



# 21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

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

**BOLOGNA**

20-22 Febbraio 2023

[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

**Corso: Dispositivi Medici a base di sostanze  
20 febbraio 2023**

# **Dispositivi a base di sostanze: test di valutazione della sicurezza preclinica**

***Emanuela Testai***

**Istituto Superiore di Sanità  
Department of Environment and Health  
Rome-Italy  
[emanuela.testai@iss.it](mailto:emanuela.testai@iss.it)**





Il nuovo Regolamento Europeo 2017/745/CE riporta i requisiti di **qualità, efficacia e sicurezza** che ogni dispositivo deve rispettare perché apporti i benefici rivendicati e non comporti rischi inaccettabili.

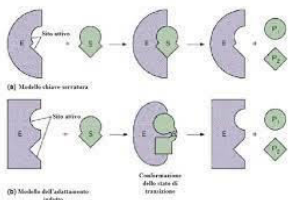
Ai dispositivi medici in generale, e ai MDMS nello specifico, sono richieste dimostrazioni di **efficacia** per ogni claim rivendicato, e di **sicurezza** per quanto riguarda **effetti sia locali che sistemici** con **prove pre-cliniche** e cliniche.

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**.





**I dispositivi medici a base di sostanze (MDMS)** sono quei dispositivi consistenti in soluzioni, sospensioni, pomate, spray, compresse, barrette, gocce, polveri contenenti sostanze ammesse\* in un dispositivo medico e che vengono applicate sul corpo o introdotte nel corpo la cui **azione principale** voluta è una **azione medica, ottenuta con un meccanismo fisico, meccanico o fisiologico** e quindi **non farmacologico** (del tipo chiave/serratura), **immunologico o metabolico** e che, pertanto, non possono essere inquadrati come farmaci.



- \* Non sono ammessi:
- ✓ materiale biologico vitale oppure organismi vitali, inclusi batteri, funghi e virus viventi e attivi
  - ✓ tessuti animali o umani vitali o cellule o loro derivati;

Se l'azione del MDMS è farmacologica, immunologica, metabolica ma **ancillare**, la classificazione del dispositivo segue le regole dell'Allegato VIII.

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

Per i **MDMS** per tutelare **sicurezza** e **qualità** dei prodotti, nel normarli si è tenuto conto che sono costituiti da sostanze o associazioni di sostanze destinate ad essere **introdotte** nel corpo umano attraverso un orifizio o applicate sulla pelle e che vengono **assorbite** dal corpo o in esso localmente disperse.

## Step n.1 : siamo davanti ad un MD o no?

I MDMS 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**
- ✓ **Assorbimento e biodisponibilità sistemica rispetto agli altri MD**

Alcuni **dispositivi medici** sono stati concepiti per essere **utilizzati insieme a un medicinale** per costituire un ***integral product*** (punto 8

e del p

**L'integ**  
**quali è**

non vie  
all'esau

Un disp  
rispetti  
disposi

**Integral products are regulated by EU pharmaceutical legislation (Directive 2001/83/EC or Regulation (EC) No 726/2004)**

**Regarding the device part, MDR Article 117 states that evidence of the conformity (MDR Annex I) including a CE certificate should be included or an opinion from a notified body on its conformity**

**dell'immissione sul mercato e se il prodotto è destinato esclusivamente all'uso nella combinazione data e non è riutilizzabile.**

- Se i componenti (medicinale e dispositivo) **non sono fisicamente integrati durante la produzione**, ma sono combinati per la somministrazione non si parla di prodotti integrali ma di :
- **Prodotti co-confezionati** – Il medicinale e il dispositivo medico sono immessi sul mercato imballati insieme in un'unica confezione.
  - **Prodotti Referenziati**: le informazioni sul medicinale (RCP e/o foglio illustrativo) si riferiscono a uno specifico dispositivo medico da utilizzare, ottenuto separatamente

Esempi : cucchiari e siringhe per la somministrazione orale, penne ricaricabili e iniettori che utilizzano cartucce, nebulizzatori, vaporizzatori, pompe per la somministrazione di medicinali e distributori elettronici di compresse.

# Flowchart for determining the regulatory status of combination products



Is it a medical device intended to administer a medicinal product?

Yes

No

Is it a single integral product intended exclusively for use in the given combination and which is not reusable?

Yes

No

MDR Article 1(9) second subparagraph  
governed by Dir 2001/83/EC or Reg (EC) 726/2004 + Annex I MDR

MDR Article 1(9) first subparagraph  
governed by MDR

Is it a medical device which incorporates as an integral part a substance which if used separately would be considered a medicinal product and is the action of the substance principal?

