



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

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

BOLOGNA

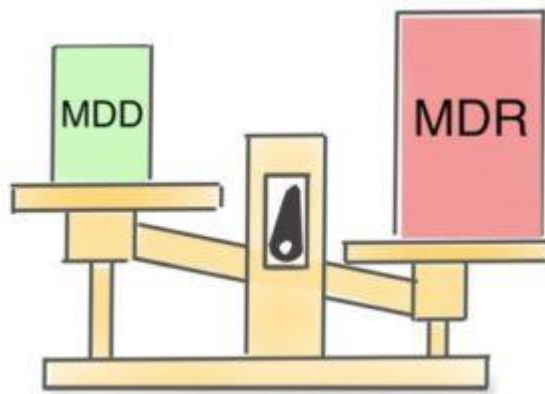
20-22 Febbraio 2023

www.sitox.org

Esperienze di un Organismo Notificato 2

**Sicurezza biologica di dispositivi medici
a base di sostanze –
Focus sulla caratterizzazione chimica**

Biocompatibilità e caratterizzazione – MDD Vs MDR



Basi legali per la valutazione del rischio biologico - MDR



Articolo 5: Immissione sul mercato e messa in servizio

2. Un dispositivo deve soddisfare i requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I a esso applicabili, tenuto conto della sua destinazione d'uso.

GSPRs pertinenti per la valutazione del rischio biologico (Allegato I)

Caratteristiche chimiche, fisiche e biologiche

Capo II

10.1 scelta dei materiali e delle sostanze utilizzati

10.2 Contaminanti e residui

GSPR n. 10:

10.3 Compatibilità con medicinali e gas medicali

10.4 Sostanze rilasciate, CMR/ED, rischio e giustificazione, ftalati/labeling

10.6 Dimensioni e proprietà delle particelle / nanomateriali

MDR – Allegato I: GSPR # 10 Chem., Phys. & Biol. Properties

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**;*
- d) **impatto dei processi** sulle **proprietà dei materiali**;*
- h) la conferma che il dispositivo soddisfa tutte le specifiche chimiche e/o fisiche definite.***

MDR – Allegato I: GSPR # 10 Chem., Phys. & Biol. Properties

10.2 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**.

10.3 I dispositivi sono progettati e fabbricati in modo tale da poter essere utilizzati in condizioni di sicurezza con tutti i materiali e le sostanze, compresi i gas, con i quali entrano in contatto durante l'utilizzo previsto; se i dispositivi sono destinati a somministrare medicinali, sono progettati e fabbricati in modo tale da essere compatibili con i medicinali in questione, in conformità delle disposizioni e restrizioni che disciplinano tali medicinali, e in modo che le **prestazioni dei medicinali e dei dispositivi siano mantenute conformi alle loro rispettive indicazioni e agli usi cui sono destinati**.

MDR – Allegato I: GSPR # 10 Chem., Phys. & Biol. Properties

10.4.1. 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.

I dispositivi, le loro parti o i materiali utilizzati nella loro fabbricazione che:

- sono invasivi o entrano in contatto diretto con il corpo umano,
- somministrano (ripetutamente) medicinali, liquidi corporei o altre sostanze, compresi i gas, all'organismo, o
- trasportano o conservano detti medicinali, fluidi corporei o sostanze, compresi i gas, da somministrare (ripetutamente) all'organismo, contengono soltanto le seguenti sostanze in una concentrazione superiore allo 0,1 % peso/peso (p/p) se giustificato ai sensi del punto 10.4.2:

- a) sostanze cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione («CMR»),**
- b) sostanze con proprietà nocive per il sistema endocrino**

MDR – Allegato I: GSPR # 10 Chem., Phys. & Biol. Properties

10.4.2. Giustificazione relativa alla **presenza di sostanze CMR e/o di interferenti endocrini.**

La giustificazione della presenza di tali sostanze si basa su:

