



**Sitox**  
**21° Congresso Nazionale della Società  
Italiana di Tossicologia - Bologna 20-22  
febbraio 2023**

“Dispositivi medici a base di sostanze:  
criteri di valutazione del rischio  
tossicologico”

## MDR (UE) 745/2017: le principali novità

### Applicabilità MDR UE 745/2017

- 26 Maggio 2021

### Obiettivi

- Aumentare il livello di sicurezza
- Garantire la rintracciabilità lungo l'intera catena di fornitura
- Rivedere i ruoli e le responsabilità dei soggetti coinvolti nel sistema di produzione e distribuzione



## MDR (UE) 745/2017: le principali novità

Il Parlamento Europeo ha approvato la richiesta di **proroga della Commissione Europea**.

In particolare, la proposta stabilisce che i certificati che erano validi al 26 maggio 2021, saranno automaticamente estesi e i dispositivi potranno essere immessi sul mercato fino al:

- a) 31 dicembre 2027**, per i dispositivi di classe IIb impiantabili e di classe III;
- b) 31 dicembre 2028**, per dispositivi di classe IIa e IIb

### Condizioni per poter usufruire di tale proroga

- ✓ Tali DM continuano ad essere conformi alla direttiva 93/42/CEE
- ✓ Non vi siano cambiamenti significativi nella progettazione e nella destinazione d'uso
- ✓ I DM non devono presentare un rischio inaccettabile per la salute
- ✓ Entro il 26 Maggio 2024 il fabbricante ha posto in essere un SGQ e presentato istanza formale per la valutazione della conformità secondo MDR
- ✓ Entro il 26 Settembre 2024 l'ON e il fabbricante hanno firmato un accordo scritto



---

Definizione di **dispositivo medico** ampliata

---

Definizione degli **Operatori Economici**

---

Introduzione del codice **UDI (Unique Device Identification)**

---

Sistema di registrazione elettronico → **EUDAMED**

---

Rafforzamento delle disposizioni relative alle **valutazioni cliniche** e alle **indagini cliniche**

---

Organizzazione di un **sistema di vigilanza** e di **sorveglianza post-commercializzazione (PMS)**

## Dispositivi a base di sostanza

Esigenza di valutare in modo più adeguato i possibili rischi associati ai DM a base di sostanza



Un dispositivo medico **a base di sostanze** è un dispositivo medico che:

- composto da sostanze consentite in un dispositivo medico, e
- non raggiunge l'azione principale prevista con mezzi farmacologici, metabolici o immunologici.

**Nuove regole di classificazione → Regola 21**

## MDCG 2022-5

### Farmaco

- Azione farmacologica, immunologica o metabolica.

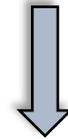
### Dispositivo medico

- Non consegue la sua destinazione d'uso con tali mezzi, sebbene la sua funzione possa essere coadiuvata da questi. Il meccanismo d'azione tipico è infatti di tipo «fisico» → azione meccanica, barriera fisica, lubrificazione.

### MDCG 2022 – 5

Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices

April 2022



**FARMACO      O      DISPOSITIVO  
MEDICO?**

Critero per differenziare un  
farmaco da un DM è il  
**MECCANISMO D'AZIONE**

## Allegato II - MDR → Documentazione Tecnica

### 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,

## ISO 10993-1:2018

### Biological evaluation of the medical device – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process

---

## BIOCOMPATIBILITÀ

---

Capacità di un dispositivo medico o di un materiale di funzionare con un'adeguata risposta dell'ospite in un'applicazione specifica

---

## ISO 10993-1:2018

Contestualizza la valutazione biologica in relazione all'analisi del rischio (ISO 14971)

---

Protezione delle persone dai potenziali **rischi biologici** derivanti dall'uso di dispositivi medici.

