



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

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

www.sitox.org

BOLOGNA

20-22 Febbraio 2023

Esperienze di un Organismo Notificato 1

Sicurezza Biologica di Dispositivi Medici a Base di Sostanze

Cinzia Gesumundo/Roberta Feliciani

Bologna, 20 febbraio 2023



Valutazione biologica

Ha lo scopo di esaminare il comportamento dei materiali in condizioni simili all'ambiente biologico

Fabbricante

Il fabbricante **deve fornire evidenza documentale** della valutazione biologica effettuata per il dispositivo medico che intende immettere sul mercato

Organismo Notificato

L'**Organismo Notificato**, se coinvolto nella procedura di marcatura CE, svolge una **valutazione** del **rispetto del requisito di compatibilità** fra dispositivo medico e corpo umano

La **valutazione biologica** dei dispositivi medici rientra in un discorso più ampio di **valutazione e gestione del rischio**, procedura che il fabbricante segue e di cui dà evidenza documentale ai fini della marcatura CE.



Gestione del rischio

Procedura mediante la quale il fabbricante **identifica**, per ogni fase di vita del dispositivo medico, i **pericoli associati ai dispositivi medici stessi al fine di stimare e valutare i rischi, di controllare tali rischi e di monitorare l'efficacia del controllo.**



UNI CEI EN ISO 14971:2022

Valutazione dei dati preclinici

Un **prerequisito** per l'immissione in commercio dei dispositivi medici consiste nella **dimostrazione della conformità ai requisiti essenziali di sicurezza e prestazione**, inclusa la dimostrazione del **favorevole rapporto rischio/beneficio**

La dimostrazione della conformità di un dispositivo medico include anche la valutazione di dati preclinici ed evidenze cliniche

Come si riduce il rischio biologico?

piani di valutazione biologica

test di caratterizzazione chimica

test di biocompatibilità

valutazione del rischio tossicologico

**un dispositivo medico o un materiale
sono biocompatibili quando esplicano la
propria azione specifica senza generare
rischi biologici inaccettabili**

Regolamento (UE) 2017/745
Allegato I: Requisiti relativi alla progettazione e alla fabbricazione

**L'importanza della progettazione di un
dispositivo medico ai fini della sicurezza
biologica**



I dispositivi **forniscono le prestazioni previste** dal loro fabbricante e sono **progettati e fabbricati** in modo che, **in normali condizioni d'uso**, siano adatti alla loro destinazione d'uso

Essi sono **sicuri ed efficaci e non compromettono lo stato clinico** o la **sicurezza** dei pazienti, né la sicurezza e la salute degli utilizzatori ed eventualmente di altre persone, fermo restando che gli **eventuali rischi associabili** al loro utilizzo **sono accettabili**, considerati i benefici apportati al paziente, e **compatibili** con un **elevato livello di protezione della salute e della sicurezza**, tenendo conto dello stato dell'arte generalmente riconosciuto



I dispositivi **sono progettati, fabbricati e imballati** in modo che le loro **caratteristiche** e le loro **prestazioni**, durante l'utilizzo previsto, **non vengano alterate** durante il **trasporto e la conservazione**, ad esempio, mediante fluttuazioni della temperatura e del grado di umidità, ove si tenga conto delle **istruzioni** e delle **informazioni fornite dal fabbricante**.



Fabbricazione

impiego di materie prime e materiali di confezionamento tali da non compromettere la compatibilità fra dispositivo medico e corpo umano, i **processi di fabbricazione** non devono alterare le caratteristiche dei prodotti (eventuale rilascio di residui di lavorazione). I **processi di sterilizzazione** adottati non devono alterare le caratteristiche dei materiali in modo tale da comprometterne la compatibilità con fluidi, liquidi corporei ecc.