- a) **un'analisi e una stima dell'esposizione potenziale dei pazienti o degli utilizzatori alla sostanza;**
- b) un'analisi di possibili sostanze, materiali o progetti alternativi includendo, se disponibili, informazioni su ricerche indipendenti, studi inter pares, pareri scientifici dei comitati scientifici pertinenti e un'analisi circa la disponibilità di tali alternative;
- c) il motivo per cui gli eventuali prodotti alternativi della sostanza e/o del materiale, se disponibili, o le modifiche al progetto, se fattibili, non sono idonei (il trattamento di bambini o donne in gravidanza o allattamento o il trattamento di altri gruppi di pazienti ritenuti particolarmente vulnerabili a tali sostanze e/o materiali)
- d) laddove applicabili e disponibili, i più recenti orientamenti del comitato scientifico pertinente ai sensi dei punti

10.4.3 e 10.4.4.

MDR – Allegato I: GSPR # 10 Chem., Phys. & Biol. Properties

10.4.3. Orientamenti in materia di ftalati:

- Ai fini del punto 10.4, la Commissione, il prima possibile e entro il 26 maggio 2018, fornisce un mandato al comitato scientifico pertinente affinché prepari linee guida che siano pronte prima del 26 maggio 2020. Il mandato del comitato include almeno una valutazione del rapporto benefici-rischi sulla presenza di ftalati appartenenti a uno dei gruppi di sostanze di cui alle lettere a) e b) del punto 10.4.1. (SCHEER mandated).
- La valutazione del rapporto benefici-rischi tiene conto della destinazione d'uso e del contesto d'utilizzo del dispositivo, nonché delle sostanze e dei materiali alternativi disponibili, delle progettazioni o dei trattamenti medici.
- Quando ritenuto opportuno sulla base dei più recenti dati scientifici, ma almeno ogni cinque anni, le linee guida sono aggiornate.

MDR – Allegato I: GSPR # 10 Chem., Phys. & Biol. Properties

10.4.4. Linee guida su altre sostanze CMR e interferenti endocrini:

- **la Commissione incarica il comitato scientifico pertinente di preparare gli orientamenti ai sensi del punto 10.4.3 anche per le altre sostanze di cui alle lettere a) e b) del punto 10.4.1, se del caso.**

(1) Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele, che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006 (GU L 353 del 31.12.2008, pag. 1).

(2) Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2006, concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH) (GU L 396 del 30.12.2006, pag. 1).

(3) Regolamento (UE) n. 528/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 maggio 2012, relativo alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi (GU L 167 del 27.6.2012, pag. 1).

MDR – Allegato I: GSPR # 10 Chem., Phys. & Biol. Properties

Guidelines on the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices (covering phthalates which are carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction (CMR) or have endocrine-disrupting (ED) properties.

https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consultations/public_consultations/scheer_consultation_08_en

Final Version
Guidelines on the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices



Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks

SCHEER

GUIDELINES

on the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices covering phthalates which are carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction (CMR) or have endocrine-disrupting (ED) properties



The SCHEER adopted this document at plenary meeting on 18 June 2019

MDR – Allegato I: GSPR # 10 Chem., Phys. & Biol. Properties

10.4.5. Etichettatura

Se i dispositivi, le loro parti o i materiali utilizzati nella loro fabbricazione ai sensi del punto 10.4.1 contengono sostanze di cui alle lettere a) o b) del punto 10.4.1 in una concentrazione superiore **allo 0,1 % peso su peso (p/p)**, la presenza di tali sostanze è indicata mediante un'etichetta apposta sui dispositivi stessi e/o sul confezionamento unitario o, eventualmente, sul confezionamento commerciale con l'elenco di tali sostanze.