Yes

No

MDR Article 1(8) second subparagraph  
governed by Dir 2001/83/EC or Reg (EC) 726/2004 + Annex I MDR

MDR Article 1(8) first subparagraph  
governed by MDR + Consultation MPA



# Il sistema di classificazione dei MD è proporzionato al pericolo potenziale

- durata del contatto tra il dispositivo e il corpo
- parte anatomica con cui si realizza il contatto
- tipo di reazione che viene generata dal contatto

**Per i MDMS si aggiunge l'assorbimento e la cinetica necessari per realizzare l'azione medica prevista**

<b>CLASSE I</b>  rischio basso	<b>CLASSE IIA</b>  rischio medio basso	<b>CLASSE IIB</b>  rischio medio alto	<b>CLASSE III</b>  rischio alto
---	---	--	--

Secondo la Regola 21 del MDR 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**;
- ✓ Nella **classe IIa** se sono **applicati sulla pelle** o se sono applicati nella **cavità nasale** o in quella **orale** fino alla **faringe** e conseguono la loro destinazione d'uso su dette cavità (*effetti locali con **metabolismo e assorbimento** non legati all'azione terapeutica ma ugualmente rilevanti in termini di sicurezza*)
- ✓ Nella classe **IIb** in **tutti gli altri casi**

## 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

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

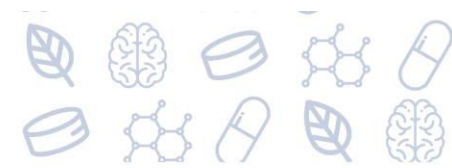
La documentazione contiene informazioni per la dimostrazione della conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I che sono applicabili al dispositivo tenendo conto della sua destinazione d'uso, e comprendono una giustificazione, convalida e verifica delle soluzioni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

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

- la verifica e la convalida del software (descrizione della progettazione e del processo di sviluppo del software
- la stabilità, compresa la durata di vita, e
- le prestazioni e la sicurezza.

Se del caso, è dimostrata la conformità alle disposizioni della direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(\*)</sup>.

<sup>(\*)</sup> 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).

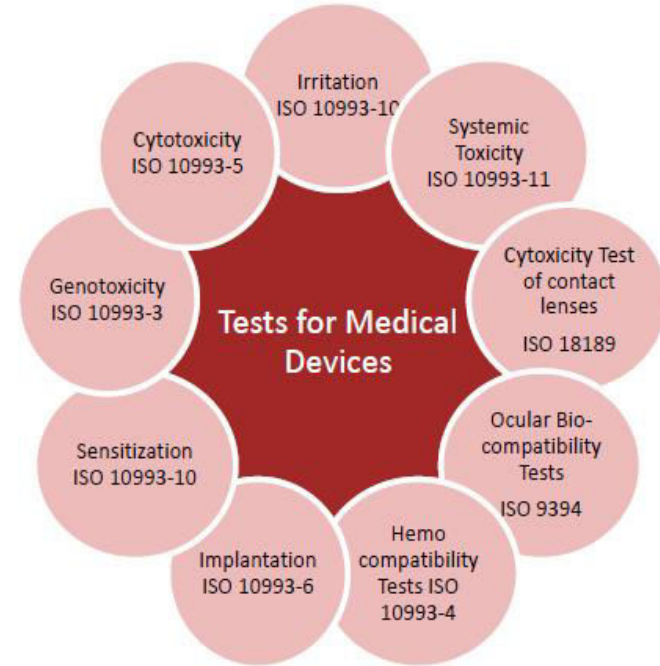




## Norme orizzontali per i MD

- 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).



ISO 10993-3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

ISO 10993-4: Selection of tests for interactions with blood

ISO 10993-5: Tests for in vitro cytotoxicity

ISO 10993-6: Tests for local effects after implantation

ISO 10993-7: Ethylene oxide sterilization residuals

ISO 10993-9: Framework for identification and quantification of degradation products

ISO 10993-10: Tests for cytotoxicity (acute and repeated toxicity- different routes)

ISO 10993-11: Tests for cytotoxicity (acute and repeated toxicity- different routes)

ISO 10993-12: Sample preparation and reference materials

ISO 10993-13-5: Identification and quantification of degradation products from polymeric medica, ceramics, metals and alloys