Conservazione

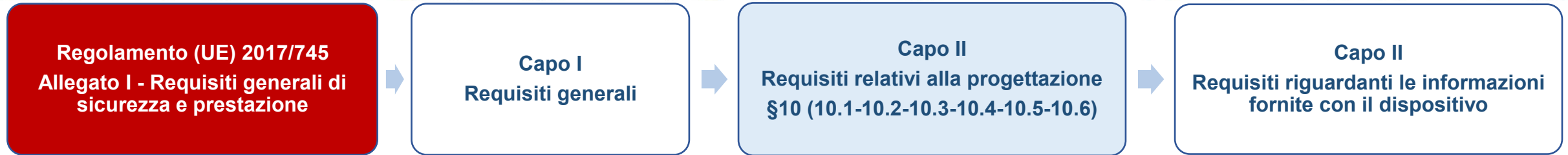
sia nei **magazzini del fabbricante** che nei **magazzini di grossisti, distributori, clienti** deve essere in condizioni ambientali tali (temperatura, umidità ecc.) da non alterare le caratteristiche dei prodotti

Trasporto

il trasporto deve essere effettuato in **condizioni di temperatura e umidità idonee** in particolare per quanto riguarda quei dispositivi medici che necessitano di condizioni particolari di conservazione)

Utilizzo

corretto e sicuro, seguendo le istruzioni d'uso del dispositivo



10. Caratteristiche chimiche, fisiche e biologiche

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:

- scelta dei materiali** e delle **sostanze utilizzati**, in particolare dal punto di vista della **tossicità** e, se pertinente, dell'infiammabilità;
- 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**;
- compatibilità tra le diverse parti di un dispositivo che consiste di più di una parte impiantabile;
- impatto dei processi sulle proprietà dei materiali**;
- se del caso, i risultati della ricerca biofisica o modellistica la cui validità sia stata precedentemente dimostrata;
- proprietà meccaniche dei materiali utilizzati, tenendo conto, se del caso, di aspetti quali robustezza, duttilità, resistenza alla frattura, resistenza all'usura e resistenza alla fatica;
- proprietà di superficie; e
- la conferma che il dispositivo soddisfa tutte le specifiche chimiche e/o fisiche definite

segue



10. Caratteristiche chimiche, fisiche e biologiche

I dispositivi sono **progettati, fabbricati e imballati** in modo tale da ridurre al minimo i **rischi che i contaminanti e i residui presentano per i pazienti**, in funzione della destinazione d'uso prevista per il dispositivo, nonché **per il personale incaricato del trasporto, della conservazione e dell'utilizzo dei dispositivi**. Occorre prestare un'attenzione particolare **ai tessuti esposti a tali contaminanti e residui** così come alla **durata e alla frequenza dell'esposizione**.

I dispositivi sono **progettati e fabbricati in modo tale da ridurre**, per quanto possibile, i rischi derivanti dalle sostanze o particelle, compresi detriti da usura, prodotti di degradazione e residui di lavorazione che possono essere rilasciati dal dispositivo.

Sostanze estraibili/rilasciabili (ISO 10993-17)

Extractables: composti che possono essere estratti da un componente o un materiale in condizioni *aggressive* di temperatura e solvente

Leachables: composti che possono migrare da un materiale a contatto con il prodotto durante le *normali* condizioni di utilizzo o di conservazione (coloranti delle etichette, ftalati della plastica, cadmio...).



Rischio associato all'esposizione a sostanze rilasciabili pericolose

la norma stabilisce un metodo per il quale è possibile calcolare i livelli massimi tollerabili dai dati disponibili sui rischi per la salute

Sostanze estraibili/rilasciabili (ISO 10993-17)

Analisi di screening preliminari per identificazione delle materiali costituenti il DM

Identificazione delle possibili sostanze rilasciabili mediante soluzioni rappresentative

Analisi strumentale

Valutare il rischio biologico associato alla sostanza rilasciabile

Determinazione dell'esposizione tollerabile

Modalità di estrazione

Temperatura

Solvente

Tempo

Tecnica analitica

CG/MS

HS-GC/MS

LC/MS

ICP/MS



Un dispositivo medico deve essere sicuro ed efficace

un dispositivo medico che non è biocompatibile non è sicuro



Test di biocompatibilità

Test di biocompatibilità

I test di biocompatibilità sono svolti per la caratterizzazione della risposta fisica, chimica, tossicologica e biologica del materiale e devono includere gli standard applicabili, i protocolli di test, l'analisi dei dati ed i risultati.

