

I dispositivi medici in Europa – il prezzo che la salute paga all’innovazione

Apparecchiature per aerosol e la ventilazione assistita, apparecchiature per la chirurgia e la dialisi, pacemaker e valvole cardiache, cateteri e sonde, ma anche profilattici e impianti dentali. Questi e molti altri, oltre 200.000 nella sola Europa, sono i dispositivi medici regolamentati dalla Direttiva CEE 93/42, che riporta i criteri generali da utilizzare nella loro progettazione, realizzazione e commercializzazione, imponendo l’obbligo del marchio CE (1).

La regolamentazione europea, guidata dall’obiettivo dell’innovazione, permette, secondo John Wilkinson, direttore dell’associazione dell’industria Europea dei dispositivi medici, “*il più rapido accesso alla tecnologia medica assicurando i più alti standard di sicurezza*” (2).

Ma se le condizioni sono favorevoli per l’industria, non tutti sono d’accordo che ciò sia altrettanto vero per i pazienti. Per semplificare un altro punto di vista, l’America, a dire del direttore della sezione dispositivi medici della FDA (Food and Drug Administration, l’agenzia regolatoria americana), “*non usa i suoi cittadini come cavie da esperimento*” (2).

Il dibattito su come garantire innovazione e sicurezza si svolge all’interno delle commissioni europee, ma una serie di articoli recentemente pubblicati sul *British Medical Journal (BMJ)* (2-6) cerca di fare luce sul problema.

Il punto da cui parte l’inchiesta del *BMJ* è il 24 agosto 2010, giorno in cui la DePuy, un’azienda del colosso americano Johnson & Johnson, ha ritirato dal commercio le protesi d’anca ASR (Articular Surface Replacement), ovvero il sistema di rivestimento d’anca DePuy ASR™ e il sistema acetabolare ASR™XL.

Il ritiro del dispositivo di protesi d’anca, con più di 93.000 impianti venduti di cui 5.000 in Italia (7), e numerose cause legali in corso in molti Paesi, rappresenta uno dei maggiori disastri nella storia dell’ortopedia (3). Al di là del caso specifico, è importante capire perché le protesi d’anca, così come altri dispositivi medici, non sono mai state approvate per la commercializzazione negli Stati Uniti, mentre in Europa sono state immesse sul mercato senza bisogno di essere testate con sperimentazioni.

Le protesi d’anca ASR Depuy sono state immesse nel mercato europeo nel 2003. Classificate a quei tempi come dispositivo di classe IIb (8), non sono state sperimentate sull’uomo, ma, come previsto dagli standard europei, solo eseguendo test di laboratorio. Di questi test non si sa però nulla, dato che le informazioni sottomesse dalla compagnia non sono pubbliche e il rationale scientifico è noto solamente alla compagnia e all’organismo notificante.

Gli organismi notificanti sono enti, prevalentemente privati, autorizzati dalle autorità competenti dei vari Stati dell’Unione Europea ad espletare le procedure di certificazione (9). Il fabbricante può rivolgersi a qualsiasi Organismo Notificante accreditato, in Italia o in un altro Paese comunitario, a sua scelta.

Al contrario di quanto stabilisce la legislazione europea, in USA le protesi d’anca sono state considerate lo strumento di una nuova tecnica di impianto (il “resurfacing”, sistema di rivestimento dell’anca) e pertanto sono passate attraverso il più rigoroso processo di autorizzazione all’immissione in mercato della FDA che richiede test clinici di efficacia e sicurezza.

Il ritiro dal commercio è avvenuto solo dopo anni in cui l’azienda ha negato che le protesi fossero causa di dolore e invalidità nei pazienti. A posteriori sembra che le parti metalliche rilasciate dall’usura della protesi siano la causa della reazione che distrugge i tessuti molli periarticolari. Inoltre, in alcuni pazienti, i metalli di cui la protesi è fatta – ioni cromo e cobalto – venivano rilasciati nel sangue e nel liquido cefalorachidiano dei pazienti.