---

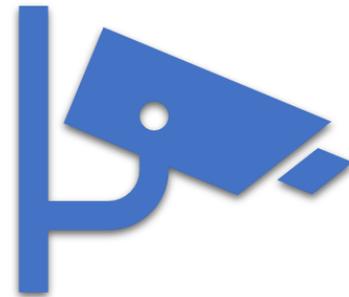
Descrivere la valutazione biologica dei DM nell'ambito di **un processo di gestione del rischio**, come parte integrante della valutazione complessiva e dello sviluppo di ogni DM.

---

Questo approccio combina la **revisione** e la **valutazione** dei dati esistenti provenienti da altre fonti e, se necessario, la **selezione e l'applicazione di test aggiuntivi** rilevanti per la sua sicurezza d'uso.

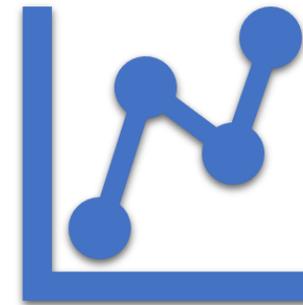
## VALUTAZIONE BIOLOGICA DEI DISPOSITIVI MEDICI

La valutazione biologica ha lo scopo di esaminare il comportamento delle sostanze/materiali.



### **Biological Evaluation Plan BEP**

Definire le modalità operative riguardanti l'analisi di sicurezza del dispositivo medico



### **Biological Evaluation Report BER**

Valutare il rischio tossicologico in considerazione della durata e del tipo di esposizione al dispositivo medico.

## BIOLOGICAL EVALUATION PLAN (BEP)

**Scopo:** definire le modalità operative riguardanti l'analisi di sicurezza del dispositivo medico



Identificazione di eventuali **rischi biologici**, considerando quale sia la gravità del danno che essi possono causare e la probabilità con cui questo danno possa accadere, per poi procedere minimizzarne il rischio tramite opportune misure di riduzione dello stesso



Pianificazione di una dettagliata **analisi bibliografica tossicologica**



Identificazione degli endpoint raccomandati, in base alla categoria di **contatto** con il corpo e alla **durata** dell'esposizione clinica (Annex A – ISO 10993-1:2018)

Table A.1 — Endpoints to be addressed in a biological risk assessment

Medical device categorization by			Endpoints of biological evaluation															
Nature of body contact		Contact duration	Physical and/or chemical information	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or intracutaneous reactivity	Material mediated pyrogenicity <sup>a</sup>	Acute systemic toxicity <sup>b</sup>	Subacute toxicity <sup>b</sup>	Subchronic toxicity <sup>b</sup>	Chronic toxicity <sup>b</sup>	Implantation effects <sup>b,c</sup>	Hemocompatibility	Genotoxicity <sup>d</sup>	Carcinogenicity <sup>d</sup>	Reproductive/developmental toxicity <sup>d,e</sup>	Degradation <sup>f</sup>	
Category	Contact	A - limited (≤24 h) B - prolonged (>24 h to 30 d) C - Long term (>30 d)																
Surface medical device		A	X <sup>g</sup>	E <sup>h</sup>	E	E												
		B	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Externally communicating medical device	bone/dentin <sup>i</sup>	C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			
		A	X	E	E	E	E	E					E	E <sup>j</sup>				
	Circulating blood	B	X	E	E	E	E	E	E			E	E	E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
Implant medical device	Tissue/bone <sup>i</sup>	A	X	E	E	E	E	E										
		B	X	E	E	E	E	E	E			E		E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			
	Blood	A	X	E	E	E	E	E	E			E	E	E	E			
		B	X	E	E	E	E	E	E			E	E	E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		

**Secondo i criteri di selezione definiti dalla UNI EN ISO 10993-1:2021 sono previsti i seguenti endpoint:**

- **citotossicità**
- **sensibilizzazione**
- **irritazione/reattività intracutanea**

UNI EN ISO 10993-1:2021. Criteri per la selezione dei test di biocompatibilità (Allegato A)

## BIOLOGICAL EVALUATION REPORT (BER)

Il report di valutazione biologica ha lo scopo di valutare quanto emerso dalle attività pianificate nel Biological Evaluation Plan (BEP) e la sicurezza del DM dal punto di vista tossicologico. In particolare, deve contenere almeno le seguenti informazioni:

- ❑ Esiti della valutazione del **rischio biologico** (test di biocompatibilità);
- ❑ Esito della valutazione del **rischio tossicologico** del DM e del packaging.

