



# 21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

**Pericolo, rischio  
e rapporto  
rischio-beneficio**

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

**BOLOGNA**  
20-22 Febbraio 2023



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

# Corso

## Dispositivi Medici a base di sostanze

*Regolamento (UE) 2017/745 e prodotti borderline: principali novità e approcci valutativi.  
Esperienze di un Organismo Notificato su qualifica e classificazione.*

**Roberta Marcoaldi**

**Organismo Notificato Istituto Superiore di Sanità**





21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Dispositivi medici a base di sostanze

- **Regolamento (UE) 2017/745: principali novità**
- *Nuovi approcci valutativi*
- *Prodotti borderline*
- *Esperienze di un Organismo Notificato*
- *Campo di applicazione del Regolamento (UE) 2017/745: il caso dei prodotti senza finalità medica*



ORGANISMO NOTIFICATO





21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Dispositivi medici a base di sostanze

Il Regolamento (UE) 2017/745 ha introdotto diverse novità per la categoria dei *dispositivi medici a base di sostanze*.

Se ne parla molto (*considerando*, articoli e allegati).

Esigenza di valutare in modo più adeguato i rischi correlati all'utilizzo di prodotti a base di sostanze (prodotti invasivi o che possono essere assorbiti) nonché di rivedere le regole di classificazione.





21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Dispositivi medici a base di sostanze

Temi	Direttiva 93/42/CEE	Regolamento (UE) 2017/745
<b>DM a base di sostanze</b>	Non esplicitamente citati	Esplicitamente discussi
<b>Regole di classificazione</b>	Non prevedevano contatto con mucosa lesa Non specifiche per DM a base di sostanze	Prevedono contatto con mucosa lesa Introduzione della regola 21, modifica della regola 3 e della regola 14
<b>Requisiti di sicurezza e prestazione</b>	Requisiti per DM contenenti ftalati	Prevedono requisiti per CMR e interferenti endocrini Prevedono requisiti specifici per DM a base di sostanze
<b>Valutazione dei dati clinici di DM a base di sostanze</b>	Concetto di equivalenza demandato a linee guida	Introduzione di un nuovo concetto di equivalenza; diverse linee guida a supporto
<b>Procedure di valutazione della conformità</b>	Non presenti procedure speciali per DM a base di sostanze (solo per regola 13)	Previste procedure speciali per DM a base di sostanze oltre che per regola 14
<b>DM a base di sostanze senza finalità medica</b>	Non previsti	Nuovo campo di applicazione; pubblicazione delle specifiche comuni (Allegato IV)





## Dispositivi medici a base di sostanze

Se parliamo di dispositivi medici a base di sostanze, indipendentemente dal regime regolatorio nell'ambito del quale ci muoviamo, dobbiamo fare i conti con il tema della **qualifica di un prodotto**.

Responsabilità del Fabbricante, fin dalla fase di progettazione

Direttiva 93/42/CEE

Regolamento (UE) 2017/745

Quale è la destinazione d'uso del prodotto?

Quale è il principale meccanismo d'azione del prodotto?





21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Dispositivi medici a base di sostanze

Motivazione della qualifica del prodotto

### Prodotto medicinale

Raggiunge il principal intended use

Meccanismo d'azione farmacologico

Meccanismo d'azione immunologico

Meccanismo d'azione metabolico

### Dispositivo medico

Raggiunge il principal intended use

Meccanismo d'azione non farmacologico

Meccanismo d'azione non immunologico

Meccanismo d'azione non metabolico





21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Dispositivi medici a base di sostanze

Motivazione della qualifica del prodotto

Attenzione

effetto terapeutico  $\neq$  meccanismo d'azione



ORGANISMO NOTIFICATO







21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Dispositivi medici a base di sostanze

- *Regolamento (UE) 2017/745: principali novità*
- **Nuovi approcci valutativi**
- *Prodotti borderline*
- *Esperienze di un Organismo Notificato*
- *Campo di applicazione del Regolamento (UE) 2017/745: il caso dei prodotti senza finalità medica*



ORGANISMO NOTIFICATO





# Valutazione della conformità

Allegato I

## Requisiti generali di sicurezza e prestazione

Capo II  
Requisiti relativi alla  
progettazione e alla  
costruzione



Punto  
10.1 b)

10. Caratteristiche chimiche, fisiche e biologiche

10.1. I dispositivi sono progettati e fabbricati in modo tale da garantire che siano soddisfatti i requisiti relativi alle caratteristiche e alle prestazioni di cui al capo I. Una particolare attenzione va rivolta agli elementi seguenti:

a) scelta dei materiali e delle sostanze utilizzati, in particolare dal punto di vista della tossicità e, se pertinente, dell'infiammabilità;

b) compatibilità tra i materiali e le sostanze utilizzati e i tessuti biologici, le cellule e i fluidi corporei, tenendo conto della destinazione d'uso del dispositivo e, se del caso, assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione;



Regola 21

# Valutazione della conformità

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

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



Classe III

## Cosa cambia?

La **qualità e la sicurezza dei DM** viene verificata conformemente, per quanto applicabile e non previsto da MDR, all'Allegato I della direttiva 2001/83/CE (valutazione dell'assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione, tolleranza locale, tossicità, interazione con altri DM, medicinali, effetti collaterali negativi).

Per i dispositivi, o i loro prodotti di metabolismo, che sono **sistematicamente assorbiti dal corpo umano al fine di conseguire la destinazione d'uso**, l'Organismo notificato chiede un **parere scientifico a una delle autorità competenti** designate dagli Stati membri a norma della **direttiva 2001/83/CE o all'EMA**, relativamente alla conformità del dispositivo con le pertinenti prescrizioni di cui all'allegato I della direttiva 2001/83/CE.

Il **parere** è elaborato **entro 150 giorni**. L'Organismo Notificato lo tiene in debita considerazione.





# Valutazione della conformità

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

## Regola 21

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 (ADME),
- 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.