Di certo l’azienda era a conoscenza di quest’ultimo problema: un articolo pubblicato nel 2008 mostrava come molti pazienti cui era stata impiantata la protesi ARS avevano concentrazioni ematiche di ioni cromo e cobalto che superavano sino a 100 volte il valore normale. In una conferenza tenutasi a Dallas nel 2007 uno degli ingegneri della DePuy presentò dati su una serie di pazienti che indicavano come a due anni di distanza dall’impianto, nel 7,5% degli uomini e nel 30% delle donne, le concentrazioni ematiche di ioni metallici fossero molto elevate (3).

Proprio le donne erano il gruppo di pazienti target dell'editoriale pubblicitario apparso sul Daily Telegraph il 21 febbraio 2008 in cui una ragazza, Penny Brown, raccontava come la sua vita era stata cambiata dall'impianto della protesi DePuy. Che una protesi d'anca venga reclamizzata su di un quotidiano può stupire, ma forse non a tutti è noto che in Europa, al contrario di quello che avviene per i farmaci, non esiste una legge che previene la pubblicità diretta al pubblico dei dispositivi medici (3).

Se per pubblicizzare in modo efficace il prodotto ai potenziali pazienti venivano presentate storie di persone soddisfatte della protesi, per persuadere gli ortopedici a impiantare le protesi i rappresentanti della DePuy esibivano loro delle immagini derivate da test eseguiti su simulatori che confrontavano la propria protesi con quella concorrente. Nelle immagini si mostrava come, a differenza della ASR che produceva pochi residui metallici, la protesi concorrente appariva immersa in un fluido metallico scuro. Solo ai più attenti non sarebbe sfuggito un articolo di accompagnamento che indicava che il fluido delle immagini della protesi ARS era stato cambiato e che le immagini dei due dispositivi erano state prese a tempi differenti (3).

Tony Nargol fu uno degli ortopedici che si convinse, vedendo le immagini del test eseguito su simulatore, a usare le protesi DePuy: *“dopo un po' le protesi concorrenti diventavano nere... era come se il metallo scolasse fuori e sembrava anormale. C'era un'evidente differenza tra i due prodotti e le immagini erano molto persuasive. Sono certo che molti ortopedici sarebbero stati convinti da queste immagini”*.

Lo stesso Nargol venne coinvolto nelle sperimentazioni obbligatorie in USA e fu proprio lui a segnalare i problemi di frattura del collo del femore in alcuni pazienti. A seguito della sua segnalazione l'FDA spedì all'azienda produttrice una serie di domande dettagliate che la DePuy girò a uno dei suoi esperti in procedure per l'immissione in commercio, chiedendo a Nargol, se fosse stato necessario, di firmare il documento. Non fu necessario: la compagnia decise di ritirare la richiesta di commercializzazione e le protesi ARS™ non vennero mai approvate dalla FDA (fatto che non fermò gli ortopedici americani ad usare le protesi “off label”) (3).

Nel 2007 Nargol si rese conto che alcuni dei suoi pazienti lamentavano dolore all'inguine e difficoltà a camminare e quando operò nuovamente i pazienti per sostituire la protesi fu turbato nel constatare che *“i tessuti molli e i muscoli attorno alla protesi erano distrutti”*. Secondo Nargol ad altri colleghi capitò di avere gli stessi problemi con la protesi ma quelli con legami all'azienda non segnalavano l'accaduto e semplicemente smisero di usare la protesi (3). La DePuy rispose alle preoccupazioni espresse da Nargol dicendogli che il problema risiedeva nella tecnica chirurgica di impianto, pur ben sapendo che si trattava di un chirurgo esperto nella tecnica.

Nel 2007 non furono però solo singoli ortopedici a notare dei problemi. In Australia il registro nazionale delle articolazioni, l'Australian National Joint Replacement Registry, mostrò la necessità di revisione a 2 anni, ovvero di pazienti che richiedevano una seconda procedura di sostituzione dell'anca, del 5,16%, contro un valore normale stimato attorno al 1% all'anno. Quando venne notificato all'azienda l'alto numero di revisioni, in risposta la DePuy rilasciò un avviso di sicurezza sottolineando come il posizionamento della protesi fosse importante. Del resto il problema si presentava sia agli ortopedici che eseguivano un elevato numero di interventi, sia a coloro che ne eseguivano un numero esiguo (3).