ISO 10993-16: Toxicokinetic study design for degradation products and Leachables

ISO 10993-18:2020 relativa alla **caratterizzazione chimica** assume in questo contesto un ruolo strategico per la definizione dei piani di valutazione biologica dei dispositivi

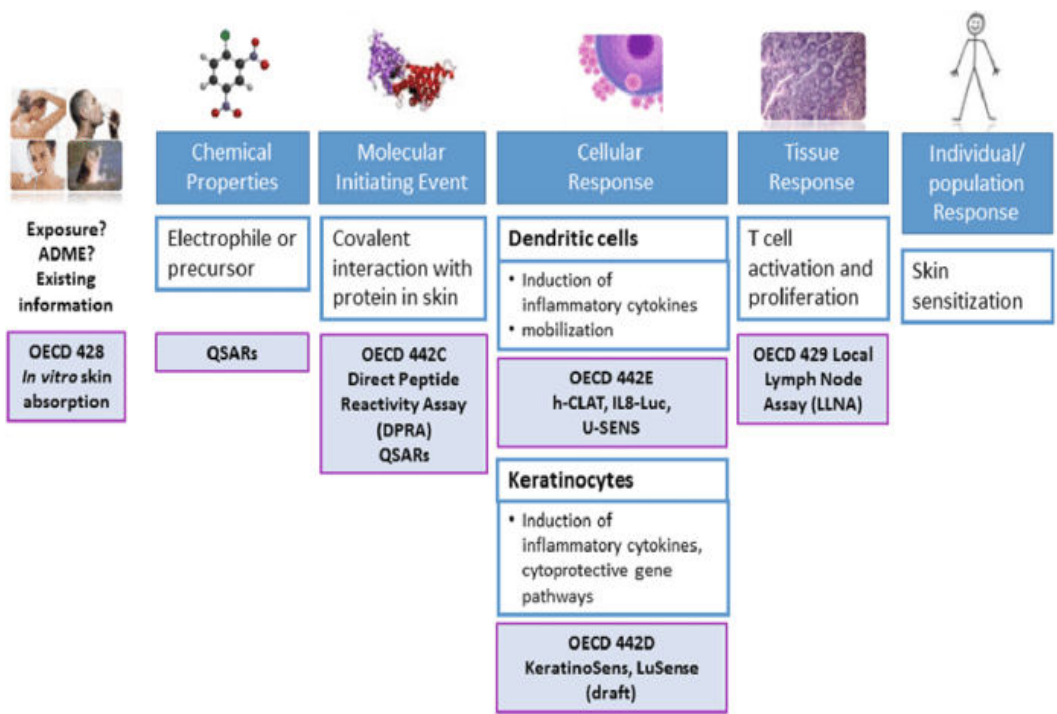
**ISO 10993-2: Part 2: Animal welfare requirements**

I tre end-points che devono essere sempre misurati per qualsiasi MD:

- **Cytotoxicity:** ISO 10993-5 : necessità di scegliere in modo opportuno la metodica in dipendenza ad esempio del metodo/veicolo di **eluizione** scelto, della **natura** del MD, della **sensibilità** del metodo in vitro, delle **possibili interferenze**
- **Irritation on skin** and other epithelia (or eyes): I tradizionali test in vivo (ISO 10993-10) possono e devono essere sostituiti con le **metodiche in vitro** disponibili e accetate a livello regolatorio per sostanze diverse dai MD (es.OECD TG). Ad oggi è disponibile anche **ISO 10993-23** con uso di 3D reconstructed human tissues
- **Skin sensitization:** ISO 10993-10 Disponibili test in vitro che, usati seguendo le strategie proposte da OECD, possono limitare/evitare il test in vivo. Se necessario, preferire LLNA (reduction e refinement) al M&K

E in aggiunta:

- **Genotossicità** : es: Ames test, Micronuclei, Mouse Lymphoma Assay



- GUIDANCE DOCUMENT FOR DESCRIBING NON-GUIDELINE IN VITRO TEST METHODS**

Series on Testing and Assessment No. 211

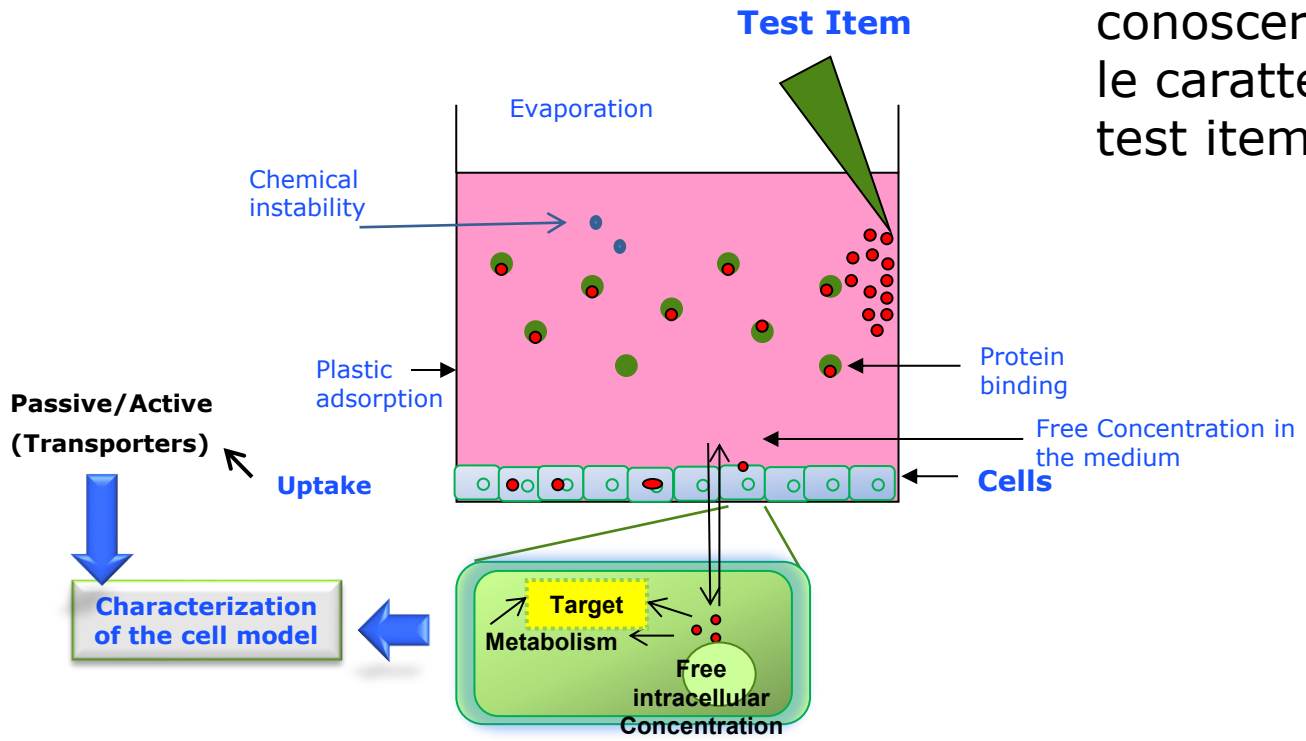
- GUIDANCE DOCUMENT ON GOOD IN VITRO METHOD PRACTICES (GIVIMP) for the development and implementation of in vitro methods for regulatory use in human safety assessment**

Series on Testing and Assessment No. 286



# In vitro biokinetics

Importanza di conoscere il modello e le caratteristiche del test item



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.



**Non sono metodi drammaticamente diversi, ma lo sono le richieste**

Per il sottogruppo costituito da quei *dispositivi 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.



Il **meccanismo d'azione** per confermare che il dispositivo medico agisce a livello superficiale e che il principale meccanismo d'azione è fisico, meccanico o chimico e non legato a fattori farmacologici, effetti immunologici o metabolici **può essere studiato in vitro** ad esempio su tessuti umani ricostruiti in 3D

Anche **l'assorbimento può essere studiato in vitro**: il protocollo può variare in base al tipo di dispositivo medico, alla formulazione e all'uso previsto, ma almeno per l'assorbimento cutaneo esiste una OECD TG n° 428. I dati vengono utilizzati per supportare la classificazione di un MD applicato sulla pelle. Seppure con alcuni accorgimenti può essere seguito il protocollo su altri epitelii 3D. Per gli altri processi ADME si può seguire la OECD TG N° 417 o la LG ICH S3A

## Welcome to the ICH Official Website

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) is unique in bringing together the regulatory authorities and pharmaceutical industry to discuss scientific and technical aspects of pharmaceuticals and develop ICH guidelines. Since its inception in 1990, ICH has gradually evolved, to respond to increasingly global developments in the pharmaceutical sector and these ICH guidelines are applied by a growing number of regulatory authorities. ICH's mission is to achieve greater harmonisation worldwide to ensure that safe, effective and high quality medicines are developed, and registered and maintained in the most resource efficient manner whilst meeting high standards. Since its announcement of organisational changes in October 2015, ICH has grown as an organisation and now includes 20 Members and 36 Observers.