### Regola 21

Secondo trattino: valutazione/prova di assorbimento per escludere classe III

Terzo trattino: valutazione della dispersione locale

Quarto trattino: valutazione/prova di assorbimento per escludere altra classificazione

Valutazione della sicurezza biologica





## Valutazione della conformità

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

Regola  
21

### Il Fabbricante deve:

- Fornire evidenza della **qualifica** del prodotto (è o non è un DM)
- Studio dei **meccanismi d'azione** (attenzione alle sostanze complesse)
- **Classificare** il DM sulla base della destinazione d'uso (ma non solo...)
- Effettuare valutazioni in merito al possibile **assorbimento** o alla **dispersione locale**
- **Documentare** le valutazioni svolte (dati di letteratura/test)
- Utilizzare un **approccio proporzionato** (rischio, indicazioni d'uso, target pazienti)



Sfida  
per tossicologi e  
farmacologi



ORGANISMO NOTIFICATO





## Valutazione della conformità

Relazione sulla valutazione clinica e i relativi aggiornamenti e il piano di valutazione clinica  
(articolo 61, paragrafo 12, e allegato XIV, parte A)

**MDCG 2020-5**

**Clinical Evaluation - Equivalence**

**A guide for manufacturers and notified bodies**

**April 2020**

Whilst carrying out a clinical investigation is the most direct way to generate clinical data concerning the safety and performance of medical devices for the purpose of CE marking, clinical data can also be sourced from<sup>3</sup>

- *clinical investigation(s) or other studies reported in scientific literature, of a device for which equivalence to the device in question can be demonstrated,*
- *reports published in peer reviewed scientific literature on other clinical experience of either the device in question or a device for which equivalence to the device in question can be demonstrated*

Equivalence shall be demonstrated according to the MDR requirements<sup>4</sup>.

**Attenzione  
ai DM a base di sostanze**



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

www.sitox.org

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Valutazione della conformità

Relazione sulla valutazione clinica e i relativi aggiornamenti e il piano di valutazione clinica  
(articolo 61, paragrafo 12, e allegato XIV, parte A)

### Medical Device

Medical Device Coordination Group Document

MDCG 2020-6

- **Sufficienti** dati clinici
- Importanza del **PMS** nel quale è trattato il **PMCF**
- Dimostrazione di **equivalenza**
- Valutazione dei dati di **PMCF generati per la conformità alla MDD** (adeguati o meno)

### MDCG 2020-6

Regulation (EU) 2017/745: Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC

A guide for manufacturers and notified bodies

April 2020



ORGANISMO NOTIFICATO





# Valutazione della conformità

Relazione sulla valutazione clinica e i relativi aggiornamenti e il piano di valutazione clinica  
(articolo 61, paragrafo 12, e allegato XIV, parte A)

## Possibili fonti di dati clinici (post commercializzazione):

- Reclami, segnalazioni di incidenti
- Studi di PMCF, inclusi indagini cliniche post commercializzazione
- Studi clinici indipendenti condotti utilizzando il dispositivo medico
- Registri
- Dati di letteratura

## Medical Device

Medical Device Coordination Group Document

MDCG 2020-6

### MDCG 2020-6

Regulation (EU) 2017/745: Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC

A guide for manufacturers and notified bodies

April 2020



ORGANISMO NOTIFICATO





# Valutazione della conformità

Relazione sulla valutazione clinica e i relativi aggiornamenti e il piano di valutazione clinica  
(articolo 61, paragrafo 12, e allegato XIV, parte A)

Devo necessariamente condurre una indagine clinica nel caso di un legacy device?

- Se applicata la MEDDEV 2.12/2 i dati dovrebbero essere già disponibili
- E' possibile dimostrare l'equivalenza (e documentarla)?
- E' stato possibile basare la valutazione clinica su dati preclinici? (PMCF a conferma dei dati ottenuti)

Attenzione  
ai DM a base di sostanze

### Medical Device

Medical Device Coordination Group Document

MDCG 2020-6

### MDCG 2020-6

Regulation (EU) 2017/745: Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC

A guide for manufacturers and notified bodies

April 2020





21° Congresso Nazionale  
BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

# Valutazione della conformità

## Valutazione clinica legacy devices

Dati clinici possono essere raccolti anche mediante **survey** condotte direttamente con i pazienti, in particolare, quando è possibile **misurare l'esito segnalato dal paziente stesso** (questionari per valutare efficacia e sicurezza dei DM).



ORGANISMO NOTIFICATO





# Valutazione della conformità

## Valutazione clinica legacy devices

- Screening della letteratura scientifica e di altre fonti di dati clinici
- Studi post-commercializzazione
- Raccolta dati in registri/database
- **Survey da parte di operatori sanitari**
- **Survey di pazienti/utenti**
- Revisione di case report che possano identificare uso improprio o uso off-label

### Medical Device

Medical Device Coordination Group Document

MDCG 2020-7

### MDCG 2020-7

Post-market clinical follow-up (PMCF) Plan Template  
A guide for manufacturers and notified bodies

April 2020



ORGANISMO NOTIFICATO





21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

www.sitox.org

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

# Valutazione della conformità

## Valutazione clinica legacy devices

### Medical Device

Medical Device Coordination Group Document

MDCG 2020-8

### MDCG 2020-8

Post-market clinical follow-up (PMCF) Evaluation Report Template  
A guide for manufacturers and notified bodies

April 2020

Attenzione  
ai DM a base di sostanze

#### Section D. Evaluation of clinical data relating to equivalent or similar devices

In this section the manufacturer shall report all the clinical data collected relating to an equivalent device or selected similar device(s), provide an analysis and conclusions, and whether changes of the state of the art, or newly identified hazards would have an impact on the devices benefit-risk determination, the clinical evaluation and/or the PMCF plan.