Se fra gli usi cui detti dispositivi sono destinati figurano il trattamento di bambini o donne in gravidanza o allattamento o il trattamento di altri gruppi di pazienti ritenuti particolarmente vulnerabili a tali sostanze e/o materiali, nelle istruzioni per l'uso sono fornite informazioni sui rischi residui per tali gruppi di pazienti e, se del caso, sulle misure precauzionali appropriate

MDR – Allegato I: GSPR # 10 Chem., Phys. & Biol. Properties

Sostanze estremamente preoccupanti (SVHC)

Le sostanze suscettibili di avere effetti gravi sulla salute umana e sull'ambiente possono essere incluse fra le **sostanze estremamente preoccupanti (SVHC)**. Si tratta soprattutto di **sostanze cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione (CMR)**, nonché di sostanze con caratteristiche persistenti e bioaccumulabili. **Fra le altre sostanze con un livello di preoccupazione equivalente** vi sono, per esempio, gli **interferenti endocrini**.

Dopo che una sostanza è stata ufficialmente riconosciuta nell'UE come estremamente preoccupante, viene inclusa nell'elenco di sostanze candidate. Questo elenco indica ai consumatori e all'industria quali sostanze chimiche sono annoverate fra le sostanze estremamente preoccupanti.

Le sostanze presenti nell'elenco di sostanze candidate possono confluire nell'elenco delle sostanze soggette ad autorizzazione (Allegato XIV del REACH). Ciò significa che, dopo una certa data, non sarà consentito alle aziende di immettere la sostanza pericolosa sul mercato né di utilizzarla, a meno che non siano state autorizzate a farlo. Uno dei principali obiettivi dell'autorizzazione consiste nell'eliminare gradualmente le sostanze estremamente preoccupanti, ove possibile.

L'elenco di sostanze candidate è pubblicato dall'ECHA e viene aggiornato ogni sei mesi.

Questo elenco ufficiale delle sostanze SVHC a livello di UE si basa su proposte formulate dalle autorità nazionali o dall'ECHA, su un'ampia consultazione pubblica e sul rigore scientifico del processo decisionale.

MDR – Allegato I: GSPR # 10 Chem., Phys. & Biol. Properties

Sostanze cancerogene, mutagene e/o tossiche per la riproduzione (CMR) di categoria 1A o 1B (rif. Allegato VI del CLP)

Queste sostanze chimiche sono molto pericolose per la salute umana. **Possono interferire con il DNA (il nostro materiale genetico), modificarlo e provocare una crescita incontrollata di cellule (tumore) o alterare lo sviluppo sessuale.** Le sostanze CMR presentano diversi livelli di pericolo e le più pericolose, in base a dati relativi all'uomo e a sperimentazioni sugli animali, possono essere considerate le SVHC.

Il gruppo di sostanze degli ftalati sono i plastificanti più utilizzati in tutto il mondo. **Alcuni ftalati sono stati classificati come nocivi per la riproduzione e molti di loro – fra cui DEHP, DBP, BBP e DIBP – sono stati inseriti nell'elenco di sostanze candidate come sostanze SVHC.**

MDR – Allegato I: GSPR # 10 Chem., Phys. & Biol. Properties

Sostanze chimiche con un livello di preoccupazione equivalente

Si tratta di sostanze chimiche per le quali è comprovata la possibilità di effetti gravi per la salute umana o per l'ambiente che danno adito ad un livello di preoccupazione equivalente come sostanze CMR e PBT. Fra queste si annoverano alcuni interferenti endocrini e sensibilizzanti delle vie respiratorie, valutati caso per caso.

I 4-terz-ottilfenolo etossilati sono un gruppo di **interferenti endocrini** identificati come sostanze estremamente preoccupanti a causa dei loro effetti nocivi sull'ambiente. Nell'ambiente, si degradano come 4-terz-ottilfenolo che, come dimostrato, causa, per esempio, alterazioni del sistema endocrino nei pesci. Queste sostanze sono utilizzate per svariati scopi, anche nelle vernici e nei prodotti **o dispositivi medici**. Si ritiene che gli effetti causati dai 4-terz-ottilfenolo etossilati sull'ambiente sono paragonabili a quelli delle sostanze PBT e quindi presentano un livello di preoccupazione equivalente.