## Sharing of ICH Perspectives

With ICH commemorating its 30th Anniversary in 2020, ICH is pleased to release a video in which ICH Members and Observers look back at ICH's evolution since its inception in 1990. reflect on the



### ICH Guideline Database

Search tools are available for easy retrieval of information on ICH Guidelines:

- Index of ICH Guidelines by keyword, status and date
- Status of Implementation of ICH Guidelines by ICH Members



### Help to Shape the ICH Guidelines

Your contribution will be considered by ICH for the documents currently under consultation available on this page.

Fondato nel 1990, l'**ICH** persegue l'obiettivo di armonizzare l'interpretazione e l'applicazione delle **linee guida** tecniche nella valutazione dei medicinali a uso umano





[CONTACT](#) [REGISTER](#)

**Q S E M**

HOME ABOUT ICH WORK PRODUCTS MEETINGS TRAINING NEWSROOM Search... [RSS] [Twitter] [LinkedIn] [Facebook]


Home \ ICH Guidelines \ Index of Guidelines

## Search the Index of ICH Guidelines

You can explore in the below table the index of all ICH Guidelines, finalised or under development, on the topics of Quality, Safety, Efficacy and Multidisciplinary.

Please select first the relevant topic. You can then search by ICH *Step* status, date, and/or by keyword. You can also download the information in a spreadsheet by clicking on "Download to XLS".

on each ICH Guideline is published on the ICH website via the respective ICH

 [Download to XLS](#)

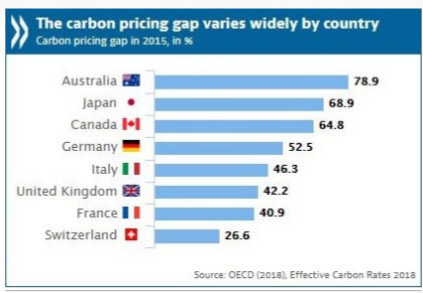
**Related Links** 

- [Quality Guidelines](#)
- [Safety Guidelines](#)
- [Efficacy Guidelines](#)
- [Multidisciplinary Guidelines](#)



**What's new**

- » Employment: Automation to hit some regions harder than others
- » Environment: Too few countries are pricing carbon high enough to meet climate targets
- » Economy: What have we learnt from the 2008 crisis?
- » Education: More effort needed to improve equity
- » Tax: Reform push to lower corporate tax rates
- » More news



18 September 2018

Governments need to raise carbon prices much faster if they are to meet their commitments on cutting emissions and slowing the pace of climate change under the Paris Agreement, according to Effective Carbon Rates 2018. The carbon pricing gap, which compares actual carbon prices and real climate costs, is still too wide, the report says.

[Read more](#)

**Focus**

**#10YearsAfter: Remarks by OECD Secretary-General Angel Gurría**



10 years after the failure of Lehman Brothers: "At the end of my first year in office, in June 2007, the OECD Economic Outlook stated that "the current economic situation is in many ways better than what we have experienced in years. [...]" Well, we all know what happened next: a crisis and a recession with impacts that we are still feeling."

[Read more](#)

[Inequality puts our world at risk](#)

<http://www.oecd.org>

**DATA**

G20 GDP growth nudges up to 1.0% in the second quarter of 2018

**VIDEO**

Artificial intelligence: Chess icon Garry Kasparov applauds OECD's latest move

**HAVE YOUR SAY**

The report on "Taxation of Offshore Indirect Transfers of Assets" is open for public comment. What's your view?

**CALENDAR**

OECD Forum for Local Development Practitioners, Entrepreneurs, and Social Innovators, 18-19 Sept. 2018, Porto, Portugal

- > Agriculture and fisheries
- > Bribery and corruption
- > Chemical safety and biosafety
- > Competition
- > Corporate governance
- > Development
- > Economy



- > Education
- > Employment
- > Environment
- > Finance
- > Green growth and sustainable development
- > Health
- > Industry and entrepreneurship

- > Innovation
- > Insurance and pensions
- > Internet
- > Investment
- > Migration
- > Public governance
- > Regional, rural and urban development

- > Regulatory reform
- > Science and technology
- > Social and welfare issues
- > Tax
- > Trade