---

## Valutazione del rischio biologico

La valutazione biologica deve essere progettata ed eseguita per dimostrare il raggiungimento di specifici criteri di sicurezza basati sui risultati dell'analisi del rischio e/o sulla storia dell'uso dello stesso componente. Un'adeguata valutazione del rischio richiede la caratterizzazione dei pericoli tossicologici e delle esposizioni, nonché di altre potenziali risposte biologiche ai dispositivi medici.

### □ Esiti della valutazione del **rischio biologico**

- ✓ Viene fornita un'analisi dei risultati emersi e delle indicazioni fornite dai test di biocompatibilità eseguiti
- ✓ Descrizione di eventuali rischi biologici identificati (ISO 14971)

## Valutazione del rischio tossicologico

Per stabilire il profilo di sicurezza di un DM a base di sostanza è necessario condurre **una valutazione su base bibliografica dei dati tossicologici** disponibili sui componenti.



## Analisi SAR (relazione struttura-attività) mediante approccio Tox Tree

Toxtree è uno strumento SAR che può essere utilizzato per determinare e stimare la potenziale tossicità delle sostanze presenti nel DM.

Con tale approccio vengono ricercate le seguenti informazioni tossicologiche:

- **Classe di Cramer**
  - ❖ **Classe I:** basso livello di tossicità
  - ❖ **Classe II:** livello di tossicità intermedia
  - ❖ **Classe III:** possibile tossicità significativa
- **Predizione di irritazione oculare**
- **Predizione di irritazione cutanea**
- **Avviso di potenziale reazione allergica a livello cutaneo**
- **Avviso di potenziale mutagenesi in vitro (test Ames)**

## Analisi SAR (relazione struttura-attività) mediante approccio Tox Tree

1

Toxicological information								
SAR model (Tox-tree)	Classification GHS / CLP	Germ cell mutagenicity	Cancerogenicity	Reproductive toxicity	Development toxicity	Skin/Ocular Irritation	Respiratory/skin sensitization	Conclusions
Alert								

2

Toxicological information								
SAR model (Tox-tree)	Classification GHS / CLP	Germ cell mutagenicity	Cancerogenicity	Reproductive toxicity	Development toxicity	Skin/Ocular Irritation	Respiratory/skin sensitization	Conclusions
No available data								

Valutazione bibliografica utilizzando i database come **ECHA, CIR, EFSA, PUBMED**

## Threshold of Toxicological Concern o TTC

La **soglia di allarme tossicologico TTC** è uno strumento di analisi che prevede limiti di esposizione prudenziali, in assenza di sufficienti dati tossicologici specifici alla sostanza chimica.

Il valore TTC secondo la Classe di Cramer è definito applicando la tabella di conversione disponibile nel documento "Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree", elaborato dall'EFSA nel 2016 e riportato nella tabella.

Type of TTC value	TTC value in $\mu\text{g}/\text{person per day}$	TTC value in $\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$
With structural alert for genotoxicity	0.15	0.0025
OPs and carbamates	18	0.3
Cramer Class III	90	1.5
Cramer Class II	540	9.0
Cramer Class I	1800	30

Conversione dei valori TTC in  $\mu\text{g}/\text{kg}$  massa corporea (EFSA, 2016).

## Margin of Safety (MoS)

La ISO 10993-17 fornisce un metodo per calcolare i livelli massimi tollerabili a partire dai dati disponibili sui rischi per la salute.

Viene condotta un'indagine più approfondita sui livelli di esposizione in seguito all'applicazione del DM, considerando i parametri tossicologici di tutti gli ingredienti.