MDR - All. II, p. 6.1 (b)

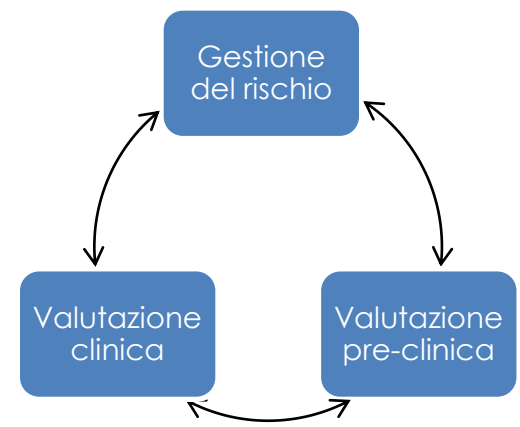
6. VERIFICA E CONVALIDA DEL PRODOTTO

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

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:

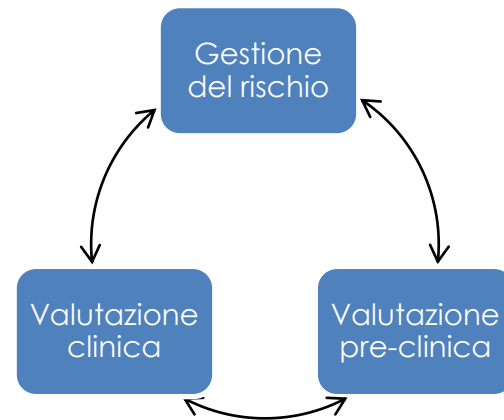
- la **biocompatibilità** del dispositivo compresa **l'individuazione di tutti i materiali a contatto diretto o indiretto** con il paziente o l'utilizzatore,
- la **caratterizzazione fisica, chimica e microbiologica**,



MDR - All. II, p. 6.2 (c)

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,**

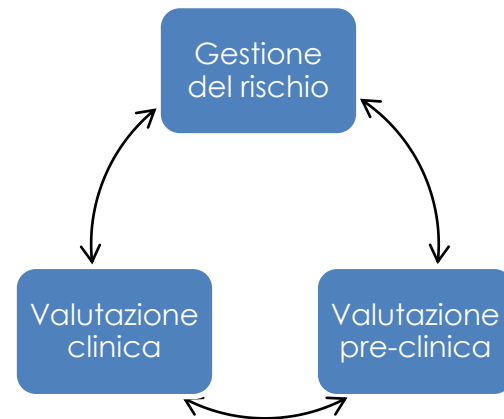


MDR - All. II, p. 6.2 (c)

- 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;



Basi legali per la valutazione del rischio biologico - MDR

MDR

Annex VII p. 4.5.4 Esame della valutazione preclinica

L'organismo notificato dispone di procedure documentate per esaminare le procedure e la documentazione del fabbricante riguardanti la **valutazione degli aspetti preclinici**. L'organismo notificato **esamina, convalida e verifica** che le procedure e la documentazione del fabbricante contemplino opportunamente:

- a) la pianificazione, lo svolgimento, la valutazione, la trasmissione e, se del caso, l'aggiornamento della valutazione preclinica, in particolare
 - **dell'esame della letteratura preclinica scientifica, e**
 - **dei test preclinici, ad esempio test di laboratorio, test di uso simulato, modellizzazione computerizzata, dell'uso di modelli animali;**
- b) **la natura e la durata del contatto con il corpo e i connessi rischi biologici specifici;**
- c) **i collegamenti con il processo di gestione del rischio e**
- d) **la valutazione e l'analisi dei dati preclinici disponibili e la loro pertinenza per la dimostrazione della conformità ai relativi requisiti dell'allegato I.**

Basi legali per la valutazione del rischio biologico - MDR



p. 2.2

La documentazione da presentare per la valutazione del sistema di gestione della qualità include inoltre un'adeguata descrizione, in particolare:

c) delle procedure e delle tecniche di monitoraggio, verifica, convalida e controllo della progettazione dei dispositivi, e la relativa documentazione nonché i dati e le registrazioni derivanti da tali procedure e tecniche.

