



Il documento guida Europeo sulla valutazione rischio-beneficio per l'uso di ftalati nei dispositivi medici

Emanuela Testai

**Istituto Superiore di Sanità
Department of Environment and Health
Rome-Italy
*emanuela.testai@iss.it***



I dispositivi medici (DM) comprendono una vasta gamma di prodotti: si può stimare che esistano sul mercato 400.000 diverse tipologie di dispositivi medici



I DM sono destinati ad essere impiegati sull'uomo a fini di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia, di una ferita o di un handicap oppure a scopo di sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico o destinati ad interventi sul concepimento.

Come per i farmaci i benefici per la salute non possono essere trascurati quando si valutano i rischi associati al loro impiego



La DG- SANTE non è coinvolta direttamente nella valutazione di sicurezza di singoli dispositivi. Tuttavia per far sì che gli aspetti regolatori siano aggiornati rispetto al progresso scientifico e tecnologico, ogni qualvolta uno specifico problema, in termini di sicurezza per i consumatori, investe il settore dei medical devices, la Commissione interpella con un mandato *ad hoc* il Comitato Scientifico (CS) preposto: lo **Scientific Committee on Health, Environment and Emerging Risks (SCHEER)**



https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/scheer_en

THE COMMITTEES

[About](#)[SCCS](#)[SCHEER](#)[ICCG](#)[Former committees](#)[DATABASE EXPERTS](#)[SCIENCE MADE SIMPLE](#)[PUBLICATIONS IN SCIENTIFIC JOURNALS](#)[NEWSLETTER AND SUBSCRIPTIONS](#)[LINKS](#)

SCIENTIFIC COMMITTEE ON HEALTH, ENVIRONMENTAL AND EMERGING RISKS (SCHEER)

The SCHEER, on request of Commission services, provides Opinions on questions concerning health, environmental and emerging risks.

In particular, the Committee provides Opinions on questions concerning emerging or newly identified health and environmental risks and on broad, complex or multidisciplinary issues that require a comprehensive assessment of risks to consumer safety or public health and related issues not covered by other European Union risk assessment bodies.

Examples of areas of activity include potential risks associated with: antimicrobial resistance; new technologies such as nanotechnologies; medical devices including those incorporating substances of animal and/or human origin; tissue engineering; blood products; fertility reduction; physical hazards such as noise and electromagnetic fields; the interaction, synergic effects and cumulative effects of risk factors and methodologies for assessing new risks. It may also be invited to address risks related to public health determinants and non-transmissible diseases.

The SCHEER shall also provide Opinions on risks related to pollutants in the environmental media and other biological and physical factors or changing physical conditions which may have a negative impact on health and the environment, for example in relation to air quality, water, waste and soil, as well as on life cycle environmental assessment.

MEMBERSHIP

- [List of members](#)
- Members can be contacted via the Secretariat.
- [List of working group-members and other supporting experts](#)
- [List of working group-members and other supporting experts](#)

MANDATES

The Committee usually produces its reports in response to a specific [request](#).

OPINIONS AND STATEMENTS

At the end of the risk assessment process, the Committee adopts [Opinions](#). The Committee can also, at its own initiative, publish statements on specific topics.

OPINIONS IN PLAIN LANGUAGE

For some Opinions – of direct relevance to the public – [easy to read fact-sheets](#) or [web summaries](#) are produced for non-specialists.

MEETINGS

- Here are all the available Agendas and the [minutes of working group meetings](#)
- Here are all the available Agendas and the [minutes of plenary meetings](#)

PROCEDURES

- [Rules of procedure](#)   of the Scientific Committees
- the stakeholder dialogue procedure is set out in Annex IV of that document.

CONTACT

SANTE-C2-SCHEER AT ec.europa.eu

FORMER SCIENTIFIC COMMITTEES

[Information on former Scientific Committees](#)

- **Hip implants**
- **(PIP) Silicone Breast Implants**
- **Bisphenol A**
- **Nanomaterials**
- **Dental amalgam**
- **DEHP**
- **Surgical meshes**



Why are potential dangerous phthalates allowed in medical devices, and who decides if their use is warranted?



Phthalates are widely used in the medical industry to make plastics softer and therefore more comfortable and pliable to use. You can find them in a variety of medical devices such as blood bags, intravenous

tubing, catheters, respiratory masks and disposable gloves.

