



# La valutazione della sicurezza: le sfide per il tossicologo

***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 **500.000 diverse tipologie** di DM



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.

**Medical Devices in Italia: circa 5.000 imprese (600 nel settore dei MD Made of Substances o MDMS), che impegnano circa 76.000 dipendenti**



Il 26 maggio 2021 è entrato in vigore il **nuovo Regolamento Europeo 2017/745/CE** il quale riporta i requisiti di **qualità, efficacia e sicurezza** che ogni dispositivo deve rispettare perché apporti i benefici rivendicati e non comporti rischi inaccettabili.

Ai dispositivi medici in generale, e ai MDMS nello specifico, sono richieste dimostrazioni di **efficacia** per ogni claim rivendicato, e di **sicurezza** per quanto riguarda **aspetti sia locali che sistemici**. Le evidenze richieste sono in funzione del tipo di dispositivo e delle indicazioni d'uso. All'interno delle garanzie di sicurezza sono richieste anche analisi riguardanti la **caratterizzazione chimica**, il **rilascio** di sostanze, la **stabilità e le condizioni di conservazione**.



Con il MDR:

- ❖ **Maggiore sicurezza:** i requisiti per l'approvazione dei dispositivi, in termini di prove pre-cliniche e cliniche sono maggiori per proteggere la salute dei pazienti.
- ❖ **Miglioramento della trasparenza:** il produttore deve pubblicare documenti relativi alla sicurezza e alle prestazioni cliniche per i dispositivi ad alto rischio e tenerlo aggiornato su base annuale, sulla Banca dati dell'Unione sui dispositivi medici (**EUDAMED**). Il database, precedentemente accessibile solo ai regolatori, sarà ora accessibile al pubblico.
- ❖ Chiara identificazione delle **responsabilità dei fabbricanti** rispetto a conformità e sicurezza



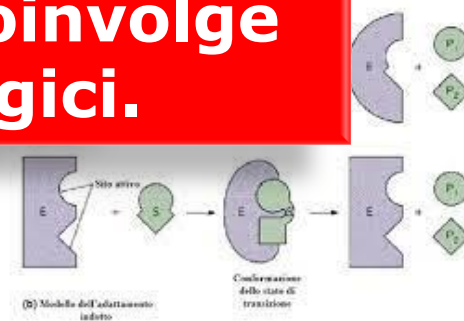
I **dispositivi medici a base di sostanze (MDMS)** sono tutti quei dispositivi consistenti in soluzioni, sospensioni, pomate, spray, compresse, barrette, gocce, polveri che vengono applicate sul corpo o introdotte nel corpo **la cui azione principale voluta è una azione medica, ottenuta con un**

**Spesso i DMDS contengono sostanze naturali, costituite da miscele complesse che interagiscono con l'organismo umano attraverso un meccanismo fisiologico che coinvolge complessi pathways biologici.**

DM e fa  
una ma  
ciò che li differenzia è il meccanismo d'azione.

Il farmaco agisce attraverso un meccanismo d'azione farmacologico (immunologico e metabolico) del tipo **modello chiave/serratura (recettori)**

Il Mdms ha invece un **meccanismo d'azione non farmacologico** ma fisico, meccanico o fisiologico



Le vecchie direttive e i decreti legislativi di recepimento sui DM non parlano mai in modo specifico di DMDS



**Oggi quindi in linea di massima non esistono DM «borderline».**

**I DMDS sono chiaramente identificabili per :**

- ✓ **L'azione terapeutica nel confronto con cosmetici e integratori alimentari**
- ✓ **Il meccanismo d'azione che regola l'azione terapeutica nel confronto con il farmaco**

applicate sulla pelle e che vengono **assorbite** dal corpo o in esso localmente disperse.

La novità principale introdotta è che i Mdms possono avere un'**azione sistemica**. Questo apre la strada a una forte innovazione del campo terapeutico dei MDMS ma anche ad una prima grossa **sfida** alla quale sono chiamati **farmacologi e tossicologi**



Ai farmacologi e tossicologi di base e clinici sarà chiesto di affrontare aspetti rilevanti per dimostrare l'**efficacia** e la classificazione come MD :

- definizione e capacità di discriminare per singole sostanze tra MoA farmacologico e non
- capacità di definire il MoA delle sostanze complesse

Il **sistema di classificazione dei DM** serve a garantire che il processo di valutazione di conformità sia **proporzionato al pericolo** potenziale del dispositivo.