Tali procedure e tecniche riguardano specificamente:

[...]

- **le soluzioni per soddisfare i requisiti specifici applicabili alla progettazione e alla fabbricazione, compresa un'adeguata valutazione preclinica, in particolare i requisiti di cui all'allegato I, capo II,**

[...]

Contesto legislativo e regolatorio

Regolamento (UE) 2017/745

Technical standards
(e.g. ISO 10993 series)

MDCG guidances



- ISO 10993-1:2018 Biological evaluation of medical devices – Evaluation and testing within a risk management process»
- ISO 10993-18:2020 «Chemical characterization of medical device materials within a risk management process” [ISO 10993-18:2020/Amd 1:2022]
- ISO 10993-17:2002 Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
- Publication of US-FDA Document «Use of ISO 10993 series» in 2016 – harmonisation of recommendation of ISO and US-FDA (updated on 4/9/2020)

Contesto legislativo e regolatorio

Standard della serie ISO 10993 in fase di sviluppo:

- ISO/DIS 10993-17 «Toxicological risk assessment of medical device constituents»

Altri standard relativi alla biocompatibilità:

- ISO/TS 21726:2019 «Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents»

Contesto legislativo e regolatorio

https://ec.europa.eu/health/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_it

Borderline and Classification

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

Clinical investigation and evaluation

Reference	Title	Publication
MDCG 2020-5 EN ***	Guidance on clinical evaluation – Equivalence	April 2020

Definizioni

ISO 10993-1:2018

Biocompatibility = ability of a medical device or material to perform with an appropriate host response in a specific application

Note 1 to entry: This can be demonstrated by biological testing, as well as assessment of effects of leachable chemicals and/or morphological properties (e.g., bound chemicals, topological features) of the medical device or materials, and device performance (e.g., maintenance of mechanical integrity) potentially impacting the biological response.

Par. 4 – ISO 10993-1

Principi generali applicabili alla valutazione biologica dei dispositivi medici

Par. 4.1

The biological evaluation of **any material or medical device** intended for use in humans shall form part of a **structured biological evaluation plan** within a risk management process in accordance with ISO 14971:2007, Annex I, as given in Figure 1 of this document. **This risk management process** involves **identification of biological hazards, estimation of the associated biological risks, and determination of their acceptability**. Annex B provides guidance on this process. The **biological evaluation** shall be planned, carried out, and documented by **knowledgeable and experienced professionals**.

The risk management plan should identify aspects of the biological evaluation requiring **specific technical competencies** and shall identify the **person(s) responsible for the biological evaluation**.

Par. 4 – ISO 10993-1

Principi generali applicabili alla valutazione biologica dei dispositivi medici

Par. 4.1

The **evaluation** shall include **documented, informed consideration of advantages/disadvantages and relevance** of:

a) **medical device configuration** (e.g. size, geometry, surface properties) and a **listing of a medical device's materials** of construction (qualitative) and where necessary, **the proportion and amount (mass) of each material in the medical device** (quantitative);

b) the physical and **chemical characteristics of the various materials of construction and their composition**;
NOTE Where this information is already documented within the risk management for the medical device, it can be included by reference.

c) **any history of clinical use or human exposure data**;

NOTE Previous regulatory approval history can be relevant.

d) **any existing toxicology** and other biological safety data **on product and component materials**, breakdown products and **metabolites**;

e) test procedures.

Par. 4 – ISO 10993-1

Principi generali applicabili alla valutazione biologica dei dispositivi medici

Par. 4.1

Evaluation can include **both a review of relevant existing preclinical and clinical data** and actual testing. Such an evaluation might result in the conclusion that no testing is needed if the material has a demonstrable safe history of use in a specified role and physical form that is equivalent to that of the medical device under design. The type of information that can be useful to demonstrate equivalence is included in Annex B. **Testing is usually not necessary when sufficient information is already available to perform a risk assessment of the material and/or the medical device** (see Annex C).