In Australia la DePuy ritirò volontariamente dal commercio le protesi a fine 2009, ma erano pochi gli ortopedici in Australia, dopo la pubblicazione dei dati del registro articolazioni, che continuavano a impiantare le loro protesi.

In Europa, l'agenzia regolatoria francese, tenendo conto delle alternative disponibili, e basandosi su dati che indicavano la necessità di revisione nel 4,1% dei casi in due anni contro un valore previsto attorno al 1% all'anno, decise sin dal 2008 di non rimborsare le protesi d'anca ASR. Nel resto del mondo le protesi rimasero in commercio e in Italia e Inghilterra vennero usate per altri 2 anni.

Nell'aprile 2010 Nargol e un team dell'ospedale universitario North Tees si rivolsero direttamente all'Agenzia Inglese che si occupa di dispositivi medici, mostrando dati che indicavano una revisione a 5 anni del 15% e chiedendo che le protesi venissero bandite. I dirigenti dell'Agenzia si limitarono ad inviare un avviso di sicurezza sul dispositivo medico ed emisero successivamente un comunicato che si può considerare un capolavoro di ambiguità: *“La MHRA non sarebbe mai stata*

influenzata dalla minaccia o dalla possibilità di azioni legali nel non prendere azioni regolatorie che pensava essere appropriate” (3). Non avevano il potere di imporre un ritiro, essendo responsabilità dell’azienda ritirare un proprio prodotto.

Poco dopo vennero pubblicati i dati del National Joint Registry (NJR, Registro Nazionale delle Articolazioni) di Inghilterra e Galles che riportavano un elevato numero di interventi di revisione e l’azienda decise di ritirare *volontariamente* le protesi. Secondo la DePuy il ritiro fu tempestivo: resi noti i risultati del registro protesi di Inghilterra e Galles l’azienda inviò una ‘segnalazione urgente’ chiedendo agli acquirenti di restituire le protesi non utilizzate e di contattare i pazienti impiantati per un controllo (10).

In Europa è l’azienda produttrice che analizza le informazioni da varie fonti – follow-up clinici, registri, letteratura pubblicata e non, meeting di esperti e reclami – ed è una responsabilità del costruttore quella di monitorare la performance e la sicurezza del proprio prodotto sino a che resta in commercio. Nel caso delle protesi ARS la Depuy decise di credere nel proprio prodotto e non c’è modo di sapere né se medici e pazienti hanno notificato eventi avversi, né che tipo di sorveglianza postmarketing era stata richiesta all’azienda – a queste domande, poste dal *BMJ*, l’Agenzia regolatoria inglese non ha risposto.

Della “tempestività” decideranno probabilmente i tribunali cui centinaia di pazienti hanno presentato delle cause. Il conto che la DePuy dovrà pagare si sommerà alla multa di 5 milioni di £ che l’azienda dovrà sborsare per aver pagato illegalmente medici Greci per usare i propri prodotti (11), mentre l’azienda madre, la Johnson & Johnson dovrà pagare 21,4 milioni di \$ per aver pagato impropriamente dipendenti pubblici di Grecia, Polonia e Romania per indurli ad acquistare farmaci e dispositivi medici delle proprie sussidiarie, DePuy inclusa (12).

Di certo il problema delle protesi difettose non sarebbe mai emerso fosse stato per l’Italia che ad oggi non ha implementato un registro nazionale di artroprotesi (13).

Insomma, nel migliore dei mondi possibili i dispositivi medici dovrebbero essere autorizzati e rimborsati solo se esistono prove di adeguata efficacia e sicurezza provenienti da registri di altre nazioni oppure se i dispositivi sono inseriti in trial clinici randomizzati aventi adeguata potenza statistica e opportunamente disegnati e coordinati dalle autorità competenti (13).