Product name of equivalent / similar device	Results discussed	References used to get the results (publications, part of technical documentation from this equivalent / similar device)





# Valutazione della conformità

## Valutazione clinica legacy devices

- Differenti criteri fra MDD e MDR (**caratteristiche di equivalenza**)
- Dimostrazione di equivalenza (**ADME per DM regola 21**)
- Dimostrazione di equivalenza (**caso specifico dei DM in regola 14, rilevanza di eccipienti e coating**)
- Applicabile anche ai **dispositivi con finalità estetica (Allegato XVI)**
- No dichiarazione di equivalenza fra **prodotto con finalità medica** e **prodotto senza finalità medica**

### Medical Device

Medical Device Coordination Group Document

MDCG 2020-5

### MDCG 2020-5

#### Clinical Evaluation - Equivalence

A guide for manufacturers and notified bodies

April 2020

Attenzione  
ai DM a base di sostanze





## Linea guida borderline

### Medical Devices

Medical Device Coordination Group Document

MDCG 2022 – 5

### MDCG 2022 – 5

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

April 2022

- Definizione di **meccanismi d'azione**
- Guida per la determinazione della categoria di appartenenza (**medicinale, dispositivo medico**)
- Applicazione della **regola 14**
- Esempi di dispositivi medici
- Esempi di medicinali
- **Herbal products**
- Dispositivi medici a base di sostanze (regola 3, regola 21)
- **Combination products**





# Meccanismo d'azione

## Medical Devices

Medical Device Coordination Group Document

MDCG 2022 – 5

### MDCG 2022 – 5

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

April 2022

- Dispositivo medico e prodotto medicinale: **entrambi trattano/prevengono malattie**
- Importanza del *principal mode of action* per discernere fra i due settori
- Un prodotto può essere **dispositivo medico o prodotto medicinale**



ORGANISMO NOTIFICATO





## Meccanismo d'azione

### Medical Devices

Medical Device Coordination Group Document

MDCG 2022 – 5

### MDCG 2022 – 5

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

April 2022

- Quando si parla di meccanismo d'azione principale, la **quantità** (della sostanza) non è determinante...
- ma se si deve ottenere un **effetto** legato alla presenza della sostanza...



ORGANISMO NOTIFICATO







## Meccanismo d'azione

### Medical Devices

Medical Device Coordination Group Document

MDCG 2022 – 5

### MDCG 2022 – 5

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

April 2022

**Note 1:** In the context of these modes of action, a definition of the term 'substance' is given in Directive 2001/83/EC:

**"Substance:** Any matter irrespective of origin which may be:

- human, e.g. human blood and human blood products;
- animal, e.g. micro-organisms, whole animals, parts of organs, animal secretions, toxins, extracts, blood products;
- vegetable, e.g. micro-organisms, plants, parts of plants, vegetable secretions, extracts;
- chemical, e.g. elements, naturally occurring chemical materials and chemical products obtained by chemical change or synthesis."

This definition of substance includes cells or molecules involved in functioning in the immune system.



ORGANISMO NOTIFICATO





MDCG 2022 - 5  
Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices

April 2022

## Meccanismo d'azione

'**Pharmacological means**' is understood as an interaction typically at a molecular level between a substance or its metabolites and a constituent of the human body which results in initiation, enhancement, reduction or blockade of physiological functions or pathological processes. Examples of constituents of the human body may include, among others: cells and their constituents (cell membranes, intracellular structures, RNA, DNA, proteins, e.g. membrane proteins, enzymes), components of extracellular matrix, components of blood and components of body fluids.

Examples of action via pharmacological means:

- interaction between a ligand (e.g. agonist, antagonist) and a receptor;
- interaction between a substance and membrane lipids;
- interaction between a substance and components of the cytoskeleton.

Interazione  
specifica

Come affrontare il  
tema della  
concentrazione  
delle sostanze



ORGANISMO NOTIFICATO





MDCG 2022 - 5  
Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices  
Aprile 2022

# Meccanismo d'azione

**'Immunological means'** is understood as an action initiated by a substance or its metabolites on the human body and mediated or exerted (i.e. stimulation, modulation, blocking, replacement) by cells or molecules involved in the functioning of the immune system (e.g. lymphocytes, toll-like receptors, complement factors, cytokines, antibodies).

Examples of action via 'immunological means':

- modulation of an immune response (e.g. suppressing, blocking, activating, enhancing);
- replacement, reconstitution or introduction of natural or modified immune cells or molecules;
- triggering an immune response against the targeted tissues, cells or antigens by immune-specific recognition;
- targeting action of other linked or coupled substances.

Examples of substances acting via immunological means: vaccine, tetanus anti-serum, monoclonal antibodies, CAR-T cells, anti-venom, C1 esterase inhibitor.

When immunological recognition is used to target or direct the effects of linked or coupled substances, this recognition cannot be considered an ancillary action. Such products would therefore be deemed to act via immunological means and cannot be considered a medical device.

Coinvolgimento del sistema immunitario





# Meccanismo d'azione

'**Metabolic means**' is understood as an action of a substance or its metabolites which involves an alteration, including stopping, starting or changing the rate, extent or nature of a biochemical process, whether physiological or pathological, participating in, and available for, function of the human body.

The term 'biochemical processes' is understood as reactions available for the human body including anabolic and catabolic reactions and transport of substances between compartments. An interaction with a known receptor is not a prerequisite for the metabolic means of action.