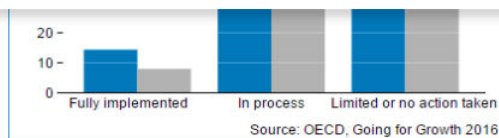
reforms

» **EDUCATION:** Helping the weakest students essential for society and the economy

» **EMPLOYMENT:** New data show importance of quality as well as quantity of jobs and how both evolved during crisis

» **GOVERNANCE:** Political finance needs tighter regulation and enforcement

» More news



26 February 2016

Policymakers need to deploy broad-based reform plans that incorporate monetary, fiscal, and structural policies to stimulate persistently weak demand, re-launch productivity growth, create jobs and build a more inclusive global economy, according to the OECD's annual Going for Growth report.

» [Read more](#)

What is the gender pay gap in your country? Do boys or girls perform better at school? In which country is it easier for women to start a business? The new OECD Gender Portal offers more than 80 key indicators and interactive charts that you can easily modify and share to see how your country compares on gender equality.

» [Read more](#)

OECD Better Life Index ▾



## Chemical safety and biosafety

- > [Testing of chemicals](#)
- > [Assessment of chemicals](#)
- > [Risk management of chemicals](#)
- > [Chemical accident prevention, preparedness and response](#)
- > [Pollutant release and transfer register](#)
- > [Safety of manufactured nanomaterials](#)
- > [Agricultural pesticides and biocides](#)
- > [Biosafety - BioTrack](#)

### Find



- » [Guidelines for the testing of chemicals](#)
- » [Good Laboratory Practice \(GLP\)](#)
- » [Quantitative Structure-Activity Relationships Project \[\(Q\)SARs\]](#)
- » [Legal recommendations and decisions](#)
- » [Environment, health and safety briefs](#)

### Display all by

Country

Date

### What's New

- » [New pesticide guidance aiming to harmonise field testing is important scientific step](#)  
1 March 2016
- » [First hands-on review of test methods to determine the physico-chemical properties of nanomaterials published](#)  
11 February 2016
- » [Report on Alternatives Assessment of Harmful Chemicals](#)

## Directories and databases



### [IOMC toolbox for decision-making in chemicals management](#)

A tool enabling countries to identify the most appropriate and efficient actions to solve specific national problems related to chemicals management. It has been developed by the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC) of which OECD is a member.

» [More directories and databases on Chemical safety and biosafety](#)

## Publications



### [Safety Assessment of Foods and Feeds Derived from Transgenic Crops, Volume 2](#)

The second volume compiles information for use during the regulatory assessment of food/feed products of modern biotechnology (compositional considerations, use, key products & components), that should be of value for commercial applicants, regulators, assessors and scientists.

» [More publications on Chemical safety and biosafety](#)

## Focus





## OECD Guidelines for the Testing of Chemicals

The [OECD Guidelines](#) are a unique tool for assessing the potential effects of chemicals on human health and the environment. Accepted internationally as standard methods for safety testing, the Guidelines are used by professionals in industry, academia and government involved in the testing and assessment of chemicals (industrial chemicals, pesticides, personal care products, etc.). These Guidelines are regularly updated with the assistance of thousands of national experts from OECD member countries. OECD Test Guidelines are covered by the Mutual Acceptance of Data, implying that data generated in the testing of chemicals in an OECD member country, or a partner country having adhered to the Decision, in accordance with OECD Test Guidelines and Principles of Good Laboratory Practice (GLP), be accepted in other OECD countries and partner countries having adhered to the Decision, for the purposes of assessment and other uses relating to the protection of human health and the environment.

- > [More about OECD Test Guidelines](#)
- > [Section 1: Physical Chemical Properties](#)
- > [Section 2: Effects on Biotic Systems \(Software for TG 223\)](#)
- > [Section 3: Degradation and Accumulation](#)
- > [Section 4: Health Effects \(Software for TG 455, TG 432 and TG 425\)](#)
- > [Section 5: Other Test Guidelines](#)
- > [List of Adopted Test Guidelines Including Dates of Revisions](#)
- > [List of TG Addenda adopted by Council](#)
- > [Draft Test Guidelines and public commenting rounds](#)

### RELATED DOCUMENTS

- > [Adopted Guidance and Review Documents](#)
- > [Draft Guidance and Review Documents](#)

### TEST GUIDELINES THAT HAVE BEEN DELETED OR REPLACED BY UPDATED VERSIONS

These obsolete Test Guidelines have been deleted in order to allow national/regional regulations that make reference to specific Test Guidelines and versions to be updated accordingly. They should not be used for new testing. They are included here because it may be useful to consult them in the framework of the assessment of substances based on old study reports. The guarantees of Mutual Acceptance of Data (MAD) would not apply if these Test Guidelines were used for new testing.