I test devono essere condotti sul dispositivo medico finito e sterilizzato (se fornito in forma sterile) in conformità alle norme armonizzate della serie ISO 10993 e devono essere selezionati sulla base dell'utilizzo finale del dispositivo.

La recente revisione della ISO 10993 – Part 1 ha cambiato l'approccio alla valutazione biologica, i fabbricanti dovranno gestire sia la caratterizzazione chimica sia la valutazione tossicologica ad esso associata.



UTILIZZO DI APPROCCI DIFFERENTI E TEST IN VITRO

Caratterizzazione chimica

La caratterizzazione chimica di un DM, ovvero la valutazione della composizione chimica e prove per determinare eventuali residui che possono formarsi durante il processo di fabbricazione, permette una valutazione del profilo tossicologico del dispositivo e potrebbe consentire una riduzione dei test di biocompatibilità necessari

(UNI EN ISO 10993-18)



Test di Biocompatibilità

Standard di riferimento UNI EN ISO 10993 Biocompatibilità del Dispositivi Medici



Lista degli standards serie 10993

- ISO 10993-1: Evaluation and testing in the risk management process
- ISO 10993-2: Animal welfare requirements
- 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 10993-8: Selection of reference materials (withdrawn)
- ISO 10993-9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
- ISO 10993-10: Tests for irritation and skin sensitization
- ISO 10993-11: Tests for systemic toxicity
- ISO 10993-12: Sample preparation and reference materials
- ISO 10993-13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
- ISO 10993-14: Identification and quantification of degradation products from ceramics
- ISO 10993-15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
- ISO 10993-16: Toxicokinetic study design for degradation products and Leachables
- ISO 10993-17: Establishment of allowable limits for leachable substances
- ISO 10993-18: Chemical characterization of materials within a risk management process
- ISO/TS 10993-19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
- ISO/TS 10993-20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
- ISO/TR 10993-22:2017 Biological evaluation of medical devices Part 22: Guidance on nanomaterials
- ISO 10993-23:2021 Biological evaluation of medical devices Part 23: Tests for irritation
- ISO/TR 10993-33:2015 Biological evaluation of medical devices Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity — Supplement to ISO 10993-3

La serie ISO 10993 si applica a tutti i materiali e dispositivi medici che si prevede abbiano un contatto diretto o indiretto con il corpo del paziente

Contatto indiretto

Esempi: sacche di sangue e da infusione, dispositivi per la raccolta di fluidi biologici, dispositivi per la conservazione temporanea e trasporto di organi (sacche, contenitori)

ISO 10993-1- Principi generali

La valutazione biologica dei materiali e dei dispositivi da usare sull'uomo deve essere parte di un piano strutturato di valutazione biologica all'interno di un processo di gestione del rischio in accordo alla norma ISO 14971 (*Applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici*)

La scelta dei test di biocompatibilità da effettuare deve considerare:

la composizione dei materiali

le condizioni di esposizione

la natura, il grado, la frequenza e la durata dell'esposizione del dispositivo medico e dei suoi costituenti sul corpo

Team di Esperti

ISO 10993-1- Principi generali

La valutazione biologica deve essere pianificata, eseguita e documentata da professionisti competenti ed esperti.

Il piano di gestione del rischio dovrebbe identificare gli aspetti della valutazione biologica che richiedono competenze tecniche specifiche e identificare le persone responsabili della valutazione biologica.