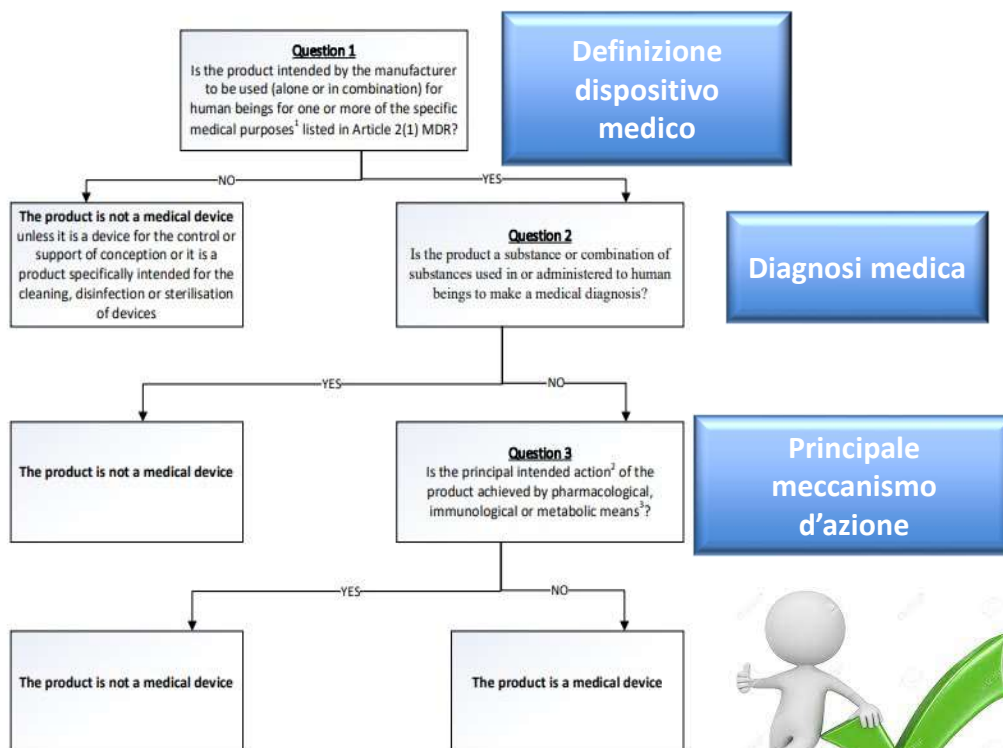
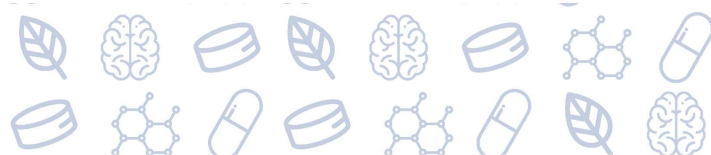
Examples of action via 'metabolic means':

- the movement of water due to active transport of electrolytes mediated by e.g. Na/K ATPase pumps;
- inhibition of endogenous enzymes, including the digestive enzymes;
- altering the electrolyte balance of the serum.

Interazione  
aspecifica?

Processi osmotici



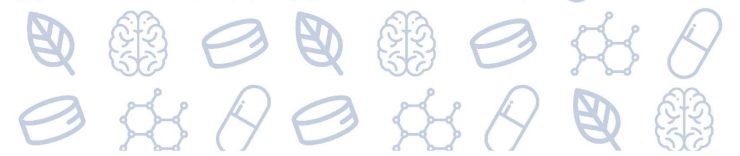


Medical Devices  
Medical Device Coordination Group Document MDCG 2022 – 5

MDCG 2022 – 5  
Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices  
April 2022

# Qualifica di un prodotto Processo decisionale





Medical Devices  
Medical Device Classification Data Document MDCG 2022 - 5

MDCG 2022 - 5  
Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices  
April 2022

La sostanza, se usata separatamente, può essere considerata un medicinale (non è importante la quantità)

La sostanza ha un'azione ancillare (importante per definire ambito regolatorio, importante per definire classificazione)



# Applicazione della regola 14

La sostanza è disponibile per l'uomo?



La sostanza non è disponibile per l'uomo

La sostanza è disponibile per l'uomo, ma non in quantità sufficiente da essere considerata ancillare



No azione ancillare, no regola 14

No azione ancillare, no regola 14





# Herbal Products

DIRETTIVA 2004/24/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 31 marzo 2004

che modifica, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

## 2. HERBAL PRODUCTS

### 2.1 Definitions of a herbal medicinal product and traditional herbal medicinal product

**Herbal medicinal product** (article 1 (30) MPD): Any medicinal product, exclusively containing as active ingredients one or more herbal substances (article 1 (31) MPD) or one or more herbal preparations (article 1 (32) MPD), or one or more such herbal substances in combination with one or more such herbal preparations.

A herbal medicinal product may be licensed under 3 different Articles of the MPD, and in particular article 16(a) regarding traditional use is a common avenue for this purpose, and requires that the herbal medicinal product complies with several conditions including sufficient data on traditional use, namely that the pharmacological effects or efficacy of the medicinal product are plausible on the basis of longstanding use and experience.

**Traditional herbal medicinal product** (Article 1 (29) MPD): A herbal medicinal product that fulfils the conditions laid down in Article 16a(1).

Medical Devices  
Medical Device Coordination Group Document MDCG 2022 – 5

MDCG 2022 – 5  
Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices  
April 2022





## Traditional Herbal Medicinal Products

The term 'traditional herbal medicinal product' is defined, as amended, in Art 1 (29) of Directive 2001/83/EC. For traditional herbal medicinal products the pharmacological effects or efficacy of the product are considered plausible on the basis of long-standing use and experience. A product that fully complies with the legal definition of a traditional herbal medicinal product is a medicinal product.

Medical Devices  
Medical Device Coordination Group Document MDCG 2022 - 5

MDCG 2022 - 5  
Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices  
April 2022

To facilitate the harmonisation of the process of authorisation and registration for (traditional) herbal medicinal products in the European Union, there are EU monographs (established by the EMA Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC) for certain herbal substances and preparations. To help in the qualification of some products, these monographs should be taken into account







# *Aloe barbadensis, folii succus siccatus*



## Well-established use

Can be used short-tem to treat occasional costipation

## Long-standing use

**Solo uso orale**  
**Efficacia (si letteratura)**  
**Sicurezza**  
**Più di 10 anni di utilizzo**

**DM contenenti mucillagini (contatto cute o mucosa)?**





## *Malva sylvestris, folium*



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Well-established use	Long-standing use
	Can be used to treat irritation of mouth or throat and associated dry cough. It can also be used to relieve mild discomfort of the stomach and gut

Uso orale  
Efficacia (no trials clinici)  
Scurezza  
Più di 30 anni di utilizzo





# Dispositivi medici contenenti derivati di origine vegetale

## Valutazioni caso per caso

- quali parti della pianta
- quale metodo di preparazione
- quale via di somministrazione
- possibilità di utilizzare dati di letteratura?
- necessità di test?