Par. 4 – ISO 10993-1

Principi generali applicabili alla valutazione biologica dei dispositivi medici

Par. 4.2

In the **selection of materials** to be used in the medical device manufacture, the first consideration shall be fitness for purpose with regard to **characteristics and properties of the material**, which include **chemical, toxicological**, physical, electrical, morphological and mechanical properties.

Par. 4 – ISO 10993-1

Principi generali applicabili alla valutazione biologica dei dispositivi medici

- Par. 4.3** The following shall be taken into account for **their relevance to the overall biological evaluation** of the medical device:
- a) **the material(s) of construction** (i.e. **all direct and indirect** tissue contacting materials);
 - b) **intended additives, process contaminants and residues** (for example, testing for ethylene oxide sterilization residuals shall be conducted in accordance with ISO 10993-7);
 - c) **packaging materials that directly or indirectly contact the medical device can transfer chemicals to the medical device and then indirectly to the patient or clinician;**
 - d) **leachable substances** (see ISO 10993-17 and ISO 10993-18);
 - f) **other components and their interactions in the final product;**
 - g) **the performance and characteristics of the final product;**

Biocompatibilità – possibili influenze



Raw materials

Aggregates, release agents, pigments, plasticizers ...



Production / Processing

Contamination, surface treatment, shaping, cleaning ...



Packaging

Material, labeling, glue...



Transport

Temperature, mechanical impacts..



Storage

Temperature, other conditions, ageing...



Sterilization

Method, material degradation, release, colour...

Par. 4 – ISO 10993-1

Principi generali applicabili alla valutazione biologica dei dispositivi medici

Par. 4.3 Description of medical device chemical constituents and consideration of material characterization including chemical characterization (see ISO 10993-18) shall precede any biological testing (see Figure 1).

Chemical characterization with an appropriate toxicological threshold can be used to determine if further testing is needed (see Annex B, ISO 10993-17 and ISO 10993-18).