A previous Opinion by the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) showed that the presence of DEHP (di-(2-ethylhexyl) phthalate), one of the most frequently used phthalates in medical devices, may pose health risks for vulnerable groups of patients, such as neonates. According to the Medical Device Regulation (REGULATION (EU) 2017/745) using phthalates that are carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction (CMR) or that are identified as endocrine-disrupting chemicals (ED), is only allowed when prudent and justified, and when the benefits clearly outweigh the risks. In addition, the Medical Device Regulation requires that the risks related to the use of potentially harmful phthalates are reduced as far as possible, e.g. by minimizing the release of the substance to the patient.

→ HOW CAN IT BE DETERMINED IF BENEFITS OUTWEIGH THE RISKS?

The European Commission, through its independent Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER), provides guidelines on how to perform the benefit-risk assessment needed for justifying the presence of CMR/ED phthalates in

medical devices, parts of medical devices or materials used to make them. The guidelines are intended to be followed by relevant stakeholders e.g. manufacturers, notified bodies and regulatory bodies.

→ HOW DO THESE GUIDELINES HELP?

The guidelines provide professionals with a step-by-step process to accurately weigh the benefits and the risks. They also provide a framework on how to assess and compare possible alternatives to the use of CMR/ED phthalates in medical devices. Besides the direct benefits to the patient being treated with a medical device containing phthalates (like blood bags) other functionalities of the phthalate within the medical device need to be considered.

In the guidelines, alternatives are defined as substances, materials, designs and medical treatments that can be used to replace the use of CMR and/or ED phthalates in medical devices. The benefit-risk assessment can help to evaluate the appropriateness of potential relevant alternatives. In this evaluation, several factors need to be included, such as the technical feasibility, device functionality, benefits and risks.

Performing any benefit-risk assessment on the use of phthalates and the development of alternatives in medical devices requires careful consideration of relevant patient subgroups regarding the use of medical devices and the resulting potential exposure.

These guidelines do not provide information on the risk benefit analysis of the use of a medical device itself. The overall analysis, when using the guidelines, will determine whether it is justified or not to use a specific CMR or ED phthalate in a medical device.

→ IN THE FUTURE

The SCHEER found that there is a considerable lack of data for the benefit-risk assessment for potential relevant alternatives for CMR/ED phthalates to be used in medical devices. Manufacturers are encouraged to collect and submit high quality data to fill this gap, and further research is encouraged on possibilities to replace these phthalates in medical devices.

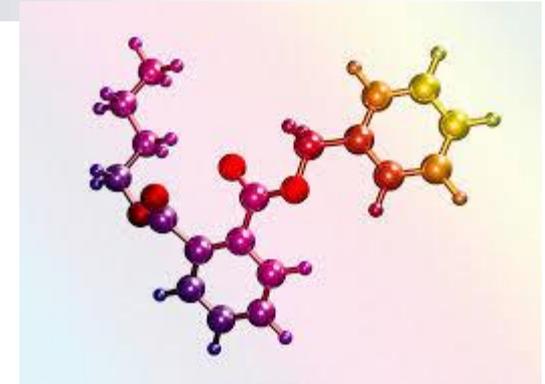
The benefit-risk analysis of the CMR/ED phthalates in a medical device needs to be updated when new scientific information becomes available, new guidelines are released, or the general benefit-risk determination of that medical device is updated.

This factsheet is based on the guidelines of the independent Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) on "the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices covering phthalates which are carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction or have endocrine-disrupting properties"

June, 2019

These guidelines are available at:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_015.pdf

Gli ftalati sono un gruppo di sostanze ampiamente utilizzate come **plastificanti** in una varietà di applicazioni industriali ma anche per la produzione di DM.



Il di-(2-(etilesil) ftalato (**DEHP**) è quello più utilizzato. Altri ftalati come il dimetilftalato (DMP) e il dietilftalato (DEP) non sono utilizzati come plastificanti ma come additivi non solo nei DM ma anche nei cosmetici e nei prodotti utilizzati per l'igiene della casa.

L'interazione tra ftalati e i polimeri in cui sono incorporati è debole, quindi possono essere rilasciati dal prodotto che li contiene sia nell'ambiente che nell'organismo.

Uno ftalato può migrare dalla plastica al fluido che entra in contatto con il dispositivo (es: soluzioni per nutrizione parenterale o farmaci, sangue) e arrivare al paziente, ma anche la migrazione può avvenire in tessuti o fluidi biologici nel caso in cui ne vengano in diretto contatto.



Opinion su DEHP in dispositivi medici (2015)

Il DEHP è utilizzato nei dispositivi in PVC (sacche, cateteri, tubi per dialisi, nutrizione parenterale, trasfusioni, intubazioni endotracheali) per renderli flessibili e durevoli.