- > [Section 1: Physical Chemical Properties](#)
- > [Section 2: Effects on Biotic Systems](#)

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals.htm>



OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4

Health Effects

The OECD Guidelines for the Testing of Chemicals is a collection of about 150 of the most relevant internationally agreed testing methods used by government, industry and independent laboratories to identify and characterise potential hazards of chemicals. They are a set of tools for professionals, used primarily in regulatory safety testing and subsequent chemical and chemical product notification, chemical registration and in chemical evaluation. They can also be used for the selection and ranking of candidate chemicals during the development of new chemicals and products and in toxicology research. This group of tests covers health effects.

Less

English | Also available in: French

More On

Email this Page

Subscribe to the RSS feed

ISSN: 20745788 (online) | https://doi.org/10.1787/20745788

1 - 20 of 77 results

1 2 3 4 | Next >

Mark	Date	Title	Click to Access
	27 Jun 2018	Test No. 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents OECD	PDF  READ
	27 Jun 2018	Test No. 412: Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study OECD	PDF  READ

	27 Jun 2018	Test No. 413: Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study	PDF  READ
--	-------------	--	-----------





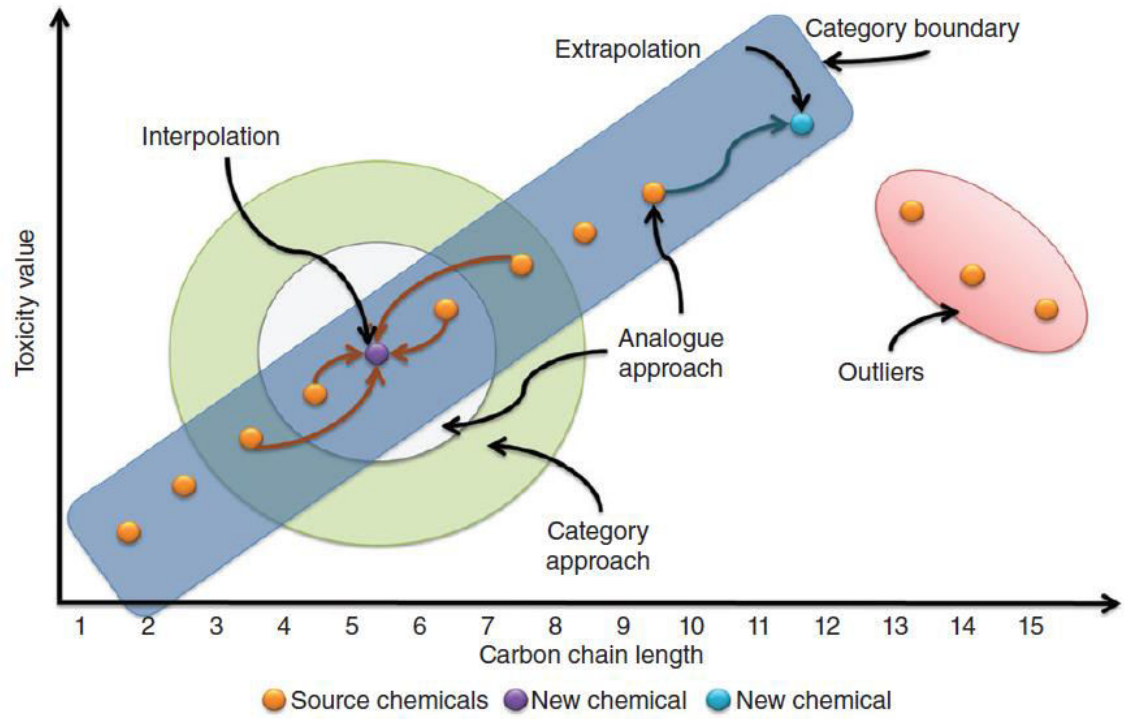
**1.** Se si conoscono informazioni valide sul profilo tossicologico di sostanze strutturalmente simili si può applicare **il principio del Read Across (o del nesso esistente)**:

Il profilo tossicologico di A è noto, quello di B no

Se posso dimostrare che A e B sono strutturalmente e tossicologicamente simili posso usare i dati tossicologici di A per valutare B, rispetto ai suoi scenari espositivi.