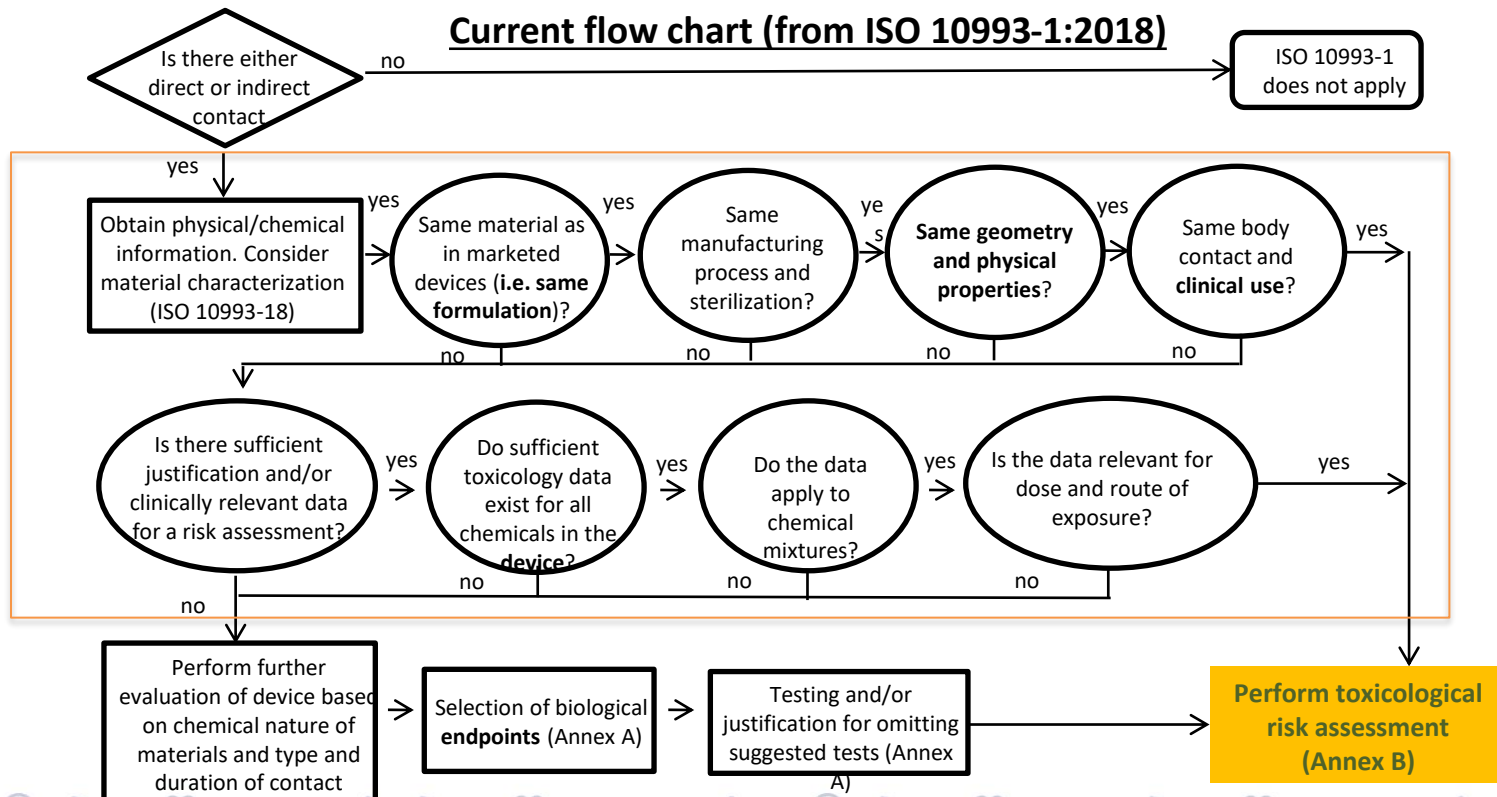
Both local and systemic effects shall be considered for risk evaluation.

Par. 4.7

The biological safety of a medical device shall be considered by the manufacturer over the whole life-cycle of a device.

BIOLOGICAL EVALUATION: THE APPROACH

Current flow chart (from ISO 10993-1:2018)



Biocompatibilità – ISO 10993-1:2018

- 1) Biological evaluation plan
- 2) Categorization of medical devices
- 3) Physico-chemical characterization
- 4) Existing data for biological safety
- 5) Gap analysis → selection of endpoints
- 6) Biological testing
- 7) Overall biological safety assessment

<u>ISO 10993-1 Annex B</u>
<u>§ 5 ISO 10993-1</u>
<u>ISO 10993-18/19</u>
<u>ISO 10993-1 Annex C</u>
<u>ISO 10993-1 Annex B</u>
<u>ISO 10993-1 Annex A</u>
<u>ISO 10993-1 Annex B</u>

Gestione del rischio biologico

Categorizzazione dei dispositivi medici

➤ Nature of body contact

- Non contacting devices No direct or indirect contact with the body, biocompatibility information not necessary
- Surface contacting devices
 - Skin
 - Mucosal membranes
 - Breached or compromised surfaces
- Externally communicating devices
 - Blood path, indirect
 - Tissue/bone/dentin
 - Circulating blood
- Implant devices
 - Tissue/bone
 - Blood

Categorizzazione dei dispositivi medici

➤ Duration of contact

- Limited exposure $\leq 24\text{h}$
- Prolonged exposure $\leq 30\text{ days}$
- Long-term exposure $\geq 30\text{ days}$

Transitory-

contacting devices:

Some medical devices with limited exposure have very brief/transitory contact with the body ($\leq 1\text{ min.}$), testing is generally not required but cumulative use should be considered as well as materials such as coatings or lubricants that could be left in contact with body tissues after medical device is removed.