Si tratta sostanzialmente di quegli studi clinici che hanno impedito alle protesi ASR™ di essere commercializzate negli USA. Ma neppure il sistema regolatorio americano è perfetto. Infatti se in America le protesi ASR™ non sono state commercializzate, lo sono state invece le ASR™XL, il sistema di rivestimento acetabolare, passate attraverso un strada breve, una procedura di “equivalenza similare” [*ndr: FDA’s n510(k) clearance process*], secondo cui l’azienda deve solamente dimostrare che il prodotto è simile a un altro già in commercio. Questo è in effetti il modo in cui vengono approvati il 90% dei dispositivi negli Stati Uniti e se i critici sostengono che anche una piccola variazione può implicare effetti sostanziali nel lungo termine, le compagnie si difendono sostenendo che limitando e rendendo più stringenti i criteri per la commercializzazione ai pazienti verrebbe impedito l’accesso alle ultime tecnologie magari già disponibili altrove.

Può valere per le protesi un discorso del genere. Secondo il registro australiano per la sostituzione delle protesi dell’anca sono presenti in commercio oltre 1.539 combinazioni tra stelo e acetabolo, anche se solo 72 sono comunemente usate. Del resto ogni anno le aziende introducono un nuovo sistema protesico che offre vantaggi rivoluzionari (e non dimostrati!) rispetto al precedente modello.

Partendo da alcuni casi recenti anche la rivista *Archives of Internal Medicine* si è occupata di dispositivi medici (14). A partire dagli anni ’80 la pratica di dilatare e posizionare stent sulle arterie renali si è diffusa come un’epidemia (solo in USA vengono effettuate circa 45.000 procedure all’anno). Ma lo studio ASTRAL (Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions), pubblicato sul *NEJM* nel 2009 (15), ha ricordato con una doccia fredda che dovrebbe essere l’evidenza a guidare l’implementazione di queste procedure. Dallo studio infatti non emergono benefici dalle procedure vascolari rispetto al trattamento farmacologico, ma solo un aumento di complicazioni gravi (23/400 pazienti, inclusi 2 morti e 3 amputazioni).

In USA l'FDA propone di riformare il processo di approvazione dei dispositivi medici, rafforzando il processo di controllo premarketing e rendendo necessari dati di elevata qualità che dimostrino che i benefici sono maggiori dei rischi, rendendo il processo di approvazione trasparente tramite la pubblicazione dei dati clinici, e sviluppando un sistema di revisione di dati una volta che i dispositivi sono entrati in commercio (16).

Mentre gli Stati Uniti si pongono il problema, in Europa le preoccupazioni sembrano essere differenti: il direttore dell'agenzia regolatoria francese (AFSSAPS - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) ha recentemente scritto la prefazione di un libro sui dispositivi medici. Gli autori del testo, che viene offerto gratuitamente dalla Medtronic, sono uno dei direttori della Medtronic e il direttore della valutazione dei dispositivi medici della AFSSAPS. Il capitolo sulla valutazione dei dispositivi sembra contenere la promessa che le valutazioni saranno evitate (*"rapid obsolescence of the products . . . is hardly compatible with the delay necessary for clinical trials, particularly morbidity-mortality data."*) (17) e la soluzione raccomandata sembra essere quella di una nebulosa "equivalenza predittiva", che sembra indicare che la valutazione clinica può essere limitata alla verifica di risultati di specifici test/simulazioni di laboratorio, senza mai preoccuparsi di indicatori clinici quali mortalità, morbilità e raccolta di dati dopo l'immissione in commercio.

Data l'ubiquità e la varietà dei dispositivi medici nella medicina moderna è inevitabile che una parte di questi offra le prestazioni attese ma che anzi possa provocare dei danni per la salute.

Nella moderna medicina i dispositivi medici hanno portato grandi benefici alla qualità della vita di molte persone e di certo nessuno vuole rallentare l'innovazione. Ciò che sembra però inaccettabile è un sistema di approvazione dei dispositivi, spesso pagato dai contribuenti, che manchi anche di un livello minimo di trasparenza e valutazione indipendente.

