintesi, **come preparare al meglio il prototipo:**

- Progettare con le norme e i rischi in mente (*compliance-driven design*).
- Validare in piccolo durante lo sviluppo (test interni, revisioni).
- Congelare una configurazione robusta e rappresentativa.
- Fornire margini e predisposizioni per semplificare test.
- Documentare e gestire il cambiamento in modo rigoroso.
- Curare dettagli di etichettatura, istruzioni, aspetti banali che però sono tutti oggetto di valutazione.

Seguendo queste linee guida pratiche, si evitano molte delle “8 comuni sviste delle startup di dispositivi medici”, come ad esempio “ignorare i requisiti regolatori fino a troppo tardi” o “implementare il QMS in ritardo (o per nulla)” [cognidox.com](http://cognidox.com). Il risultato sarà un prototipo finale già orientato alla conformità, che affronterà la batteria di verifiche pre-cliniche senza sorprese disastrose. Ogni errore prevenuto in fase di design è un risparmio di tempo nella fase di test – e come sappiamo, per una startup *time is money*.

## 6. Integrazione con QMS ISO 13485, gestione rischi ISO 14971 e interazioni con la FDA (pre-submission, 510(k), De Novo)

L'ultima parte di questa guida collega le attività pre-cliniche con il quadro più ampio della **gestione qualità** e del **percorso regolatorio** sia in Europa che negli Stati Uniti. In particolare, vedremo come la fase pre-clinica si inserisce in un sistema qualità conforme a ISO 13485 e come la gestione del rischio ISO 14971 permea tutte le verifiche. Inoltre, discuteremo le strategie con la FDA prima della sottomissione (pre-submission) e i requisiti tipici per 510(k) o De Novo, assicurando che il lavoro pre-clinico svolto soddisfi anche le aspettative oltreoceano.

- **Implementazione di un QMS (ISO 13485 / 21 CFR 820) nella fase pre-clinica:** Per dispositivi di Classe IIa/IIb, la normativa UE richiede esplicitamente che il produttore disponga di un **sistema di gestione qualità appropriato** (MDR Art. 10). ISO 13485:2016 è lo standard armonizzato per i QMS medtech, e i requisiti FDA QSR sono sostanzialmente allineati. Ciò significa che già durante la fase di progettazione e test pre-clinici, l'azienda deve operare secondo procedure documentate: design control, controllo documenti, acquisti, ecc. In particolare, la **sezione 7.3 di ISO 13485** riguarda il *Design and Development*: prevede pianificazione, input, output, review, verifica, validazione e trasferimento [ideagen.com](http://ideagen.com). Tutte attività che abbiamo descritto fanno parte di questo flusso. Implementare un QMS non è solo un onere burocratico, ma un aiuto pratico: “*un sistema qualità deve modellare ogni fase del processo di sviluppo*”, come nota una fonte [cognidox.com](http://cognidox.com). Ad esempio, il QMS impone di avere **design review periodiche** – ciò costringe il team a riesaminare criticamente il progetto e i test eseguiti, riducendo il rischio di mancanze. Richiede di tenere un **DHF ordinato**, il che facilita poi fornire evidenze al regolatore [greenlight.guru](http://greenlight.guru). Inoltre, componenti essenziali del QMS come il **controllo delle modifiche** (change control) garantiranno che ogni modifica al prototipo sia valutata (evitando modifiche frettolose che introducono nuovi problemi). Vale anche la pena di iniziare la **qualifica dei fornitori** in pre-clinica: scegliere laboratori accreditati, stipulare Quality Agreement se necessario, ecc., fa parte del controllo dei fornitori ISO 13485. Per le startup, una sfida comune è implementare il QMS “in tempo”: partire troppo tardi può creare confusione e documentazione raffazzonata. È raccomandabile avviare il QMS sin dall'inizio della fase di sviluppo, anche in forma semplificata, e poi formalizzarlo sempre più. Ad esempio, si può ottenere la certificazione ISO 13485 durante la fase di verifica/validazione, così da arrivare alla fase clinica e di certificazione CE con un sistema qualità già auditato. Ricordiamo che i Notified Body valuteranno il QMS oltre che il fascicolo tecnico. Anche la FDA (che introdurrà ISO 13485 nel proprio QSR) potrà ispezionare il processo di design. Quindi, **morale**: integrare strettamente le attività pre-cliniche nel QMS aziendale, assicurando che ogni test, ogni documento segua le opportune procedure (approvazioni, versioning, ecc.). Ciò garantirà **tracciabilità e consistenza**, facilitando le review regolatorie.