21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

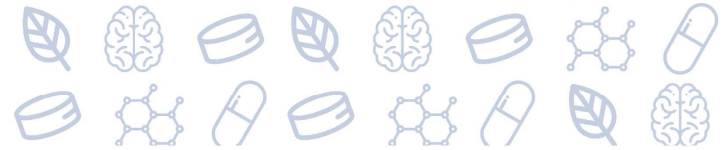
## Dispositivi medici a base di sostanze

- *Regolamento (UE) 2017/745: principali novità*
- *Nuovi approcci valutativi*
- **Prodotti borderline**
- *Esperienze di un Organismo Notificato*
- *Campo di applicazione del Regolamento (UE) 2017/745: il caso dei prodotti senza finalità medica*



ORGANISMO NOTIFICATO





## Prodotti borderline

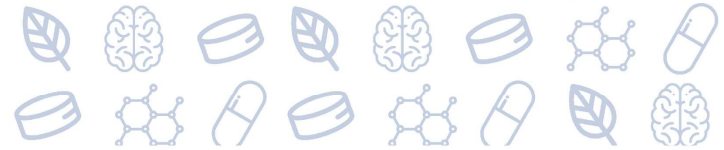
Manual on borderline and classification for medical devices under  
Regulation (EU) 2017/745 on medical devices and  
Regulation (EU) 2017/746 on *in vitro* diagnostic medical devices

Version 2 – December 2022

Borderline and  
Classification Working  
Group

- Qualificazione dei dispositivi medici e situazioni borderline con altri settori (IVD, biocidi, cosmetici...)
- Classificazione





# Qualificazione Borderline con prodotti medicinali

Manual on borderline and classification for medical devices under  
Regulation (EU) 2017/745 on medical devices and  
Regulation (EU) 2017/746 on *in vitro* diagnostic medical devices

Version 2 – December 2022

## Spray nasale con anticorpi per COVID-19

- Destinazione d'uso: contiene anticorpi che inattivano il virus SARS-CoV-2
- Azione principale: legame virus-anticorpo
- **No dispositivo medico**





# Qualificazione Borderline con prodotti medicinali

Manual on borderline and classification for medical devices under  
Regulation (EU) 2017/745 on medical devices and  
Regulation (EU) 2017/746 on *in vitro* diagnostic medical devices  
Version 2 - December 2022

Considerando la definizione di *immunological means*:

- L'anticorpo bovino si lega al virus, non determina un'azione che coinvolge il sistema immunitario
- Il legame blocca il virus
- Meccanismo d'azione immunologico?





## Classificazione di dispositivi medici

Manual on borderline and classification for medical devices under  
Regulation (EU) 2017/745 on medical devices and  
Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices  
Version 2 – December 2022

### Filler intradermici

- Destinazione d'uso: **medica** (modifica anatomia) o **non medica** (trattamento delle rughe)
- **Considerare la durata** per la classificazione (regole 7 o 8)
- **Impiantabili** (parzialmente o interamente assorbiti, introdotti nel corpo mediante intervento clinico)







21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Dispositivi medici a base di sostanze

- *Regolamento (UE) 2017/745: principali novità*
- *Nuovi approcci valutativi*
- *Prodotti borderline*
- **Esperienze di un Organismo Notificato**
- *Campo di applicazione del Regolamento (UE) 2017/745: il caso dei prodotti senza finalità medica*



ORGANISMO NOTIFICATO





## Attività di un Organismo Notificato

- Predisposizione di procedure e documenti per la richiesta di preventivo/analisi di fattibilità
- Linea guida per la predisposizione di un dossier tecnico
- Valutazione di conformità svolta da personale competente con adeguata esperienza
- Qualche esempio di rilievi riscontrati dall'esame della documentazione tecnica di prodotto
- Qualche esempio di rilievi riscontrati in fase di audit





21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Predisposizione di procedure e documenti per la richiesta di preventivo/analisi di fattibilità

### Organizzazione di incontri con i fabbricanti al fine di acquisire informazioni circa:

- stato della revisione della classificazione dei dispositivi medici oggetto di certificazione con particolare riguardo ai prodotti che ricadranno nelle regole 3-14-18-21
- disponibilità di dati clinici
- disponibilità di prove precliniche
- stato di redazione dei fascicoli tecnici
- stato di aggiornamento del Sistema di Gestione per la Qualità
- numero di terzisti ed eventuali siti produttivi esteri
- previsione invio domande di certificazione





21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## *Predisposizione di procedure e documenti per la richiesta di preventivo/analisi di fattibilità*

**Aspetti precontrattuali con particolare attenzione alla verifica della qualifica dei prodotti,  
che l'Organismo Notificato deve effettuare già in questa fase**

### A carico del Fabbricante

- Viene richiesto un **documento di sintesi** predisposto dal Fabbricante (descrizione del prodotto e **razionale di qualifica e classificazione**)
- Codifica del prodotto secondo il Regolamento (UE) 2017/2185 (codici **MDA, MDN, MDS, MDT**)
- **Iter di certificazione** prescelto
- Necessità di **procedure speciali** (Autorità competenti per i medicinali, valutazione rischio TSE)
- Stato sterile del prodotto e fornitori di processo
- Struttura logistica della produzione e flussi produttivi (sia Fabbricante che subcontraenti critici)





21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## *Predisposizione di procedure e documenti per la richiesta di preventivo/analisi di fattibilità*