Si procede ad una **valutazione del Margine di Sicurezza (MoS)**, calcolato come rapporto tra la dose tollerabile (TI) e l'esposizione alla sostanza, il tutto moltiplicato per la massa corporea del paziente.

$$MoS = \frac{\textit{Tolerable Intake (TI)}}{\textit{exposure to the substance}} \times 58 \textit{ Kg}$$

Per il calcolo del MoS occorre definire i seguenti **parametri tossicologici**

**Quantità di sostanza per esposizione giornaliera**

**Dato Tossicologico mg/kg (NOAEL o LD50);**

**UF1, UF2, UF3**

⑩ **UF1:** Fattore di incertezza dovuto a variabilità interindividuale

⑩ **UF2:** Fattore di incertezza dovuto a variabilità tra specie sperimentale da cui provengono i dati tossicologici e uomo

⑩ **UF3:** Fattore di incertezza sulla qualità e pertinenza del dato tossicologico

Per il calcolo del MoS occorre definire i seguenti **parametri tossicologici**

**Modifying Factor (MF)**

$$MF = UF1 \times UF2 \times UF3$$

**Tolerable Intake (TI) (mg/kg/giorno)**

$$TI = \frac{NOAEL, LD50, etc}{MF}$$

**Tolerable Exposure (TE) (mg/giorno)**

$$TE = TI \times 58 Kg$$

## Margin of Safety (MoS)

L'analisi mediante approccio del Margin of Safety (MoS) conferma la sicurezza del dispositivo medico quando tutte le sostanze chimiche presenti mostrano un **MoS superiore a 1**.

$$MoS = \frac{\textit{Tolerable Intake (TI)}}{\textit{exposure to the substance}} \times 58 \textit{ Kg}$$

> 1



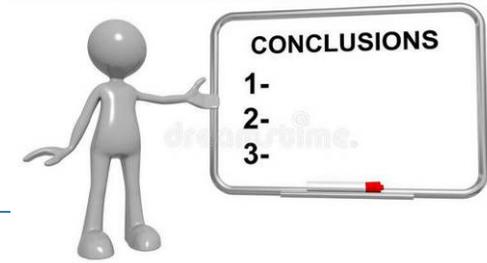
**Sostanza del DM sicura**

---

## Valutazione del rischio tossicologico del packaging

Oltre alle sostanze presenti nel dispositivo medico, viene valutata la composizione del packaging primario:

- ❑ dai dati reperibili da schede di sicurezza e specifiche tecniche fornite dai produttori
- ❑ Eventuali dichiarazioni di assenza di ftalati, CMR e SVHC
- ❑ Certificati in ambito alimentare
- ❑ Eventuali test effettuati
- ❑ conseguente analisi bibliografica.



## Conclusioni

- ✓ La valutazione del rischio biologico è un aspetto fondamentale della valutazione di un dispositivo medico e deve considerare tutti gli aspetti del potenziale rischio.
- ✓ Un'adeguata valutazione e gestione del rischio comporta l'identificazione delle sostanze del dispositivo medico e la caratterizzazione dei rischi tossicologici in relazione alla via e al tempo di esposizione.
- ✓ La norma ISO 10993-1:2018 contiene i principi generali da applicare per la valutazione biologica dei dispositivi medici. Fornisce indicazioni per la selezione dei test da eseguire in relazione alla natura, all'uso previsto, alla durata e al tipo di contatto del dispositivo medico con il corpo umano.
- ✓ È importante redigere un piano e report di valutazione biologica
- ✓ È importante considerare eventuali criticità legate al confezionamento primario

# GRAZIE PER L'ATTENZIONE



BIO BASIC EUROPE S.r.l.  
Via Antonio Panizzi n.10, 20146, Milano (MI)  
+39 024155729 - info@biobasiceurope.it  
[www.biobasiceurope.it](http://www.biobasiceurope.it) – P.IVA/CF 11930080152



CDC – ISTITUTO DI RICERCHE DERMO-CLINICHE  
Viale Misurata n. 59, 20146, Milano (MI)  
+39 0248371962 - info@cdcdermoistitute.it



BIO BASIC LAB  
"Parco Tecnico Scientifico" Università Pavia  
Via Taramelli n. 24, 27100, Pavia (PV)  
+39 024155729 - testing@biobasiceurope.it