**CLASSE I**

rischio  
basso



**CLASSE IIA**

rischio  
medio basso



**CLASSE IIB**

rischio  
medio alto



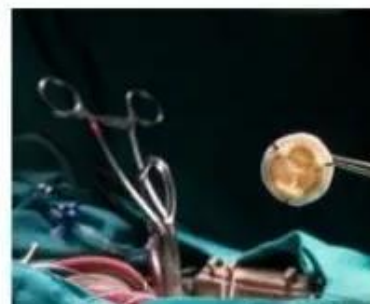
**CLASSE III**

rischio  
alto



**DISPOSITIVI  
IMPIANTABILI  
ATTIVI**

rischio  
alto

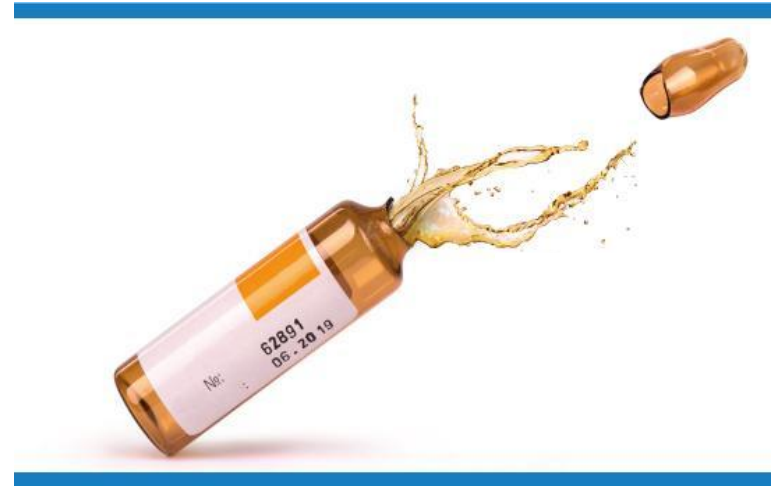




Secondo il nuovo Regolamento i DMDS con sostanze o combinazioni destinate a essere **introdotte** nel **corpo umano** attraverso un orificio del corpo o a essere applicate sulla pelle e che sono **assorbite dal corpo umano** o in essa **localmente disperse** possono essere classificati **dalla classe II alla classe III**.

Non è più ammessa la classe I, che consentiva al fabbricante di auto-certificare i propri prodotti.

Pertanto ogni MDMS immesso nel mercato dovrà essere verificato da un Organismo Notificato a garanzia della sua efficacia e sicurezza



Gli MDMS rientrano:

- ✓ Nella **classe III** se essi, o i loro prodotti di metabolismo, sono **assorbiti a livello sistemico** dal corpo umano al fine di conseguire la loro destinazione d'uso;
- ✓ Nella **classe III** se conseguono la loro destinazione d'uso nello **stomaco o nel tratto gastrointestinale inferiore** ed essi o i loro prodotti di metabolismo sono **assorbiti a livello sistemico** dal corpo umano al fine di conseguire la loro destinazione d'uso; **Al concetto di destinazione d'uso si aggiunge il concetto di assorbimento**
- ✓ Nella **classe III** se sono applicati per via **orale** e se sono assorbiti a livello sistemico, conseguono la loro destinazione d'uso su dette cavità;
- ✓ Nella classe **I Ib** in **tutti gli altri casi**

**La valutazione globale di sicurezza rappresenta un'altra sfida per il tossicologo**

## ALLEGATO II

### DOCUMENTAZIONE TECNICA

La documentazione tecnica e, se applicabile, la relativa sintesi che il fabbricante è tenuto a elaborare sono presentate in modo chiaro, organizzato, inequivocabile e in formato facilmente consultabile e comprendono in particolare gli elementi elencati nel presente allegato.

#### 1. DESCRIZIONE E SPECIFICHE DEL DISPOSITIVO, INCLUSI ACCESSORI E VARIANTI

##### 1.1. Descrizione e specifiche del dispositivo

#### 2. INFORMAZIONI CHE DEVONO ESSERE FORNITE DAL FABBRICANTE

#### 3. INFORMAZIONI DI PROGETTAZIONE E FABBRICAZIONE

#### 4. REQUISITI GENERALI DI SICUREZZA E PRESTAZIONE

La documentazione contiene informazioni per la dimostrazione della conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I che sono applicabili al dispositivo tenendo conto della sua destinazione d'uso, e comprendono una giustificazione, convalida e delle soluzioni adottate per soddisfare detti requisiti. La dimostrazione della conformità include:

#### 6. VERIFICA E CONVALIDA DEL PRODOTTO

La documentazione contiene i risultati e le analisi critiche di tutte le verifiche e di tutti i test di convalida e/o di studi intrapresi al fine di dimostrare la conformità del dispositivo alle prescrizioni del presente regolamento e in particolare ai pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione.