La migrazione del DEHP dai DM può causare **livelli molto elevati di esposizione a DEHP.**

I gruppi per cui si verifica l'esposizione più elevata e per la quale non si escludono rischi per la salute, sono

- ✓ **adulti in dialisi**
- ✓ **neonati prematuri sottoposti a vari tipi di terapie intensive.**

Altri ftalati e materiali alternativi hanno una minore tossicità riproduttiva, ma

- ✓ non sono noti i dati relativi al loro rilascio nelle condizioni d'uso
- ✓ hanno tossicità diverse dalla riproduttiva o non ci sono dati

Nel frattempo **4 plastificanti per il PVC (BTHC, DEHT, DINCH, e TOTM)** per l'uso nei DM sono stati inclusi nell'aggiornamneto della European Pharmacopoeia (Council of Europe, EDQM 2018).

La possibilità di **sostituire** qualsiasi sostanza nei dispositivi medici con un qualsiasi **materiale alternativo**, dovrebbe essere sempre valutata considerando

- ✓ l'efficacia del trattamento,
- ✓ le proprietà di rilascio nelle reali condizioni d'uso del DM
- ✓ le caratteristiche tossicologiche del materiale alternativo.

A tale scopo c'è una reale necessità di acquisire dati sia sull'esposizione che sul profilo tossicologico dei materiali alternativi disponibili e di svilupparne dei nuovi.

Già nell'opinione del 2015 si chiedeva di considerare a fronte del rischio individuato il beneficio legato all'uso dei DM contenenti DEHP, soprattutto nel caso dei neonati prematuri



Il regolamento (UE) 2017/745 sui DM consente l'uso di sostanze classificate cancerogene, mutagene, tossico per la riproduzione (CMR) 1A /1B e/o come interferente endocrino (IE) al di sopra di una concentrazione dello 0,1% w/w solo quando possa essere fornita una giustificazione adeguata che ne spieghi l'utilizzo (allegato I, capitolo II, sezione 10.4).



Il Regolamento
Dispositivi Medici
MDR
Regolamento (UE) 2017/745

Certifico S.p.A. - IT

Nella giustificazione è necessario prendere in considerazione la disponibilità di sostanze, materiali, design e trattamenti medici alternativi e valutare i rischi associati all'esposizione al prodotto alternativo rispetto al rischio associate all'uso di CMR 1A/1B e/o IE.

Il rischio non è l'unico parametro da considerare: deve essere valutato anche l'impatto delle possibili alternative sulla funzionalità, le prestazioni e il rapporto beneficio-rischio (RBR) complessivo del DM in questione.

Alcuni ftalati sono classificati come CMR e EI.

La Commissione Europea ha chiesto allo SCHEER di elaborare linee guida sulla valutazione del rapporto rischio-beneficio (RBR) associate alla presenza nei DM di ftalati che siano classificati per proprietà CMR 1A/1B e/o IE.

Le Linee Guida sono state adottate nel Settembre 2019 nella loro versione finale, dopo un periodo di Consultazione Pubblica e di conseguente revisione.

Le Linee Guida, che potranno essere utilizzate dai produttori e dagli Organismi Notificati, descrivono