A dimostrazione dell'impossibilità da parte di ricercatori indipendenti di valutare i dati sui dispositivi, alcuni ricercatori europei (6) hanno cercato di replicare uno studio pubblicato in USA in cui si cercava di quantificare il numero e il tipo di dispositivi ritirati dal commercio e i criteri che avevano portato all'approvazione dei dispositivi. In USA lo studio è stato reso possibile usando i dati pubblicati sul sito web dell'FDA, in cui sono disponibili informazioni che legano il dispositivo al razionale scientifico che lo ha portato all'approvazione (18).

I ricercatori inglesi hanno contattato 192 aziende produttrici richiedendo l'accesso alle informazioni sull'evidenza clinica che aveva portato all'immissione in commercio e hanno ottenuto risposte solo nel 2% dei casi (4/192), risposte rifiutate anche dagli organismi notificanti essendo "informazioni confidenziali" di proprietà della compagnia.

Le informazioni quindi sono di proprietà della compagnia e paradossalmente lo stesso paziente cui è stato impiantato il dispositivo non può conoscere i dati relativi alla sicurezza e all'efficacia. Ecco perché, secondo i più critici, il sistema attuale per l'approvazione dei dispositivi medici in Europa è un processo che alcuni definiscono non scientifico, che può essere sufficiente per valutare un tostapane, ma è decisamente inadeguato per un'apparecchiatura medica (5).

I dispositivi di classe III in particolare (stent/pacemaker, ...) condividono molte caratteristiche con i farmaci e dovrebbero essere sottoposti a procedure di autorizzazione più stringenti, basate su studi randomizzati e controllati, di lunga durata che ne garantiscano la qualità (l'efficacia, l'efficienza e la sicurezza).

La storia delle protesi ASR mostra il potere che hanno le aziende di decidere del destino dei loro dispositivi e al contrario la debolezza delle agenzie regolatorie in Europa. E' necessario disegnare un nuovo equilibrio così da creare un ambiente regolatorio che incoraggi la progettazione e la diffusione di dispositivi medici e provveda uno standard di sicurezza tale per cui chi usa il dispositivo sia sicuro che è stato adeguatamente esaminato.

Dispositivi medici: i principali problemi in Europa	
1 - Procedura di Immissione in commercio	L'approvazione alla commercializzazione non è svolta da un'agenzia regolatoria centrale, ma da organismi notificanti, organizzazioni private, il cui compito è quello di verificare che il dispositivo sia conforme agli standard europei. In USA è l'FDA che si

	occupa dell'autorizzazione alla commercializzazione.
2 – Trasparenza	<p>E' impossibile in Europa ricavare informazioni sul numero e sul tipo di dispositivi ritirati dal commercio, sulla morbilità e mortalità causata ai pazienti dal dispositivo e sul processo di approvazione cui è stato sottoposto il dispositivo (la qualità e la quantità di dati sottomessi per l'approvazione). Gli organismi notificanti mantengono le informazioni confidenziale e le aziende possono decidere di non fornire informazioni.</p> <p>Al contrario che in USA in cui le informazioni possono essere ottenute se necessario tramite la legge sulla libertà di informazione ("Freedom of information act")</p>
3 – Si valuta la performance ma non l'efficacia clinica	<p>Rispetto ai farmaci, spesso, per l'approvazione dei dispositivi medici non è necessaria una prova di efficacia clinica. In Europa i dispositivi a rischio maggiore, quelli di classe III, devono essere sottoposti a test che ne valutano la performance e la sicurezza, senza dimostrare un'efficacia clinica e senza che siano stati eseguiti studi randomizzati e controllati di alta qualità.</p> <p>Ad esempio, in Europa, sono oltre 10 i dispositivi certificati per la chiusura del forame ovale pervio, e decine di migliaia di questi dispositivi sono stati impiantati, mentre gli unici due studi randomizzati e controllati ad oggi non mostrano benefici per la ridotta ricorrenza di ictus ed emicrania (4).</p>
4 – Pubblicità diretta al pubblico	<p>Al contrario di quello che avviene per i farmaci, non esiste una legge che previene la pubblicità diretta al pubblico dei dispositivi medici. Questo tipo di pubblicità è possibile anche in USA, ma, mentre in Europa, in assenza di dati pubblici disponibili e di valutazioni indipendenti, i produttori possono interpretare e promuovere i propri prodotti come desiderano; al contrario in USA il dispositivo può essere commercializzato solo per un'indicazione clinica inclusa nel foglietto illustrativo rivisto dalla FDA.</p> <p>Nella figura di seguito un esempio, tratto dal Corriere della Sera del luglio 2011, in cui viene reclamizzato un "nuovo rivoluzionario trattamento dell'enfisema" tramite il posizionamento endoscopico di valvole endobronchiali unidirezionali.</p>