## 6.1. Dati preclinici e clinici

- a) Risultati dei test quali test tecnici, di laboratorio, di uso simulato e su animali, e della valutazione della letteratura esistente pertinente al dispositivo, tenendo conto della sua destinazione d'uso, o a dispositivi simili, riguardanti la sicurezza preclinica del dispositivo e la sua conformità alle specifiche;
- b) informazioni dettagliate concernenti la progettazione dei test, il protocollo di test completo o il protocollo di studio, metodi di analisi dei dati, oltre a sintesi di dati e conclusioni sui test riguardanti in particolare:
  - la biocompatibilità del dispositivo compresa l'individuazione di tutti i materiali a contatto diretto o indiretto con il paziente o l'utilizzatore,
  - la caratterizzazione fisica, chimica e microbiologica,
  - la sicurezza elettrica e la compatibilità elettromagnetica,
  - la verifica e la convalida del software (descrizione della progettazione e del processo di sviluppo del software nonché prova della convalida del software utilizzato nel dispositivo finito. Tali informazioni di norma comprendono la sintesi dei risultati di tutte le verifiche, le convalide e i test effettuati sia internamente che nell'ambiente, simulato o effettivo, dell'utilizzatore prima del rilascio finale. Tengono inoltre conto di tutte le diverse configurazioni hardware e, se del caso, di tutti i sistemi operativi identificati nelle informazioni fornite dal fabbricante),
  - la stabilità, compresa la durata di vita, e
  - le prestazioni e la sicurezza.



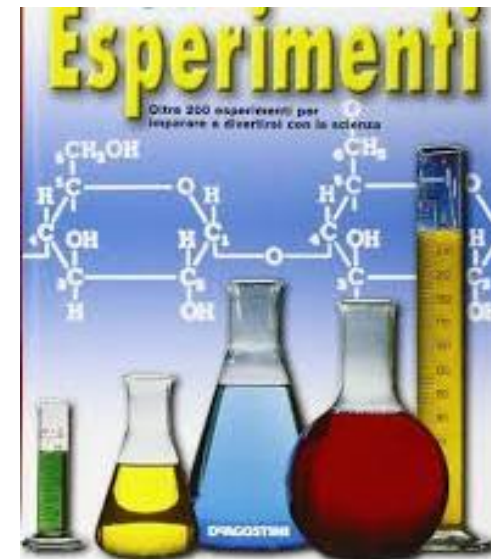
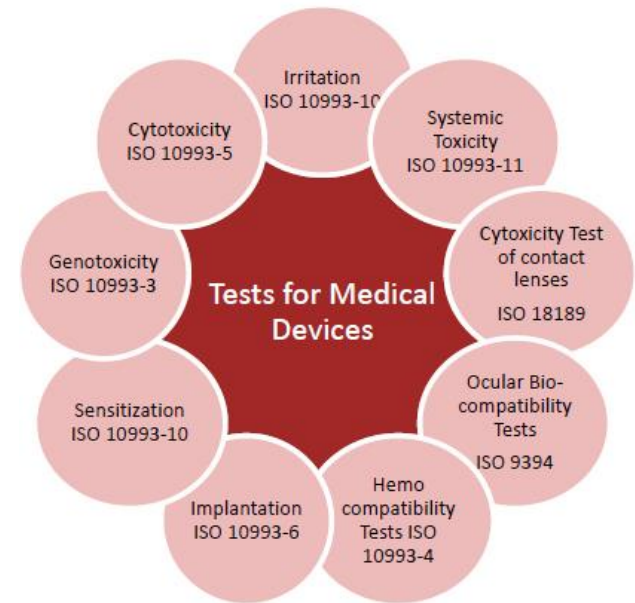
**Where applicable, conformity with the provision of Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council shall be demonstrated**

(\*) Direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 febbraio 2004, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche (GU L 50 del 20.2.2004, pag. 44).

## 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).



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.

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.<sup>15</sup>

La EU ha chiesto allo SCHEER di elaborare **Linee Guida che valutare il rischio beneficio per l'uso di ftalati**. Le Linee Guida (SCHEER, 2019) 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.