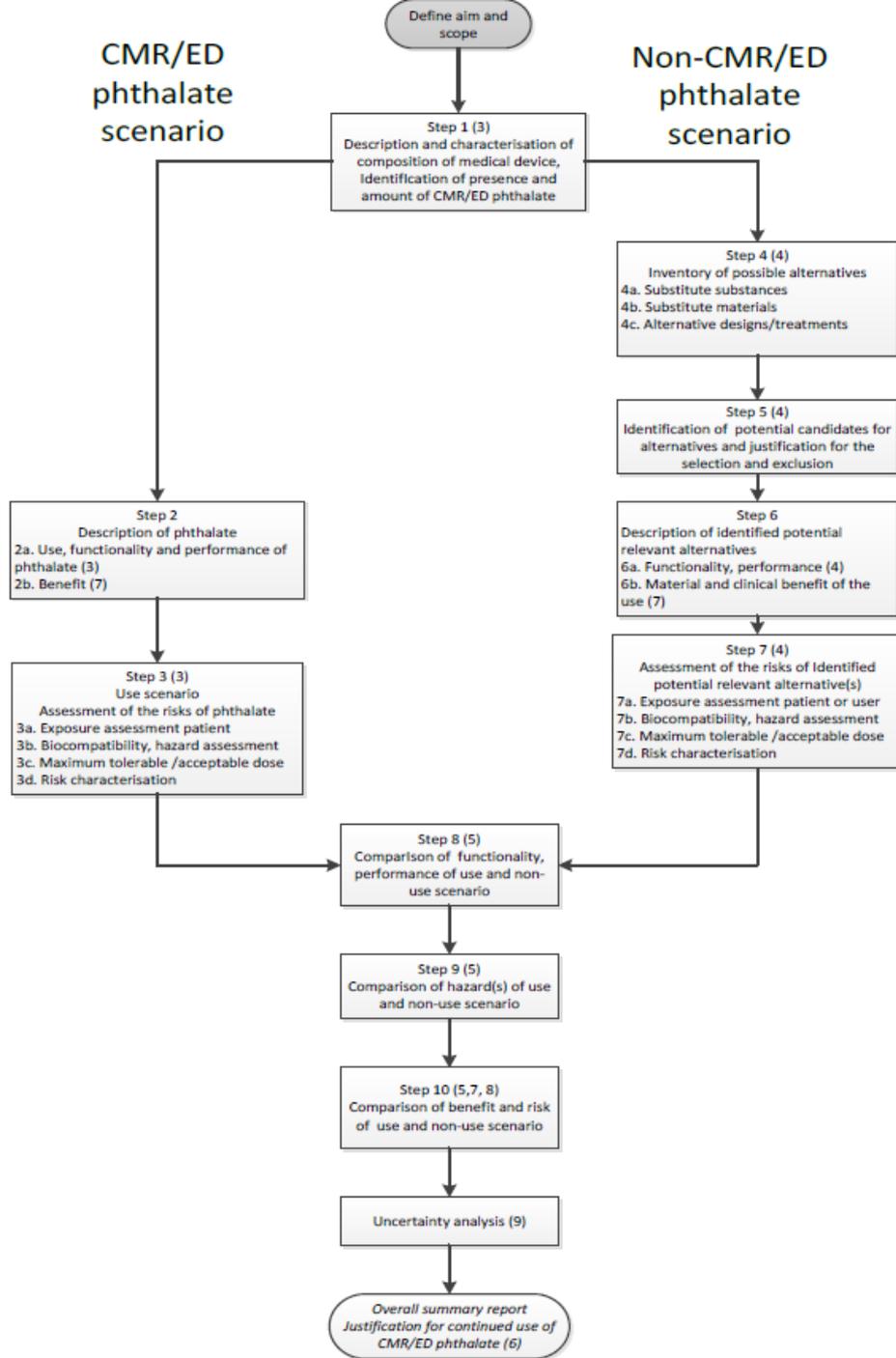
- i) la metodologia per condurre una valutazione del RBR da includere nella giustificazione della presenza di CMR 1A/1B o IE nei DM e/o in parti o materiali ivi utilizzati a percentuali superiori allo 0,1% in peso;
- ii) la valutazione di possibili alternative in termini di materiali, design del DM o trattamenti medici.

Le Linee Guida prevedono una procedura a step che essenzialmente riguarda:

- ❖ la valutazione del rischio del DM contenente uno o più ftalati che dovrebbero essere sostituiti;
- ❖ la valutazione del rischio del DM contenente uno o più alternative agli ftalati che dovrebbero essere sostituiti;
- ❖ una valutazione comparata dei rischi (inclusa la funzionalità e le prestazioni) associati al DM con e senza ftalati;
- ❖ una valutazione comparata dei benefici e dei rischi.

L'approccio pur essendo sviluppato per la presenza di ftalati in MD può anche essere utilizzato per valutare il RBR per altre sostanze contenute nei DM.





Assessment of potential relevant alternative(s) versus CMR/ED phthalate

Step 8:

Comparison of functionality and performance of CMR/ED phthalate as used in the medical device with functionality and performance of identified potential relevant alternative(s).

Step 9:

Comparison of hazard(s) of original CMR/ED phthalate as used in the medical device with hazard(s) of identified potential relevant alternative(s).

Step 10:

Comparison of benefit and risk of CMR/ED phthalate used in the medical device with identified potential relevant alternatives.

Norme orizzontali per i DM

- EN ISO 14971 processo di gestione dei rischi per i dispositivi medici e
- EN ISO 10993-1 test biologici per la valutazione di sicurezza dei dispositivi medici come strategia pianificata caso per caso per identificare i pericoli e stimare i rischi. La pianificazione dipende dalla natura del DM, dal tipo e dalla durata del contatto

Una revisione sistematica della letteratura fa parte della valutazione biologica di un dispositivo medico al fine di evitare test non necessari (EN ISO 10993-1).