ISO 10993-1

Categorizzazione dei dispositivi medici

I dispositivi medici sono **classificati** in base alla **natura** e alla **durata** del contatto con il corpo

Categorie basate sulla natura dei dispositivi medici

Dispositivi non invasivi

Dispositivi a contatto con le superfici
(pelle, mucose, superfici lese)

Dispositivi comunicanti con l'esterno
(circolo sanguigno indiretto, tessuti/ossa/dentina, circolo sanguigno)

Dispositivi impiantabili
(in contatto con tessuti/ossa, sangue)

Categorie basate sulla durata del contatto con il corpo umano

Esposizione limitata (fino a 24 ore)

Esposizione prolungata (da 24 ore a 30 giorni)

Contatto permanente (superiore ai 30 giorni)



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 intra cutaneous reactivity	Material mediated pyrogenicity ^a	Acute systemic toxicity ^b	Sub acute toxicity ^b	Sub chronic toxicity ^b	Chronic toxicity ^b	Implantation effects ^{b,c}	Hemocompatibility	Genotoxicity ^d	Carcinogenicity ^d	Reproductive/developmental toxicity ^{d,e}	Degradation ^f	
Category		A – limited (≤24 h) B – prolonged (>24 h to 30 d) C – Long term (>30 d)																
Surface medical device	Intact		X ^g	E ^h	E	E												
			X	E	E	E												
		C	X	E	E	E												
	Breached or compromised surface	A	X	E	E	E												
		B	X	E	E	E		E	E			E						
		C	X	E	E	E		E	E	E	E	E		E				
		A	X	E	E	E	E	E										
		B	X	E	E	E	E	E	E			E						
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			

Bendaggi compressivi, creme, spray nasali

Lenti a contatto, colliri, gocce auricolari

Medicazioni



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 ^a	Acute systemic toxicity ^b	Subacute toxicity ^b	Subchronic toxicity ^b	Chronic toxicity ^b	Implantation effects ^{b,c}	Hemocompatibility	Genotoxicity ^d	Carcinogenicity ^d	Reproductive/developmental toxicity ^{d,e}	Degradation ^f	
Category		A – limited (≤24 h) B – prolonged (24 h to 30 d) C – Long term (>30 d)																
Externally communicating medical device	Blood stream, including lymphatic system	A	X	E	E	E	E	E					E					
		B	X	E	E	E	E	E	E				E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E			
	Circulating blood	A	X	E	E	E	E	E						E	E ^j			
		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		

Set per somministrazione di una soluzione

Materiali per otturazioni dentali

Cateteri intravascolari



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 ^a	Acute systemic toxicity ^b	Subacute toxicity ^b	Subchronic toxicity ^b	Chronic toxicity ^b	Implantation effects ^{b,c}	Hemocompatibility	Genotoxicity ^d	Carcinogenicity ^d	Reproductive/developmental toxicity ^{d,e}	Degradation ^f
Category		A – limited (≤24 h) B – prolonged (>24 h to 30 d) C – Long term (>30 d)															
Implant medical device	Tissue/bone		X	E	E	E	E	E									
		valvole cardiache		X	E	E	E	E	E			E		E			
				X	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	Blood	A	X	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		

protesi mammarie, protesi ossee

valvole cardiache

Biological Evaluation Plan, BEP

La norma ISO10993-1 introduce il **piano di valutazione biologica** (*Biological Evaluation Plan*, BEP), ossia un insieme di attività **che definiscono il profilo di biocompatibilità di un dispositivo** in relazione al rischio biologico che rappresenta per l'utente finale, prendendo in considerazione tutti i dati disponibili, anche mediante ricerche bibliografiche.

Se le informazioni a disposizione sul dispositivo non sono sufficienti a coprire gli endpoint indicati dalla norma di riferimento, nel BEP viene proposto un **opportuno piano di prove**, in modo da ridurre il più possibile il rischio nell'utilizzo del dispositivo e garantire la sicurezza dell'utente finale.

la norma di riferimento ISO 10993-1 sottolinea che tale attività richiede l'intervento di esperti del settore con specifica esperienza nel campo

Biological Evaluation Report, BER

Nel BER sono riportati i risultati ottenuti nei test di biocompatibilità effettuati dal fabbricante con le conclusioni adeguatamente commentate

Il BER integra le considerazioni emerse nel piano BEP e verbalizza le conclusioni sulla biocompatibilità del dispositivo.