- Gestione del Rischio (ISO 14971) come filo conduttore:** Abbiamo già dedicato una sezione alla documentazione di rischio, ma qui enfatizziamo il ruolo centrale che la risk management gioca in collegamento col QMS e i test. ISO 14971:2019 chiede che la gestione rischi sia un processo **continuo** e integrato: durante la progettazione, le verifiche pre-cliniche, la valutazione clinica e perfino dopo la commercializzazione (sorveglianza post-market). In fase pre-clinica, ogni risultato di test deve alimentare il **Risk Management**: se un test EMC mostra che il dispositivo è immune ad un burst  $\pm 2\text{kV}$ , allora potremo ridurre il rischio “disturbo elettromagnetico” da alto a basso e annotarlo. Se invece un test rivela un problema (es. surriscaldamento sonda oltre limiti), il risk management fa da guida nella decisione: è un rischio nuovo? come mitigarlo? aggiornare il risk file e rifare test. L'**integrazione risk design** è anche richiesta dal QMS: ISO 13485 prevede che i **design input includano considerazioni di rischio**, e che i **design output siano verificati** anche rispetto ai controlli rischi [sternberg-consulting.com](https://www.sternberg-consulting.com) [linkedin.com](https://www.linkedin.com). In pratica, il risk file funge da lista di controllo aggiuntiva per i test pre-clinici: ogni misura di controllo identificata deve comparire nel piano di verifica (ad es. rischio di errata identificazione paziente mitigato da allarme – testare che l'allarme effettivamente suoni). Un aspetto spesso trascurato: **valutazione del rischio residuale e analisi benefici/rischi** prima dello studio clinico. Bisogna domandarsi: dopo tutti i controlli implementati e testati, residuano rischi? Sono accettabili e giustificati dal potenziale beneficio clinico? Ad esempio, residua il rischio di un leggero surriscaldamento cutaneo se l'esame dura più di 60 minuti – si valuta che è accettabile perché l'operatore può gestirlo ed è raro che duri così tanto. Questo ragionamento va documentato nel Risk Management Report e anche nell'**analisi benefici/rischi** del Clinical Evaluation Plan. Il MDR richiede di dimostrare che *i benefici superano i rischi* (Allegato I), quindi i test pre-clinici forniscono i dati per questa dimostrazione (es. rischio di ustione: incidenza stimata  $<0.1\%$ , beneficio diagnostico significativo – accettabile). Una best practice è presentare nella documentazione clinica uno schema riassuntivo dei rischi residui e come saranno monitorati nello studio (ad esempio, se residua rischio di allergia da gel, predisporre sorveglianza e istruzioni allo staff di monitorare segni cutanei). In conclusione, **Risk Management non è separato dai test**: è il tessuto connettivo che assicura che i test giusti vengano fatti e interpretati correttamente. Durante audit o review, si apprezza molto vedere riferimenti incrociati: nel risk file accanto a ogni rischio c'è il riferimento al test report che convalida il controllo [siglabiomedical.com](https://www.siglabiomedical.com). Questo livello di integrazione dimostra maturità del processo di sviluppo.
- Pre-Submission con FDA: coinvolgere l'ente prima dei test critici** – Passando al lato FDA/USA, un importante strumento a disposizione delle aziende è il **Programma Q-Submission (Pre-Sub)**. Consiste nel richiedere un feedback formale dalla FDA su questioni specifiche, prima di fare la sottomissione 510(k) o De Novo. **Quando usarlo?** Nel nostro contesto, è estremamente utile **prima di eseguire test costosi o definitivi**, per accertarsi che FDA concordi con l'approccio. La *guidance* FDA sul Q-Sub nota che “il feedback è più efficace se richiesto **prima dell'esecuzione dei test pianificati**” [fda.gov](https://www.fda.gov). Ad esempio, la startup può presentare alla FDA il proprio **piano di test pre-clinici**: includendo la lista di standard che intende seguire, test di performance previsti, livelli di accettazione. FDA potrà rispondere evidenziando eventuali gap o suggerendo test aggiuntivi. **Meglio scoprire in questa sede se FDA si aspetta un certo test** (es: confronto di imaging con predicate, o un test di usabilità con tot utenti) **piuttosto che dopo aver sottomesso il 510(k)**, quando potrebbero fare una richiesta integrativa costosa. Ad esempio, per un ecografo 3D, FDA potrebbe indicare che vogliono vedere i risultati di una **valutazione comparativa di qualità dell'immagine** rispetto a un ecografo tradizionale per determinate applicazioni – sapendolo prima, l'azienda può includerlo nel piano pre-clinico. Oppure, discutere col FDA se ritengono necessario uno **studio clinico** per supportare la domanda (nel caso di 510(k) spesso no se ci sono predicate solide, nel caso di De Novo magari sì). Il Pre-Sub consiste in un dossier informale e un meeting (o teleconferenza) con FDA, ed è gratuito (a parte lo sforzo di preparazione). La FDA tipicamente risponde in ~60 giorni. Una volta ricevuto il feedback, non è obbligatorio seguirlo, ma ignorarlo senza ragione è rischioso. Quindi conviene sfruttarlo per “allinearsi” con l'ente. Una buona tattica è fare il Pre-Sub **quando il prototipo è definito e hai i primi dati di test interni** da mostrare (a supporto delle domande). Ad esempio, fornire nel Pre-Sub i dati preliminari di output acustico e chiedere: “Con questi valori, pianifichiamo un 510(k) track 3 seguendo IEC 60601-2-37, concordate?”. La FDA potrà confermare o meno. Inoltre, tramite Pre-Sub si possono discutere approcci regolatori: se non c'è un predicate diretto (caso De Novo), si può chiedere conferma della classificazione prevista e dei requisiti. In sintesi, il pre-submission è uno strumento potentissimo per **de-rischiare il percorso regolatorio USA**. Molte startup temono di “mostrare le carte” troppo presto, ma in realtà il dialogo trasparente con FDA è