**Aspetti precontrattuali con particolare attenzione alla verifica della qualifica dei prodotti,  
che l'Organismo Notificato deve effettuare già in questa fase**

### A carico dell'Organismo Notificato

- Verifica della **qualifica** e **classificazione** del prodotto
- Analisi di fattibilità (**audit** nei cinque anni di durata della certificazione)
- Analisi di fattibilità (**valutazione documentazione tecnica** nei cinque anni di durata della certificazione)
- Tempi e costi
- Preventivo economico con validità limitata (10 giorni)



ORGANISMO NOTIFICATO





## Fase precontrattuale e fase contrattuale Qualifica e classificazione

Obblighi Fabbricante	Obblighi Organismo Notificato
<b>Allegato II</b> Punto 1.1 a) d) e) Descrizione del dispositivo medico e principi di funzionamento	<b>Allegato VII</b> Punto 4.2 d) Procedure documentate per acquisire informazioni e valutare se il prodotto ricade sotto MDR e se correttamente classificato
	<b>Allegato VII</b> Punto 4.3 b) Procedure documentate per il riesame del contratto (qualifica e classificazione)



ORGANISMO NOTIFICATO





21° Congresso Nazionale

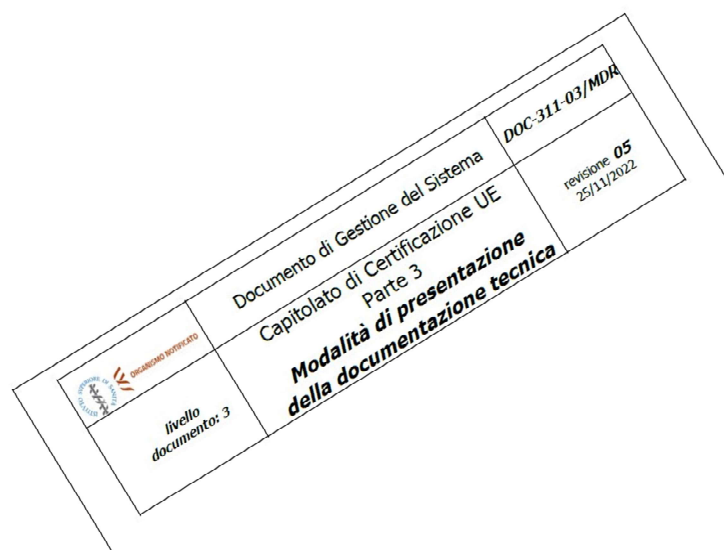
Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Linea guida per la predisposizione della documentazione tecnica



- Identificazione del fascicolo tecnico
- Informazione su **Fabbricante, Mandatario, Organismo Notificato**
- **Descrizione** del dispositivo medico (qualifica, classe, varianti, nomi commerciali, UDI di base, generazioni precedenti ecc.)
- Informazioni supplementari per **casi specifici DM** (con sostanza ancillare, con derivati di origine animale, con sostanze CMR o interferenti endocrini, DM a base di sostanze, ecc.)
- **Progettazione**
- **Fabbricazione** (fornitori, subappaltatori critici, controlli di processo, controlli finali per rilascio)
- **Requisiti generali di sicurezza e prestazione**
- **Analisi e gestione del rischio**
- **Valutazione preclinica** (verifica e convalida del DM)
  - Condizioni microbiologiche
  - **Valutazione clinica**
- **Etichettatura ed istruzioni per l'uso**
- **Sorveglianza post-commercializzazione**
- Allegati





21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

www.sitox.org

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Valutazione di conformità svolta da personale competente con adeguata esperienza

24.11.2017

IT

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

L 309/7

### REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) 2017/2185 DELLA COMMISSIONE

del 23 novembre 2017

relativo all'elenco dei codici e delle corrispondenti tipologie di dispositivi destinato a specificare lo scopo della designazione degli organismi notificati nel settore dei dispositivi medici a norma del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio e dei dispositivi medico-diagnostici in vitro a norma del regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio

(Testo rilevante ai fini del SEE)

Decreti di designazione e notifica su NANDO

**MDA:** DM attivi, impiantabili e non

**MDN:** DM non attivi, impiantabili e non

**MDS:** codice orizzontale per DM con caratteristiche specifiche (presenza sostanze animali o medicinali, dispositivi sterili, ecc.)

**MDT:** codice orizzontale per tecnologie o processi specifici utilizzati per i DM (trasformazione chimica, produzione di farmaci, trasformazione plastiche, camere bianche e ambienti controllati, imballaggio ed etichettatura)



ORGANISMO NOTIFICATO







## Valutazione di conformità svolta da personale competente con adeguata esperienza

Soluzione oftalmica con farmaco ancillare

### Codice MDN

**MDN 1213** Dispositivi non impiantabili non attivi costituiti da sostanze destinate ad essere introdotte nel corpo umano attraverso un orifizio del corpo o per via percutanea

**Codici MDS** Dispositivi con caratteristiche specifiche

**MDS 1005** Dispositivi sterili - **MDS 1001** Dispositivi contenenti sostanze medicinali - **MDS 1003** Dispositivi fabbricati utilizzando tessuti o cellule di origine animale, o loro derivati

**Codici MDT** Dispositivi per i quali sono utilizzati tecnologie o processi specifici

**MDT 2007** Dispositivi che richiedono conoscenze sulla produzione di farmaci - **MDT 2008** Dispositivi fabbricati in camere bianche e ambienti controllati associati - **MDT 2011** Dispositivi che richiedono un imballaggio, compresa l'etichettatura

Medical Device  
Medical Device Coordination Group Document MDCG 2019-13

**MDCG 2019-13**  
Guidance on sampling of MDR Class IIa / Class IIb and IVDR Class B / Class C devices for the assessment of the technical documentation  
December 2019

### 3 Definitions

The Regulations do not contain definitions of certain terms applicable to sampling, and in some instances certain definitions given cannot be used on an operational level. Therefore, only for the purpose of this guidance the following definitions apply:

3.1. Category of devices: category of devices should be understood as the relevant MDAMDN codes (MDR) or IVR codes (IVDR) according to Regulation (EU) 2017/2185 on the codes for the designation of notified bodies.