Scelta dei test di biocompatibilità

Piano delle prove di biocompatibilità previste dal fabbricante (documentazione tecnica)

comprendono

prove in vitro o ex-vivo (con cellule e tessuti di origine animale e/o umana)

prove in vivo su animali

La scelta delle prove e dei dati richiesti nella valutazione biologica e la loro interpretazione devono tenere conto anche della composizione chimica dei materiali e delle condizioni di esposizione.

Il campione sottoposto ai test di biocompatibilità deve essere rappresentativo

del *worst case*, in termini di conformazione o di materiali

delle fasi di fabbricazione

deve essere sterilizzato secondo il processo validato in una conformazione simile a quello della vendita



Regolamento (UE) 2017/745 Allegato II - Documentazione tecnica

6.1 Dati preclinici e clinici

[.....] Qualora non siano stati effettuati nuovi test, la documentazione contiene la motivazione di tale decisione.

**RAZIONALE PER LA NON ESECUZIONE DELLE PROVE DI
BIOCOMPATIBILITÀ**

**Quando non è
necessario fare
i test di
biocompatibilità**

Reperibilità sul mercato dispositivi analoghi (**equivalenti**)
ossia con un profilo di sicurezza adeguatamente
documentato

Valutazione biologica del nuovo dispositivo sulla base di dati
di letteratura e/o di mercato riferiti al dispositivo equivalente.

La valutazione può portare ad **escludere** la necessità di
effettuare delle prove di biocompatibilità, **se si può
dimostrare** che i componenti impiegati nel nuovo dispositivo
medico a base di sostanze sono gli stessi e sono presenti
nelle **stesse quantità** ed hanno le **stesse funzionalità e
finalità** all'interno della formulazione rispetto a quelli di
dispositivi equivalenti in commercio

**Quando non è
necessario fare
i test di
biocompatibilità**

I dispositivi medici presenti sul mercato già sono stati valutati dal punto di vista della sicurezza biologica

Il passaggio dalla certificazione da Direttiva 93/42/CEE al Regolamento (UE) 2017/745 non significa dover ripetere i test di biocompatibilità

.....*inoltre*



**Quando non è
necessario fare
i test di
biocompatibilità**

EN ISO 10993-1:2021

La nuova edizione **non deve essere utilizzata per imporre nuovi test su prodotti già valutati** con l'edizione precedente

Tuttavia, deve essere dimostrata la conformità a questa nuova edizione, fornendo una giustificazione per l'omissione di ulteriori verifiche.

Se poi si rendesse necessario lo svolgimento di nuovi test, è possibile tener conto anche delle indagini cliniche, dell'esperienza post commercializzazione di dispositivi o materiali medici simili e di altre informazioni pertinenti (e quindi documentare il motivo per cui non sono necessari ulteriori test su un dispositivo medico commercializzato).

Quando non è
necessario fare
i test di
biocompatibilità

DIRETTIVA 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici del Parlamento Europeo e del Consiglio (22 settembre 2010)



Art. 47 Approcci alternativi

La Commissione e gli Stati membri contribuiscono allo sviluppo e alla convalida di **approcci alternativi idonei a fornire lo stesso livello, o un livello più alto d'informazione di quello ottenuto nelle procedure che usano animali, ma che non prevedano l'uso di animali o utilizzino un minor numero di animali** o che comportino procedure meno dolorose, e prendono tutte le misure che ritengono opportune per incoraggiare la ricerca in questo settore.