E' auspicabile avere una **analisi in silico (SAR Structure activity relationship)** che dimostri la similitudine strutturale o degli studi ponte (**'bridging studies'**) che dimostrino tale similitudine e quindi supportino l'applicazione del read across.





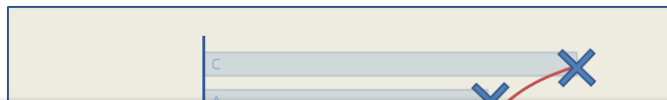
Esistono documenti ECHA, OECD e EFSA che possono essere utilizzati per il read across e il grouping



## Threshold of Toxicological Concern (TTC)

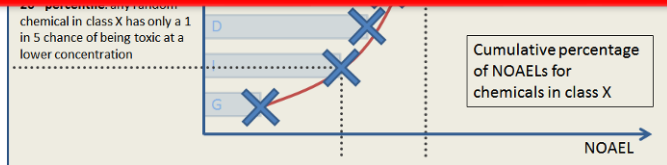
- *The TTC approach is a **science-based pragmatic tool for screening and prioritizing chemicals** for their safety assessment when hazard data are incomplete and human exposure can be estimated.*
- Esprime una **soglia di allarme tossicologico** vale a dire la soglia per l'esposizione umana al disotto della quale c'è una probabilità estremamente bassa che possa esserci un rischio per la salute. E' un sistema sviluppato per **valutare qualitativamente il rischio** relativo a sostanze presenti in piccole quantità all'interno degli alimenti.
- La TTC stabilisce una **soglia di esposizione umana** 'generica' per tutte le sostanze chimiche al di sotto della quale non si aspettano rischi apprezzabili per la salute

There are three broad categories of low, moderate or high toxicity defined as substances in **Cramer class 1, 2 and 3**, respectively, based on the chemical structure and various alerts (see the OECD tool box decision tree).



Category	Description	TTC mg/person/day
----------	-------------	-------------------

**If human exposure to a substance is below the TTC value, the likelihood of adverse effects is considered to be very low.**



3. High toxicity	suggestive of toxicity Substances suggesting significant toxicity or containing reactive functional groups	0.09
------------------	---	------

**Class 3**

TTC uses distributions of NOAELs for substances.

The 5<sup>th</sup> percentile value is divided by an uncertainty factor (100) to give a TTC value.

Esiste la possibilità di non presentare studi sperimentali per la valutazione della sicurezza, nel caso in cui si possa dimostrare l'equivalenza con un altro MDMS già presente sul mercato.

**La mancata presentazione di studi deve essere sempre accompagnata da una giustificazione che abbia una base scientifica.**

Il fatto che molti prodotti usati nei MDMS sono usati da tempo siano considerati sicuri (perché naturali) anche se ingeriti o applicati sulla pelle



**non costituisce come tale una giustificazione**



## 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**

## 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;
- 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;

Il regolamento (UE) 2017/745 sui MD consente l'uso di sostanze classificate cancerogeno, mutageno, 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).

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 associato 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.

Lo SCHEER ha elaborato Linee Guida (SCHEER, 2019) per valutare il rischio benefico per l'uso di ftalati, che prevedono una procedura a step:

- ❖ la **valutazione del rischio** per l'uso del MD basata sul rilascio di uno o più ftalati contenuti nel MD nelle reali condizioni di uso e che dovrebbero essere sostituiti;
- ❖ la valutazione del rischio del MD contenente uno o più alternative agli ftalati che dovrebbero essere sostituiti;
- ❖ una valutazione comparata dei rischi, della funzionalità e delle prestazioni associati al MD con e senza ftalati;
- ❖ una valutazione comparata dei benefici e dei rischi.

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





- Per favorire **innovazione, sviluppo** e **sicurezza** del paziente è necessario affrontare la valutazione dei rischi e dei benefici in modo appropriato, attraverso un team di professionisti (chimici, biologi, medici, farmacologi, ingegneri dei materiali, **tossicologi ed esperti di NAMs**)
- La considerevole mancanza di dati utili e di qualità per condurre una valutazione per le alternative potenziali all'uso degli ftalati e altri CMR ne limita fortemente l'applicazione.
- Chiudersi nel dire che quanto richiesto è 'troppo' e non esplorare nuove vie non porta lontano
- Applicare metodologie già disponibili ma non familiari in ambito MD può aiutare: i tossicologi sono pronti a raccogliere la sfida

# GRAZIE!