3.2. Generic device group<sup>2</sup>: is to be understood:

- in respect of the MDR<sup>3,4</sup> as the 4<sup>th</sup> level of the European Nomenclature on Medical Devices (EMDN) <sup>5,6</sup> (i.e. combination of one letter plus 6 digits), and
- in respect of the IVDR as the 3<sup>rd</sup> level of the EMDN (i.e. combination of one letter plus 4 digits respectively) in combination with the most appropriate IVP code.

Attività di campionamento, da parte dell'Organismo Notificato, per dispositivi medici di classe IIb e di classe IIa (sia prima dell'emissione della certificazione UE sia durante la sorveglianza)



ORGANISMO NOTIFICATO



## Qualche esempio di rilievi riscontrati dall'esame della documentazione tecnica di prodotto

### Qualifica e classificazione

- Non chiara dimostrazione del meccanismo d'azione
- Non chiaramente identificato il ruolo dei singoli componenti
- Claim non supportato a livello di documentazione prodotta
- Utilizzazione delle regole di classificazione
- Mancata giustificazione della regola scelta
- Non appropriata valutazione delle valutazioni ADME per i DM a base di sostanze
- Problemi di classificazione per DM che vanno a contatto con cute o mucosa lesa





## Qualche esempio di rilievi riscontrati dall'esame della documentazione tecnica di prodotto

### Valutazione dei dati clinici

- Dati di post-market clinical follow up per i legacy devices scarsi o assenti
- Dimostrazione dell'equivalenza solo su base bibliografica
- Dimostrazione dell'equivalenza non discussa



### Sicurezza biologica/prove precliniche

- Valutazione ADME solo per DM classificati in regola 21
- Studi ancora in corso (caratterizzazione, tossicità)
- Assenza di valutazione complessiva dei dati preclinici



## Qualche esempio di rilievi riscontrati dall'esame della documentazione tecnica di prodotto

### Procedure di valutazione della conformità

- Non chiara evidenza dell'esclusione dell'art. 54 per i legacy devices (classe III impiantabili)



### Etichettatura e istruzioni per l'uso

- Indicazione di componenti non presenti nella documentazione tecnica
- Formule qualitative e quantitative (DM regola 21) non complete



## Qualche esempio di rilievi riscontrati in fase di audit

### Non conformità maggiore (NCM)

Qualsiasi deviazione che abbia un **impatto diretto sulla certificazione**, ossia una evidente carenza normativa nel rispetto di quanto previsto dai requisiti di prestazione e sicurezza e dalle prescrizioni dei regolamenti cogenti. Rientra in questa categoria anche qualsiasi non conformità minore non precedentemente risolta.

### Non conformità minore (NC)

Qualsiasi deviazione che non si configuri come non conformità maggiore, e quindi che **non abbia un impatto diretto sulla certificazione**, ossia una evidente carenza normativa nel rispetto di quanto previsto dai requisiti di prestazione e sicurezza e dalle prescrizioni dei regolamenti cogenti.

### Raccomandazione (RACC)

Ogni **spunto di miglioramento** per il quale non è mandatoria una risoluzione al fine del rilascio o del mantenimento della certificazione.



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

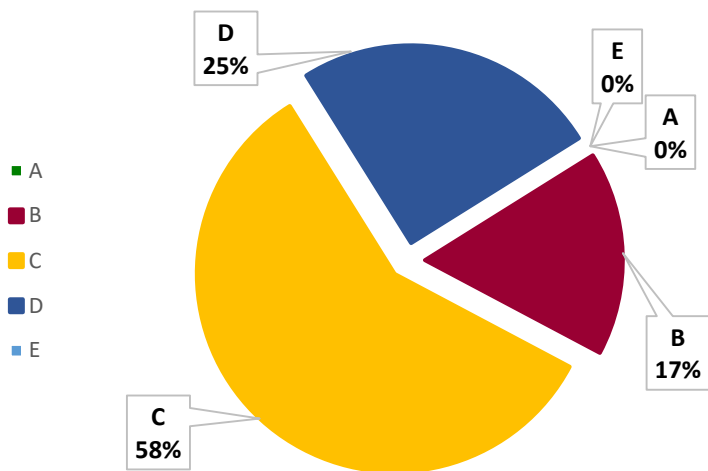
## Qualche esempio di rilievi riscontrati in fase di audit

- A → Non sono stati riscontrati rilievi, ma solo raccomandazioni
- B → Non sono state riscontrate Non Conformità maggiori, ma **solo Non conformità minori e raccomandazioni**
- C → **Sono state riscontrate Non Conformità maggiori o minori** che richiedono un trattamento entro le tempistiche previste dalle procedure dell'Organismo Notificato (60 giorni). Possono essere presenti anche raccomandazioni.
- D → **Sono state riscontrate Non Conformità maggiori critiche** che richiedono un trattamento entro una tempistica ridotta rispetto a quelle previste dalle procedure dell'Organismo Notificato. Possono essere presenti anche Non conformità minori e raccomandazioni.
- E → Sono state riscontrate Non Conformità maggiori e carenze critiche che hanno impatto su tutto il sistema e su tutti i processi tanto da rendere necessaria una **sospensione dell'audit**





Qualche esempio di rilievi riscontrati in fase di audit



Classe	Numero di riscontri	Percentuale
A	0	0%
B	6	17%
C	21	58%
D	9	25%
E	0	0%



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Qualche esempio di rilievi riscontrati in fase di audit