incoraggiato e solitamente benefico. Può far risparmiare mesi e decine di migliaia di dollari in test rifatti o documenti integrativi. Va ricordato che il Pre-Sub va fatto **prima di eseguire i test** per avere valore [fda.gov](https://www.fda.gov), quindi integratelo nel vostro timeline pre-clinico (es. subito dopo aver definito i protocolli di test, ma prima di finalizzarli e avviare i lab).

- **Strategie per 510(k) vs De Novo:** Dal punto di vista dell'utilizzo dei dati pre-clinici:
  - **Percorso 510(k):** Se esiste un dispositivo predicato (come ad esempio un ecografo 3D già sul mercato), l'obiettivo sarà mostrare che Eco3D è *"sostanzialmente equivalente"* al predicato in termini di sicurezza ed efficacia. Ciò significa che i **dati pre-clinici di Eco3D saranno confrontati con quelli noti del predicato**. Tipicamente, la FDA si aspetta:
    - Conformità agli **standard riconosciuti** applicabili (60601-1, -1-2, -2-37, 10993, 62304, 62366, ecc.). Nella submission 510(k) si includerà una **dichiarazione di conformità** a questi standard o i test report stessi. La FDA ha un programma (ASCA) in cui alcuni lab sono accreditati e i loro report vengono accettati più celermente.
    - **Dati comparativi di prestazione:** ad esempio immagini acquisite con Eco3D e con il predicato su phantoms o su animali, analizzate per dimostrare che qualità e accuratezza sono pari o migliori. Oppure misure di velocità Doppler comparate. Spesso questo è presentato in tabelle e convalida che *"non c'è differenza significativa"*.
    - **Considerazioni sui nuovi rischi:** se Eco3D introduce funzionalità nuove rispetto al predicato (es. una modalità automatizzata di scansione), si deve mostrare che i rischi associati sono controllati (ad es. test addizionali). La FDA vuole assicurarsi che differenze tecnologiche non impattino negativamente la sicurezza/efficacia.
    - **Nessuna sorpresa nei test:** se in fase pre-clinica emergesse un risultato un po' borderline (es. Eco3D ha MI leggermente più alto del predicato ma comunque sotto i limiti normativi), conviene spiegare nel 510(k) perché ciò non altera la sicurezza (magari perché TI è minore, ecc.). La preparazione al 510(k) consiste nel raccogliere tutti i report di test fatti e riassumerli nel *510(k) Summary* evidenziando come soddisfano i criteri di accettazione e quindi garantiscono equivalenza con il predicato.
    - **Tempistica:** Una volta sottomesso, il 510(k) viene valutato in circa 90 giorni (salvo richieste di integrazione). Se la pre-clinica è stata fatta bene, non dovrebbero chiedere ulteriori test. Vale comunque la pena di avere i tecnici pronti a rispondere a *deficiency letter* se arrivano (spesso quesiti su dettagli di test).
  - **Percorso De Novo:** In assenza di predicati validi, Eco3D seguirebbe un De Novo (classificazione per la prima volta). In tal caso, i dati pre-clinici assumono ancora più peso, perché servono a convincere la FDA che il dispositivo, pur essendo nuovo, ha un profilo rischio/beneficio accettabile e può essere regolato come Classe II (con controlli speciali). Ci si può aspettare:
    - **Tutto quanto in 510(k),** più possibili test aggiuntivi. Ad esempio, la FDA potrebbe richiedere uno **studio clinico pilota** anche per valutare l'efficacia, se non esistono evidenze pregresse (per ecografo 3D magari no, se è solo miglioramento di tecnologia, ma per nuovi tipi di dispositivi spesso sì).
    - **Giustificazione dettagliata dei rischi:** La submission De Novo include un'analisi rischi molto completa e una proposta di "controlli speciali" – che possono includere requisiti di test. Quindi i test pre-clinici fatti potrebbero diventare, in caso di concessione De Novo, test richiesti per ogni futuro dispositivo simile (stai praticamente scrivendo tu le regole).
    - **Interazione più intensa con FDA:** Sicuramente in un De Novo conviene avere già fatto Pre-Sub e magari incontri successivi per allineare su protocolli di test e necessità di dati clinici. I tempi per un De Novo sono in genere più lunghi (6-9 mesi o più).
    - In sintesi, un De Novo ben preparato deve presentare un **pacchetto di evidenze pre-cliniche e cliniche completo** che copra tutti gli aspetti di sicurezza e prestazione. La fase pre-clinica in tal caso può dover