La considerevole mancanza di dati utili per condurre una valutazione per le potenziali alternative all'uso degli ftalati ne limita fortemente l'applicazione.

SCHEER ha raccomandato ai produttori di generare dati di qualità sulle alternative per gli ftalati CMR.

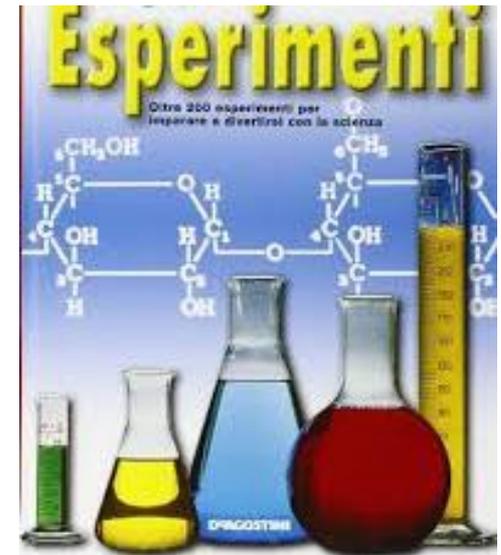


Table 1: Example for a comparison of CMR/ED phthalate with potential relevant alternative(s).

Assessment criteria	Description (examples)	Reference phthalate	Alternative I	Alternative II etc.
Identification of substances/material etc Name and CAS number	Chemical information	CAS 117-81-7		
Functionality/performance	Used as plasticiser	e.g. DEHP		
Clinical benefit/performance	Treatment possibility	e.g. Flexibility of tubing / red blood cells storage		
Material benefit				
Concentration (% w/w)				
Leaching from medical device for relevant conditions e.g. media, temperature, etc (mg per hour/day)				
Exposure estimation (realistic worst case use scenario) for relevant route of exposure				
Hazard identification	Local and systemic acute and repeat-dose toxicity, ED-properties, organ toxicity, CMR properties, biocompatibility, and others			
Identification of a point of departure for risk assessment (LOAEL, NOAEL, BMD, T25, BMD10)				
Identification of dose levels associated with minimal or negligible risk (e.g. DNEL, DMEL, TDI, TE, TI)				
Risk characterisation (MoE, MoS, RCR)				
Confidence estimation (see Table 2)				
Technical feasibility				
Other				

La tabella deve essere completata per ogni componente del DM che contiene ftalati di CMR/ED > 0,1%.

Devono essere scelti endpoint adeguati per il confronto, che potrebbero dar luogo a rischi di natura diversa rispetto a quelli dello ftalato.

- una riduzione dell'esposizione complessiva
- rischio ridotto in relazione alle proprietà CMR e/o ED
- mancanza di rischi per altri end-point
- funzionalità e prestazioni comparabili del DM



Lo ftalato CMR o EI non è ammesso sopra 0.1%.

The benefits of the CMR/ED phthalate use in a medical device need to be compared to the benefits of the potential relevant alternatives, with the focus of the analysis being on the net or incremental benefits of use of the CMR/ED phthalate in comparison to the alternatives. These benefits may include material or clinical benefits.

- E' possibile utilizzare in un MD uno ftalato CMR/ED, accettando così un rischio tossicologico, nel caso in cui il beneficio clinico sia molto elevato.
- Una lieve perdita della funzionalità medica potrebbe essere accettabile se si verifica una forte riduzione o addirittura l'assenza di rischio.
- Ogni confronto di una potenziale alternativa all'uso di un ftalato dovrebbe essere basato sulla combinazione di funzionalità, rischio e benefici per i pazienti.
- Lo SCHEER raccomanda di identificare e possibilmente quantificare le incertezze associate alla valutazione

- La disponibilità e l'accessibilità sul mercato potrebbero costituire una limitazione per l'introduzione di una sostanza/ materiale alternativo.
- La mancanza della disponibilità di una potenziale alternativa per un DM potrebbe portare alla conclusione che la sostituzione non è possibile e che l'uso di un fталato con proprietà CMR e/o ED debba continuare per mantenere il DM disponibile per i pazienti.
- Questo non deve limitare la ricerca di materiali alternativi, e non costituisce per se una giustificazione, ma a tutela dei pazienti è necessario considerare anche la disponibilità e l'accessibilità sul mercato.

In attesa di nuove prove scientifiche, lo SCHEER ha raccomandato di valutare l'uso e l'utilità delle Linee Guida dopo un periodo di applicazione di tre anni.

GRAZIE!



A voi per l'attenzione

**Un ringraziamento speciale al
WG dello SCHEER e agli altri
membri del CS**