### Alcune tipologie di rilievi riscontrati (in ordine casuale e non di frequenza di riscontro)

- Non adeguamento dei riferimenti normativi all'interno del corpus documentale (ancora Direttiva e non MDR)
- Mancata conoscenza delle tempistiche di controllo previste da Eudamed (iniziale 1 anno e successivo ogni 2 anni)
- Mancato aggiornamento di organigramma e job description con PRN (incarico presente)
- Mancata definizione delle modalità con cui la PRN opererà all'interno dell'organizzazione del Fabbricante
- Mancata rivalutazione della progettazione alla luce dei requisiti MDR
- Mancata rivalutazione della qualifica dei subcontraenti alla luce dei requisiti MDR
- Mancata revisione dei contratti con i subcontraenti alla luce dei requisiti MDR
- Mancata revisione dei contratti con i distributori alla luce dei requisiti MDR
- Mancata individuazione degli importatori
- Mancata formazione secondo MDR
- Errori nella compilazione della Dichiarazione di Conformità (contenuti e utilizzo più lingue)
- Mancato inserimento tra i criteri di qualifica degli auditor, che svolgono audit interni ed esterni, della conoscenza del MDR
- Errori di ruoli nel rilascio del lotto ed emissione della dichiarazione di conformità (li firma la PRN)



ORGANISMO NOTIFICATO







21° Congresso Nazionale  
BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Dispositivi medici a base di sostanze

- *Regolamento (UE) 2017/745: principali novità*
- *Nuovi approcci valutativi*
- *Prodotti borderline*
- *Esperienze di un Organismo Notificato*
- **Campo di applicazione del Regolamento (UE) 2017/745: il caso dei prodotti senza finalità medica**



ORGANISMO NOTIFICATO





21° Congresso Nazionale  
BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

# Prodotti senza finalità medica

L 311/60

IT

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

2.12.2022

## REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) 2022/2346 DELLA COMMISSIONE

del 1° dicembre 2022

che stabilisce specifiche comuni per i gruppi di prodotti che non hanno una destinazione d'uso medica elencati nell'allegato XVI del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo ai dispositivi medici

(Testo rilevante ai fini del SEE)

L 311/94

IT

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

2.12.2022

## REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) 2022/2347 DELLA COMMISSIONE

del 1° dicembre 2022

recante modalità di applicazione del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda la riclassificazione di gruppi di determinati prodotti attivi che non hanno una destinazione d'uso medica

(Testo rilevante ai fini del SEE)





## Prodotti senza finalità medica

Necessità di  
indagini  
cliniche

Può essere  
impresso sul  
mercato fino  
al 22 giugno  
2028

22 giugno 2024 fino al 22 dicembre 2024

Lo sponsor ha ricevuto la notifica (art. 70) che la domanda di indagine clinica è completa e che l'indagine rientra nell'ambito del MDR

23 dicembre 2024 fino al 22 giugno 2026

Lo sponsor ha iniziato l'indagine clinica

23 giugno 2026 fino al 22 giugno 2028

Il Fabbricante ha firmato un accordo scritto con l'Organismo Notificato per la valutazione di conformità MDR



Già legalmente  
commercializzato prima  
del 23/06/2023

No modifiche  
significative



ORGANISMO NOTIFICATO





21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

www.sitox.org

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Prodotti senza finalità medica

No necessità di indagini cliniche

Prodotto senza CE MDD

Può essere immesso sul mercato fino al 22 giugno 2025

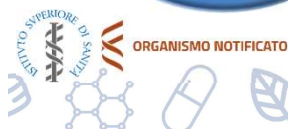
22 settembre 2023 fino al 22 giugno 2025

Il Fabbricante ha firmato un accordo scritto con l'Organismo Notificato per la valutazione di conformità MDR



Già legalmente commercializzato prima del 23/06/2023

No modifiche significative



ORGANISMO NOTIFICATO

www.sitox.org



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Prodotti senza finalità medica



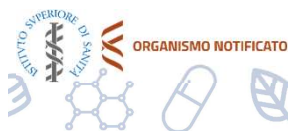
Imnesso sul mercato fino al 22 giugno 2028 o giugno 2025

Il prodotto era legalmente commercializzato prima del 23 giugno 2023, soddisfa la MDD ad eccezione del certificato valido se in scadenza dopo il 26 maggio 2021

No cambiamenti significativi

Dopo la data di scadenza del certificato la sorveglianza, nei termini di cui ai punti sopra, è assicurata mediante accordo scritto con l'Organismo Notificato che ha rilasciato il certificato MDD o da un Organismo Notificato designato per MDR e il fabbricante

**Prodotto con CE MDD**





21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

# Prodotti senza finalità medica

## Gestione del rischio – Allegato I (SC)

- Responsabilità del Fabbricante per la **gestione del rischio**
- **Competenza del personale**
- Individuazione pericoli, analisi dei rischi, valutazione dei rischi, controllo del rischio e valutazione dei rischi residui



[www.sitox.org](http://www.sitox.org)



21° Congresso Nazionale  
BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Società Italiana di Tossicologia

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

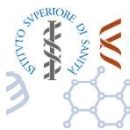
Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

## Prodotti senza finalità medica

### Sostanze, associazioni di sostanze utilizzati per filling facciali/cutanei Allegato IV (SC)

Gestione del rischio (rischi specifici)

- Scelta delle materie prime (biocompatibilità)
- Prodotto finale (biocompatibilità)
- **Riassorbimento**, ove applicabile
- Stato microbiologico
- **Somministrazione** (tecnica, strumenti di iniezione, quantità massima da iniettare)
- **Sostanze CMR e interferenti endocrini**: da valutare indipendentemente dalla quantità presente
- **Etichetta**: somministrazione esclusivamente da parte di operatori sanitari debitamente formati/qualificati/accreditati
- **Istruzioni per l'uso**: allegato comprensibile per utilizzatori profani, da consegnare al consumatore



ORGANISMO NOTIFICATO

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)



21° Congresso Nazionale Società Italiana di Tossicologia [www.sitox.org](http://www.sitox.org)  
BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023 Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

*Grazie!*