Nuovo rivoluzionario trattamento dell'enfisema

Piccole valvole endobronchiali unidirezionali vengono inserite nelle vie respiratorie mediante una procedura endoscopica mini-invasiva.

COME FUNZIONA:

- 1 Nell'infiamma le regioni polmonari malate aumentano di volume eccessivamente rendendo difficile la respirazione.
- 2 La valvola endobronchiale Zephyr® EBV viene inserita nelle vie respiratorie sottoponendole a disostruzione reversibile.
- 3 La valvola unidirezionale è realizzata in modo da bloccare l'aria inspirata consentendola l'uscita dell'aria e del liquido interstiziale.
- 4 Il volume della parte del polmone è stato ridotto, consentendo alle sequenze normali di respirazione.

Che cos'è l'enfisema?

L'enfisema è una forma di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Questo tipo di malattia polmonare, provocata principalmente dal fumo, può causare stanchezza accompagnata da una sensazione di affanno chiamata dispnea. Con l'aumentare della dispnea, i pazienti affetti da enfisema riducono gradualmente l'attività fisica nel tentativo di evitare la comparsa dei sintomi della malattia. Ciò provoca un progressivo declino del tono del sistema cardiovascolare e della massa muscolare.

Con l'avanzamento della malattia, i pazienti possono diventare incapaci di eseguire le semplici attività quotidiane. Per una persona affetta da enfisema le attività di base come salire una rampa di scale, fare la spesa o persino mangiare possono diventare difficili.

I comuni sintomi dell'enfisema comprendono:

- affanno e tosse
- incapacità di eseguire un respiro profondo
- respirazione superficiale e rapida
- limitata tolleranza all'esercizio fisico.

Trattamento con valvole endobronchiali

Il trattamento con valvole endobronchiali (EBV) è una procedura mini-invasiva concepita per il miglioramento del meccanismo della respirazione. Il dispositivo, chiamato valvola endobronchiale Zephyr®, è una valvola unidirezionale che viene inserita nelle vie respiratorie polmonari. La valvola impedisce all'aria inspirata di causare la sovraespansione della parte malata del polmone. Allo stesso tempo, la valvola può aprirsi per consentire la fuoriuscita dell'aria e dei liquidi intrappolati nella parte malata del polmone.

Come viene impiantata

La valvola endobronchiale viene impiantata nelle vie respiratorie per via endoscopica mediante un broncoscopio flessibile. Una cannula sottile con punta dotata di una telecamera che viene inserita attraverso il naso o la bocca.

A differenza delle alternative chirurgiche, la procedura è potenzialmente del tutto reversibile: se necessario, infatti, le valvole possono essere rimosse.

Il sistema Zephyr

Il sistema Zephyr® rivela stabilità e con affidabilità la presenza di ventilazione collaterale e pertanto consente al medico di pianificare la terapia EBV in modo tale da tenere conto delle variazioni nell'anatomia individuale del paziente.

Si tratta di un'innovazione significativa che consente al medico di offrire questo efficace e mini-invasivo opzione di trattamento ad un maggior numero di pazienti, sapendo che questi potranno apprezzarne benefici significativi.

Per eseguire tutta questa procedura sono necessari solitamente 20-40 minuti.