includere anche prove aggiuntive innovative (es. test su modelli animali se opportuno, oppure valutazioni da panel di esperti su immagini generate).

- **Allineamento UE-USA e best practice internazionali:** Fortunatamente, seguire il percorso MDR in modo rigoroso mette l'azienda in ottima posizione anche verso la FDA, e viceversa. Gli **standard IEC/ISO sono per lo più riconosciuti globalmente** (FDA riconosce 60601-1, -1-2, 10993, ecc.). Quindi i test pre-clinici descritti valgono come *best practice internazionali*: fare in modo che i rapporti di prova citino gli standard edizioni correnti e (se possibile) siano condotti da laboratori con accredito internazionale (es. CBTL) li rende utilizzabili ovunque. Ad esempio, un test report 60601 ottenuto per CE può essere allegato identico nel 510(k).
  - Attenzione però a differenze locali: la FDA a volte ha **guidance specifiche** oltre gli standard. Nel caso di ultrasuoni, c'è la *FDA Guidance "Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers"* [fda.gov](https://www.fda.gov/oc/ohrt/ultrasound) che definisce il concetto di *Track 1/2/3* a seconda di come si aderisce all'Output Display Standard e ai limiti pre-amendment. Eco3D dovrà dichiarare in 510(k) se segue la *Track 3* (uscite conformi a IEC 60601-2-37 con display MI/TI). Queste linee guida contengono tabelle e formati che conviene seguire alla lettera (es. presentare una tabella di output acustico come nell'esempio normativo [fda.gov](https://www.fda.gov/oc/ohrt/ultrasound)).
  - Anche lato UE, seguire le MDCG (es. MDCG 2020-13 su cyber, MDCG 2021-3 su borderline) può prevenire problemi. Ad esempio, se Eco3D avesse funzioni software significative, allegare all'NB una **IEC 62304 compliance checklist** aiuta.
  - Non dimentichiamo inoltre le **norme di processo**: ISO 14155:2020 per la gestione dello studio clinico. Già in pre-clinica, preparare CIP e IB secondo questa norma (e MDCG 2024-5) garantirà che la fase clinica parta con giusto piede.
- **Preludio alla produzione e post-market:** Una volta superata la fase pre-clinica e (sperabilmente) ottenuto via libera per la clinica e poi la marcatura CE/510k, il lavoro non finisce. Bisogna predisporre il **piano di produzione** e il **piano di controllo post-market**. Molte evidenze pre-cliniche confluiranno anche lì: ad esempio, i limiti di sicurezza stabiliti nei test saranno trasformati in **specifiche di collaudo produzione** (ogni unità prodotta dovrà essere testata per dispersione a terra, ad esempio, come da IEC 60601). E i rischi residui individuati comporteranno misure di sorveglianza (raccolgere segnalazioni su eventuali malfunzionamenti EMC dal campo, etc.). Il collegamento pre-clinica → post-market è reso obbligatorio dalla MDR tramite il **Piano di PMS e PMCF**. Ad esempio, se in pre-clinica hai notato un margine ridotto su un certo rischio, potresti decidere di monitorarlo specificamente post-market (PMCF, follow-up clinico, o raccogliendo feedback utenti su quell'aspetto). Questa lungimiranza completa il ciclo di vita.