## Per i MDMS la situazione è diversa: il punto nodale è di nuovo l'assorbimento e la possibilità di indurre effetti sistemici

12. Dispositivi contenenti una sostanza considerata un prodotto medicinale e dispositivi che sono costituiti da sostanze o da una combinazione di sostanze che sono assorbite dal corpo umano o in esso localmente disperse
- 12.1. Nel caso dei dispositivi di cui all'articolo 1, paragrafo 8, primo comma, la qualità, la sicurezza e l'utilità della sostanza che, se utilizzata separatamente, sarebbe considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1, punto 2, della direttiva 2001/83/CE, sono verificate per analogia con i metodi di cui all'allegato I della direttiva 2001/83/CE, come previsto dalla pertinente procedura di valutazione della conformità di cui al presente regolamento.
- 12.2. I dispositivi costituiti da sostanze o da un'associazione di sostanze destinate a essere introdotte nel corpo umano e che sono assorbite dal corpo umano o in esso localmente disperse sono conformi, se del caso e in maniera limitata agli aspetti non contemplati dal presente regolamento, alle pertinenti prescrizioni di cui all'allegato I della direttiva 2001/83/CE, per la valutazione dell'assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione, tolleranza locale, tossicità, interazione con altri dispositivi, medicinali o altre sostanze e della possibilità di effetti collaterali negativi, come previsto nella procedura di valutazione della conformità applicabile ai sensi del presente regolamento.
13. Dispositivi contenenti materiali di origine biologica

## 6.2. Informazioni supplementari necessarie per casi specifici

- a) Se un dispositivo contiene come parte integrante una sostanza che, se utilizzata separatamente, può essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1, punto 2, della direttiva 2001/83/CE, compreso un medicinale derivato dal sangue o dal plasma umani ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 8, primo comma, una dichiarazione a tale riguardo. In questo caso la documentazione indica le fonti di tale sostanza e contiene i dati relativi ai test effettuati per valutarne la sicurezza, la qualità e l'utilità, tenuto conto della destinazione d'uso del dispositivo;
- b) se un dispositivo è fabbricato utilizzando tessuti o cellule di origine umana o animale, o loro derivati, e rientra nell'ambito di applicazione del presente regolamento a norma dell'articolo 1, paragrafo 6, lettere f) e g), e se un dispositivo contiene come parte integrante tessuti o cellule di origine umana, o loro derivati, con un'azione accessoria a quella del dispositivo, e rientra nell'ambito di applicazione del presente regolamento a norma dell'articolo 1, paragrafo 10, primo comma, una dichiarazione a tale riguardo. In tal caso la documentazione indica tutti i materiali di origine umana o animale utilizzati e fornisce informazioni dettagliate sulla conformità all'allegato I, punto 13.1 o punto 13.2, rispettivamente;
- c) nel caso dei dispositivi costituiti da sostanze o associazioni di sostanze destinate a essere introdotte nel corpo umano e che sono assorbite dal corpo umano o in esso localmente disperse, informazioni dettagliate comprendenti la progettazione dei test, i protocolli completi di test o di studio, i metodi di analisi dei dati e sintesi di dati e conclusioni sui test, per quanto concerne gli studi riguardanti:

— assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione,

— possibili interazioni di tali sostanze, o dei relativi prodotti del metabolismo, nel corpo umano con altri dispositivi, medicinali o altre sostanze, tenuto conto della popolazione destinataria, nonché le relative condizioni cliniche,

— tolleranza locale, e

— tossicità, comprese tossicità per somministrazione unica, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, cancerogenicità, tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo, applicabile a seconda del livello e della natura dell'esposizione al dispositivo.

In assenza di tali studi, è fornita una giustificazione;

- d) nel caso dei dispositivi che contengono sostanze CMR o interferenti endocrine di cui all'allegato I, punto 10.4.1, la giustificazione ai sensi del punto 10.4.2 di tale allegato;

Per i MDMS l'onere più evidente è rappresentato dalla richiesta della verifica della qualità e sicurezza del prodotto conformemente alle pertinenti prescrizioni di cui all'Allegato I della **Direttiva 2001/83/CE** sulle sostanze medicinali, per la valutazione di:

- ✓ assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione,
- ✓ tolleranza locale,
- ✓ tossicità,
- ✓ interazione con altri dispositivi, medicinali o altre sostanze e della possibilità di reazioni avverse.



Per il sottogruppo costituito da quei *dispositivi*, o *i loro ti*, *che sono sistematicamente assorbiti al fine di conseguirne la destinazione d'uso*, è prevista una procedura di consultazione che coinvolge **l'elaborazione di un parere da parte di un'autorità competente** designata dallo stato membro a norma della Direttiva 2001/83/CE o dell'EMA, anche se non vincolante per l'Organismo Notificato che certifica il dispositivo.