**Quando non è
necessario fare
i test di
biocompatibilità**

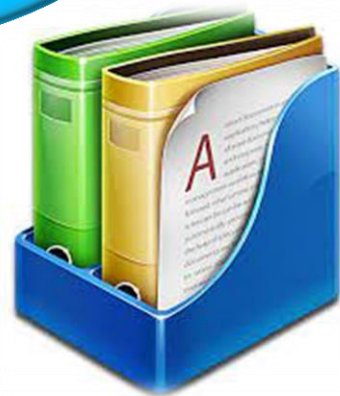


UNI EN ISO 10993-2:2006 Requisiti in materia di benessere degli animali

specifica i requisiti minimi da soddisfare per garantire e dimostrare che sono state adottate modalità adeguate **per garantire il benessere degli animali utilizzati nei test per valutare la biocompatibilità** dei materiali utilizzati nei dispositivi medici

dà raccomandazioni per ridurre in futuro il numero complessivo di animali utilizzati, per il perfezionamento dei metodi di prova per ridurre o eliminare il dolore o l'angoscia negli animali e la sostituzione di test sugli animali da parte di altri mezzi scientificamente validi

Cosa deve
contenere la
documentazione
tecnica
relativamente agli
aspetti di
biocompatibilità?



Regolamento (UE) 2017/745 Allegato II - Documentazione tecnica

descrizione delle **materie prime** contenute negli elementi funzionali principali e in quelli che **entrano direttamente o indirettamente a contatto con il corpo umano**
(ad esempio durante la circolazione extracorporea di fluidi corporei)

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

Cosa deve
contenere la
documentazione
tecnica
relativamente agli
aspetti di
biocompatibilità?



Regolamento (UE) 2017/745 Allegato II - Documentazione tecnica

Dati preclinici e clinici

a) Risultati dei test quali **test tecnici, di laboratorio, di uso simulato e su animali, e della valutazione della letteratura esistente pertinente al dispositivo**, tenendo conto della sua destinazione d'uso, o a dispositivi simili, riguardanti la **sicurezza preclinica del dispositivo** e la sua conformità alle specifiche

b) informazioni dettagliate concernenti la **progettazione dei test, il protocollo di test completo o il protocollo di studio, metodi di analisi dei dati, oltre a sintesi di dati e conclusioni sui test riguardanti** in particolare:

- la **biocompatibilità del dispositivo** compresa l'individuazione di tutti i **materiali a contatto diretto o indiretto** con il paziente o l'utilizzatore,
- la **caratterizzazione fisica, chimica e microbiologica**,
- la **stabilità**, compresa la durata di vita, e
- le **prestazioni** e la **sicurezza**

Ruolo dell'Organismo Notificato Valutazione dei dati preclinici

L'ON verifica che le procedure e la documentazione tecnica del fabbricante prendano in considerazione:

la pianificazione, lo svolgimento, la valutazione, la trasmissione e, se del caso, l'aggiornamento della valutazione preclinica, in particolare attraverso l'esame della letteratura preclinica scientifica, e dei test preclinici, ad esempio test di laboratorio, test di uso simulato, modellizzazione computerizzata, l'uso di modelli animali

la natura e la durata del contatto con il corpo e i connessi rischi biologici specifici

i collegamenti con il processo di gestione del rischio

la valutazione e l'analisi dei dati preclinici disponibili e la loro pertinenza per la dimostrazione della conformità ai relativi requisiti di sicurezza e prestazione

Ruolo dell'Organismo Notificato Valutazione dei dati preclinici

L'ON svolge una valutazione della validità dei dati-preclinici e si accerta che la documentazione tecnica fornita dal fabbricante contenga

una lista di tutti i materiali a diretto o indiretto contatto con il paziente ed utilizzatore

dettagliate informazioni sui test di biocompatibilità e valutazione biologica

dettagliate informazioni sugli studi su animale riguardo i modelli utilizzati, l'obiettivo dello studio, la metodologia utilizzata, i risultati ottenuti, l'analisi e le conclusioni dello studio

dettagliate informazioni su ogni test di simulazione all'uso

Quindi...