In conclusione di questa sezione, possiamo dire che **la fase pre-clinica non avviene in un vuoto**, ma è parte integrante di un continuum progettuale-regolatorio che coinvolge qualità, rischio e compliance globali. Applicando ISO 13485 e ISO 14971 durante la pre-clinica, si crea la **traccia documentale** solida che gli enti regolatori cercano come evidenza di buon controllo del processo. Approcciando la FDA con anticipo (pre-sub) e conoscendo le aspettative per 510(k)/De Novo, si assicura che i test pre-clinici effettuati siano esattamente quelli richiesti – né troppi né troppo pochi. In definitiva, l'obiettivo è arrivare al momento della domanda regolatoria (CE o FDA) con un dossier convincente, in cui ogni affermazione sulla sicurezza e performance del dispositivo è supportata da dati pre-clinici robusti e da un processo di gestione rischio/qualità ben implementato. Questa è la ricetta per minimizzare revisioni supplementari e accelerare il time-to-market, mantenendo al contempo il dispositivo sicuro per i pazienti e gli utilizzatori.

#### **Checklist riepilogativa – Fase Pre-clinica Dispositivo Medico (Classe IIa/IIb):**

- ☒ **Prototipo finale definito:** materiali, componenti, hardware/software rappresentativi del prodotto finale, design inputs congelati.
- ☒ **Implementato QMS e Risk Management:** piano di progetto, requisiti documentati, analisi rischi iniziale completata, procedure qualità attive (change control, versioning).
- ☒ **Piano di verifica/validazione** approvato: elenco completo test tecnici (sicurezza, EMC, bio, software, usabilità, performance) con criteri accettazione.

- **✓ Eseguiti test pre-clinici obbligatori:**
  - Sicurezza elettrica/meccanica (60601-1) – Rapporto n.\_\_\_\_, **PASS**[cetecomadvanced.com](https://www.cetecomadvanced.com).
  - Compatibilità elettromagnetica (60601-1-2) – Rapporto n.\_\_\_\_, **PASS**.
  - Sicurezza ultrasuoni (60601-2-37) – Rapporto n.\_\_\_\_, **PASS** (TI, MI nei limiti)[tuvsud.com](https://www.tuvsud.com).
  - Biocompatibilità (ISO 10993) – Rapporti n.\_\_\_\_, **PASS** (citotoss., irritazione, etc.)[biomerics.com](https://www.biomerics.com).
  - Altri test (vedi piano): es. usabilità summativa – *Report interno*, nessun errore critico; performance imaging – *Report comparativo* conferma equivalenza a standard di cura.
- **✓ Non-conformità risolte:** eventuali esiti FAIL ai test sono stati analizzati, corretti con modifiche design, ri-testati (documentare nel DHF e Risk file).
- **✓ Documentazione tecnica completata:**
  - Risk Management File aggiornato con tutti i controlli verificati[greenlight.guru](https://www.greenlight.guru).
  - Design Verification Report che traccia ogni requisito al suo test (tutti **verificati**)[greenlight.guru](https://www.greenlight.guru).
  - Rapporti di laboratorio accreditati archiviati e riassunti in tabella[health.ec.europa.eu](https://www.health.ec.europa.eu).
  - Usability Engineering File (se applicabile) aggiornato.
  - Design Validation/Clinical Evaluation Plan definito (es. pronto per studio clinico).
  - Technical File MDR compilato (con GSPR checklist, ecc.).
- **✓ Preparazione per il trial clinico:** CIP e Investigator's Brochure redatti includendo i risultati pre-clinici[greenlight.guru](https://www.greenlight.guru); approvazioni etiche/regolatorie ottenute.
- **✓ Strategia FDA pronta:** identificati predicate per 510(k) o confermato De Novo; eventuale Pre-Sub effettuata e feedback incorporato [fda.gov](https://www.fda.gov); documenti 510(k)/De Novo in bozza con tutti i dati pre-clinici.
- **✓ Transizione a produzione:** DMR iniziato (specifiche prodotto, test produzione allineati ai risultati di verifica); pianificata qualifica processi se necessaria (es. sterilizzazione).
- **✓ Team allineato:** le lezioni imparate in pre-clinica comunicate a R&D, produzione, clinica. QMS pronto a passare in modalità produzione/pilot.