Questa terapia ha già permesso molti pazienti in tutta Europa ritornare a compiere le normali attività della vita quotidiana. Il recupero della funzionalità polmonare questi pazienti ha significato un radicale miglioramento della qualità di vita.

Se Lei soffre di enfisema e la terapia medica non è stata efficace nell'ultimo periodo, può valutare se sia idoneo al trattamento con valvole endobronchiali.

Per trovare il centro di riferimento in Italia o il più vicino, visitate www.pulmonare.it

Luca Iaboli,
Medico di Emergenza-Urgenza

Bibliografia

1. La Direttiva CEE 93/42 sui dispositivi medici (DDM 93/42) è un documento che riporta i criteri generali da utilizzare nella progettazione e realizzazione di alcune categorie di dispositivi medici. E' un

documento di validità sovranazionale, recepita in Italia nel Febbraio 1997 con il D. Lgs. 46/97.

http://it.wikipedia.org/wiki/Direttiva_CEE_93/42_sui_dispositivi_medici

2. Cohen D and Billingsley M. "European are left to their own devices" BMJ 2011;342:d2748
3. Cohen D. "Out of joint: the story of the ARS" BMJ 2011;342:d2905
4. Wilmshurst P. "The regulation of medical devices. Unsatisfactory, unscientific, and in need of a major overhaul" BMJ 2011;342:d2822
5. Freemantle N. "Commentary: evaluating and regulating device therapy" BMJ 2011;342:d2839
6. Thompson M, Heneghan C, Billingsley M and Cohen D. "Medical device recalls and transparency in the UK" BMJ 2011;342:d2973
7. Astolfi E. "Sant'Orsola, protesi difettose. Scattano i controlli" Il Resto del Carlino. http://www.ilrestodelcarlino.it/bologna/cronaca/2011/01/25/448206-sant_orsola_protesi_difettose.shtml
8. Classi di dispositivi – Nella direttiva i dispositivi medici vengono suddivisi in 4 classi (I, IIa, IIb e III) che tengono conto dei rischi potenziali legati alla fabbricazione e all'utilizzo. I dispositivi di classe I, sono quelli che presentano minori rischi sotto il profilo della sicurezza, i dispositivi di classe III, sono quelli di maggiore criticità. <http://www.salute.gov.it/dispositivi/paginainterna.jsp?id=3&menu=cosasono>
9. <http://www.salute.gov.it/dispositivi/paginainterna.jsp?id=9&menu=conformita>
10. DePuy "Avviso di sicurezza urgente" http://www.swissmedic.ch/recalllists_dl/03633/Vk_20100826_06-11.pdf
11. Serious Fraud Office. "DePuy International Limited ordered to pay £4.829 million in Civil Recovery Order" <http://www.sfo.gov.uk/press-room/latest-press-releases/press-releases-2011/depuy-international-limited-ordered-to-pay-4829-million-pounds-in-civil-recovery-order.aspx>
12. US Department of Justice. "Johnson & Johnson agrees to pay \$21.4 million criminal penalty to resolve foreign corrupt practices act and oil for food investigations" www.justice.gov/opa/pr/2011/April/11-crm-446.html
13. Cavallo A, Cerbo M, Fella D, Jefferson T, Migliore A, Perrini MR. "HTA Report. Prostheses for primary total hip replacement in Italy" Age.n.a.s, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, settembre 2008 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1202_listaFile_itemName_1_file.pdf
14. Braillon A. "Medical Devices and the Approval Processes: United States vs France!" Arch Int Med 2010;170(22):2040-1
15. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. "ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis" N Engl J Med 2009;361(20):1953-1962
16. Redberg RF. "Medical devices and the FDA approval process: balancing safety and innovation" Arch Int Med 2010 published online august 9
17. Audry A, Ghislain JC. "Le Dispositif Médical" Paris, France: Presses Universitaires de France; 2009:55, p57
18. Zuckerman DM, Brown P, Nissen SE. "Medical device recalls and the FDA approval process" Arch Int Med 2011;171(11):1006-11