La valutazione di un dispositivo medico richiede un **programma di studio** che include necessariamente la valutazione biologica

Step fondamentale di ogni valutazione biologica è **l'identificazione dei materiali** che costituiscono il dispositivo (inclusi additivi, contaminanti di processo, sostanze rilasciabili, prodotti di degrado) e la loro **caratterizzazione chimica**

Non tutti fascicoli tecnici contengono una «**valutazione biologica**», che è invece di fondamentale importanza perché descrive l'iter decisionale del Fabbricante che lo ha portato a scegliere determinate prove per assicurare che un dispositivo funzionerà come previsto e sarà sicuro per l'uomo

la documentazione, dovrebbe contenere (quando applicabile)

Una descrizione generale (anche con disegno o foto) del DM, con descrizione dei principali elementi funzionali, come ad esempio parti e componenti

Una descrizione della formulazione quali-quantitativa e della funzionalità di ciascun componente (per dispositivi a base di sostanze)

L'identificazione dei costituenti chimici e caratterizzazione chimica (ISO 10993-18) delle materie prime costituenti gli elementi funzionali principali che entrano direttamente o indirettamente a contatto con il corpo umano

Una descrizione di eventuali additivi, contaminanti di processo e residui (es residuo di ETO: ISO 10993-7), sostanze rilasciabili (ISO 10993-17), eventuali prodotti di degradazione (ISO 10993-9 e, a seconda del tipo di materiale, ISO 10993-13, ISO 10993-14, ISO 10993-15). Eventuali altri componenti e le loro interazioni nel dispositivo finale

I report dei test di biocompatibilità (o un rationale per la non esecuzione dei test)

Una valutazione dei risultati dei test

La letteratura preclinica (se necessaria ai fini della valutazione biologica svolta dal fabbricante)

Un sistema di gestione del rischio relativamente agli aspetti di biocompatibilità



Cosa abbiamo visto finora

Requisiti del Regolamento UE 2017/745

Standard ISO 10993 inerenti la valutazione della sicurezza biologica dei DM

Contenuti della documentazione tecnica



Esperienze di un Organismo Notificato Gestione dei Cambiamenti

Il Fabbricante deve dare evidenza all'Organismo Notificato della **gestione dei cambiamenti** in relazione al rispetto del **requisito di biocompatibilità** dei dispositivi medici, già approvati dall'Organismo stesso.

Quando
ripetere la
valutazione
biologica

Modifica dei
processi di
fabbricazione

Modifica della
composizione
del DM

Modifica del
confezionamento

Modifica del
processo di
sterilizzazione

Modifica del prodotto
finale durante la
conservazione/trasporto

Modifica
dell'uso
previsto del
prodotto

Esperienze di un
Organismo Notificato
Gestione dei Cambiamenti

Modifica dei processi di fabbricazione

Modifica della composizione del DM

Modifica del confezionamento

Modifica del processo di sterilizzazione

Modifica del prodotto finale durante la conservazione/trasporto

Modifica dell'uso previsto del prodotto



Esperienze di un Organismo Notificato Gestione dei Cambiamenti

Variazioni di alcune fasi della produzione potrebbero introdurre cambiamenti aventi influenza sulle caratteristiche chimiche e biologiche dei dispositivi medici.

Esempio

Cambiamento delle condizioni di processo per la realizzazione di un semilavorato che può portare a prodotti di degradazione che devono essere caratterizzati

(ISO 10993-9, 10993-13, 10993-14, 10993-15)



Esperienze di un Organismo Notificato Gestione dei Cambiamenti

Variazioni riguardanti le
specifiche dei materiali
utilizzati dovute a



- Variazioni del fornitore
- Variazioni della materie prime
- Variazione formulazione del DM
(eliminazione di una sostanza o modifica della concentrazione di una sostanza)