Seguendo questa checklist, l'azienda può avere fiducia di aver coperto tutte le basi nella fase pre-clinica e di essere pronta per affrontare con successo sia la sfida clinica sia le richieste regolatorie formali per portare Eco3D sul mercato. In definitiva, **una buona preparazione pre-clinica** – completa, documentata e integrata nel sistema qualità – è la pietra angolare per l'innovazione sicura ed efficace in ambito medicale. Con essa, la startup potrà dimostrare ai valutatori, agli investitori e a sé stessa di avere un dispositivo valido e conforme, aprendo la strada alle fasi finali di sviluppo e all'immissione sul mercato.

#### Fonti:

- M. Richman, "Medical Device Standard IEC 60601-1:2020 Edition 3.2 Launches", The Auditor Online, 2020 – costi certificazione IEC 60601[theauditoronline.com](https://www.theauditoronline.com).
- Greenlight Guru, "MDCG 2024-5: Investigator's Brochure Explained" – raccomandazioni su test pre-clinici da completare prima di studi clinici[greenlight.guru](https://www.greenlight.guru)[greenlight.guru](https://www.greenlight.guru)[greenlight.guru](https://www.greenlight.guru).
- Creanova, "Drop testing for your medical device development", 2021 – importanza di test in-house su prototipo e requisiti drop secondo IEC 60601[creanova.com](https://www.creanova.com)[creanova.com](https://www.creanova.com)[creanova.com](https://www.creanova.com).
- Sigma Biomedical, "Transducer Validation – Diagnostic Ultrasound Safety and Performance" – elenco prove safety/performance su trasduttori ultrasuoni (uscite acustiche, temperatura, biocompatibilità ecc.)[sigmabiomedical.com](https://www.sigmabiomedical.com).

- Cetecom, *"Introduction to IEC 60601-1..."*, 2024 – panoramica aspetti coperti da IEC 60601-1 (elettrico, meccanico, termico, EMC, usabilità)[cetecomadvanced.com](http://cetecomadvanced.com)[cetecomadvanced.com](http://cetecomadvanced.com).
- TÜV Süd, *"EN 60601-2-37 diagnostic ultrasound devices – MedInfo"* – spiegazione parametri di sicurezza TI, MI e riscaldamento trasduttore in ecografia [tuvsud.com](http://tuvsud.com)[tuvsud.com](http://tuvsud.com).
- FDA Guidance, *"Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers"*, 2019 – indicazioni FDA su output display (Track 3) e conformità IEC 60601-2-37 [fda.gov](http://fda.gov)[fda.gov](http://fda.gov).
- J. Lyons, *"DHF vs. DMR vs. DHR – Differences Explained"*, Greenlight Guru blog, 2024 – contenuti del DHF e requisiti design control FDA [greenlight.guru](http://greenlight.guru)[greenlight.guru](http://greenlight.guru).
- FDA Guidance, *"Requests for Feedback and Meetings for Medical Device Submissions: The Q-Submission Program"*, 2019 – importanza di chiedere feedback FDA prima di eseguire i test [fda.gov](http://fda.gov).
- Documenti MDCG e Johner Institute – requisiti MDR per documentazione tecnica e risk management [blog.johner-institute.com](http://blog.johner-institute.com)[health.ec.europa.eu](http://health.ec.europa.eu).

*(Si noti che i costi e le tempistiche sono stime di massima da fonti e esperienza industriale. Ogni progetto può avere variabilità significative.)*