Molti considerano che il sistema di regolamentazione dei farmaci potrebbe essere troppo rigido per prodotti come le sostanze complesse naturali dei MDMS, che spesso hanno più di un meccanismo d'azione non-farmacologico e interazioni con più bersagli che concorrono all'effetto terapeutico dichiarato.

Un numero enorme di persone utilizza prodotti di efficacia e sicurezza non dimostrate.

Il regolamento eleva lo standard richiesto per dimostrare sicurezza ed efficacia per MD, sulla base di valutazioni di rischio/beneficio.

**Il fatto che molti prodotti usati nei dispositivi medici a base di sostanze sono noti da tempo come sicuri anche se ingeriti o applicati sulla pelle**



**non è necessariamente una prova di sicurezza**

## Come valutare il rischio per sostanze complesse?

- ❖ Un approccio può consistere nel trattare la **miscela complessa 'as a whole'** e valutare la sicurezza come se fosse una singola sostanza o principio attivo
- ❖ Una seconda alternativa sta nell'identificare e selezionare un **marcatore della miscela complessa** di sostanze naturali come principio attivo e isolarlo per uno sviluppo completo del farmaco (si perde però l'eventuale effetto cooperativo con gli altri componenti per la parte di efficacia)

## GUIDANCE

---

ADOPTED: 20 February 2019

doi: 10.2903/j.efsa.2019.5634

# **Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals**

EFSA Scientific Committee,

Simon John More, Vasileios Bampidis, Diane Benford, Susanne Hougaard Bennekou, Claude Bragard, Thorhallur Ingi Halldorsson, Antonio F Hernández-Jerez, Konstantinos Koutsoumanis, Hanspeter Naegeli, Josef R Schlatter, Vittorio Silano, Søren Saxmose Nielsen, Dieter Schrenk, Dominique Turck, Maged Younes, Emilio Benfenati, Laurence Castle, Nina Cedergreen, Anthony Hardy, Ryszard Laskowski, Jean Charles Leblanc, Andreas Kortenkamp, Ad Ragas, Leo Posthuma, Claus Svendsen, Roland Solecki, Emanuela Testai, Bruno Dujardin, George EN Kass, Paola Manini, Maryam Zare Jeddi, Jean-Lou CM Dorne and Christer Hogstrand

## Possible combination effects of substances A and B



**Additività di dose:** si assume che le sostanze si comportino come semplici diluizioni l'una dell'altra. La potenza tossica relativa si calcola rispetto agli altri componenti o ad una sostanza di riferimento, si sommano e poi si tratta come una sostanza singola. Possibili interazioni considerate assenti/trascurabili

## Come valutare il rischio per sostanze complesse?

- ❖ Un approccio può consistere nel trattare la **miscela complessa 'as a whole'** e valutare la sicurezza come se fosse una singola sostanza o principio attivo
- ❖ Una seconda alternativa sta nell'identificare e selezionare un **marcatore della miscela complessa** di sostanze naturali come principio attivo e isolarlo per uno sviluppo completo del farmaco (si perde però l'eventuale effetto cooperativo con gli altri componenti per la parte di efficacia)
- ❖ Un'alternativa consiste nel **considerare come medicinale uno specifico estratto** secondo la Direttiva 2004/24/CE, che ha introdotto la **registrazione dei "medicinali vegetali tradizionali"**, che prevede una registrazione parziale dove la sicurezza è data dall'uso di lunga data dell'estratto identificato nelle condizioni d'uso identificate, mentre il meccanismo d'azione e l'efficacia clinica del prodotto non necessitano di essere dimostrati e sono assunti come plausibili L'EMA ha pubblicato una serie di monografie erboristiche per l'autorizzazione dei medicinali tradizionali. **Ma questo limita qualsiasi innovazione**



- L'unico modo di conciliare la sicurezza con innovazione e sviluppo è quello di affrontare la valutazione dei rischi e dei benefici in modo appropriato, attraverso un team di professionisti (chimici, biologi, ingegneri dei materiali, esperti di tecniche di omica e in genere di NAMs) con competenze specifiche nell'ambito della tossicologia
- Ad esempio la considerevole mancanza di dati utili e di qualità per condurre una valutazione per le alternative potenziali all'uso degli ftalati ne limita fortemente l'applicazione.
- Chiudersi nel dire che quanto richiesto è 'troppo' e ricorrere alla via più semplice della medicina tradizionale non porta lontano
- La sfida è applicare metodologie già disponibili ma non usate nella valutazione di sicurezza dei DM o sviluppare tecniche che permettano di superare eventuali punti critici : i tossicologi sono pronti a raccoglierla

# GRAZIE!