Quando ripetere la valutazione biologica

Modifica dei processi di fabbricazione

Modifica della composizione del DM

Modifica del confezionamento

Modifica del processo di sterilizzazione

Modifica del prodotto finale durante la conservazione/trasporto

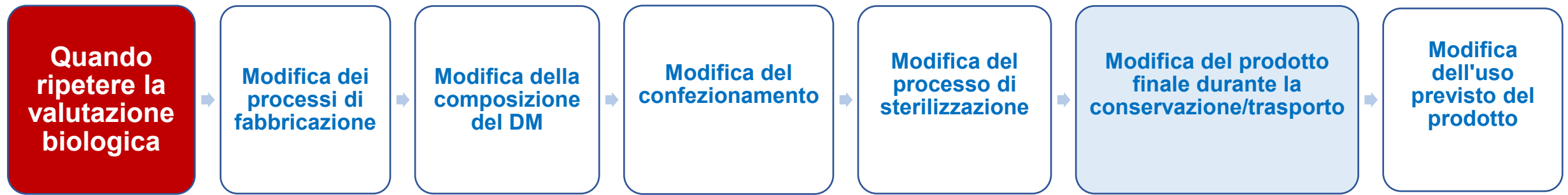
Modifica dell'uso previsto del prodotto

Esperienze di un Organismo Notificato Gestione dei Cambiamenti

I materiali di confezionamento rivestono un ruolo fondamentale nel mantenimento delle caratteristiche di un dispositivo medico, non solo dello stato sterile

Il Fabbricante provvede alla scelta e alla qualifica del materiale di confezionamento in relazione alla tipologia di prodotto che vi deve essere conservato

La sostituzione di un materiale di confezionamento richiede una ulteriore valutazione in quanto un nuovo materiale potrebbe compromettere la rispondenza del prodotto ai requisiti essenziali



Esperienze di un Organismo Notificato Gestione dei Cambiamenti

Sia la **conservazione** presso i magazzini del fabbricante che quella presso i magazzini di grossisti, distributori, clienti, così come il **trasporto**, devono essere effettuati in condizioni ambientali tali (temperatura, umidità, ecc.) da non alterare le caratteristiche del prodotto

Quando
ripetere la
valutazione
biologica

Modifica dei
processi di
fabbricazione

Modifica della
composizione
del DM

Modifica del
confezionamento

Modifica del
processo di
sterilizzazione

Modifica del prodotto
finale durante la
conservazione/trasporto

Modifica
dell'uso
previsto del
prodotto

Esperienze di un
Organismo Notificato
Gestione dei Cambiamenti

Se **cambia la destinazione d'uso** del dispositivo medico deve essere ripetuta la valutazione della biocompatibilità

Esempio

DM iniettabile a base di acido ialuronico **intradermico**
oppure

DM iniettabile a base di acido ialuronico **intrarticolare**

Casi più frequenti per i DM a base di sostanze

Esperienze di un
Organismo Notificato
Gestione dei Cambiamenti



Cambio formulazione

eliminazione di un eccipiente
aumento della quantità di una sostanza
riduzione della quantità di una sostanza
aggiunta di una nuova sostanza

Cambio fornitore di materia prima

Cambio destinazione d'uso del DM

Esperienze di un Organismo Notificato

Cosa succede se dalle evidenze documentali **non è possibile emettere un parere completamente favorevole** per quanto concerne gli aspetti di biocompatibilità?



Vengono effettuate ulteriori **valutazioni rischio/beneficio** in relazione alla destinazione d'uso del prodotto, alla durata del contatto (prolungato, ripetuto, ecc.), alla esistenza di procedure di intervento alternative, alle caratteristiche specifiche di materie prime utilizzate per la fabbricazione di dispositivi medici

Esperienze di un Organismo Notificato

In conclusione...



L'ON valuta la documentazione presentata dal Fabbricante relativamente agli aspetti di biocompatibilità e tiene conto della valutazione biologica svolta che comprende i test di biocompatibilità pertinenti

Nel caso in cui un fabbricante non abbia svolto nuovi test o vi siano scostamenti dalle procedure, si esamina la **motivazione** presentata dal fabbricante

...non sempre devono essere svolti o ripetuti test di biocompatibilità...

Esperienze di un Organismo Notificato 1

Sicurezza Biologica di Dispositivi Medici a base di Sostanze



Grazie dell'attenzione

Cinzia Gesumundo/Roberta Feliciani

Bologna, 20 febbraio 2023