ISO 10993-1:2018 - Annex A

Device category		Biological effect															
		Physical chemical information	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation/intr. reactivity	Material pyrogenicity	Acute systemic toxicity	Subacute toxicity	Subchronic toxicity	Chronic toxicity	Implantation effects	Hemocompatibility	Genotoxicity	Carcinogenicity	Reproductive/developmental	Degradation	
Body contact	Contact duration																
	A= Limited (≤ 24h)																
	B= Prolonged (24h – 30 days)																
	C= Long-term (≥ 30 days)																
Surface devices	Intact Skin	A	X	E	E	E											
		B	X	E	E	E											
		C	X	E	E	E											
	Mucosal Membrane	A	X	E	E	E											
		B	X	E	E	E		E	E			E					
		C	X	E	E	E		E	E	E	E	E		E			
	Breached or compromised surfaces	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		

Device category		Biological effect																	
Body contact	Contact duration																		
	A= Limited (≤ 24h)																		
	B= Prolonged (24h – 30 days)																		
	C= Long-term (≥ 30 days)																		
External communicating devices	Blood path, indirect	A	X	E	E	E	E	F	E					E					
		B	X	E	E	E	E	F	E	F				E					
		C	X	E	E	E	E	F	E	F	E	F	F	E	E	F			
	Tissue/bone/dentin	A	X	E	E	E	E	F	E										
		B	X	E	E	E	E	F	E	E			E		E				
		C	X	E	E	E	E	F	E	E	E	F	E	E	E	F			
	Circulating blood	A	X	E	E	E	E	F	E					E	E				
		B	X	E	E	E	E	F	E	E			E	E	E				
		C	X	E	E	E	E	F	E	E	F	F	E	E	E	E			

ISO 10993-1:2018 - Annex A

Device category		Biological effect															
Body contact	Contact duration	Physical chemical information	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation/intr. reactivity	Material pyrogenicity	Acute systemic toxicity	Subacute toxicity	Subchronic toxicity	Chronic toxicity	Implantation effects	Hemocompatibility	Genotoxicity	Carcinogenicity	Reproductive/developmental	Degradation	
	A= Limited (≤ 24h)																
	B= Prolonged (24h – 30 days)																
	C= Long-term (≥ 30 days)																
Implant devices	Tissue/bone	A	X	E	E	E	E	E									
		B	X	E	E	E	E	E	E		E		E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			
	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		

ANNEX A: Endpoints da verificare

Table A.1 is a framework for the development of a biocompatibility evaluation, it is not a checklist!



Biological risk assessment must be addressed *a priori*

(risk assessment/written justification, device characterization, biological testing, etc..)

Biocompatibilità – ISO 10993-1:2018

Rif. § 6.1 Physical and chemical information

‘Gathering physical and chemical information on the medical device or component is a crucial first step in the biological evaluation and its associated process of material characterization. This data should be sufficient to answer the first two rows of questions in the Figure 1 flow chart. The extent of physical and/or chemical characterization required depends on [...] At a minimum, the characterization shall address the constituent chemicals of the device and possible residual process aids or additives used in its manufacture. In addition, it is possible that some physical characterization information will be needed for implanted devices or devices in contact with blood.’



Material characterization, [...], shall be conducted in accordance with ISO 10993-18 and ISO/TS 10993-19

Biocompatibilità – ISO 10993-1:2018

- 1) Biological evaluation plan
- 2) Categorization of medical devices
- 3) Physico-chemical characterization**
- 4) Existing data for biological safety
- 5) Gap analysis → selection of endpoints
- 6) Biological testing
- 7) Overall biological safety assessment

<u>ISO 10993-1 Annex B</u>
<u>§ 5 ISO 10993-1</u>
<u>ISO 10993-18/19</u>
<u>ISO 10993-1 Annex C</u>
<u>ISO 10993-1 Annex B</u>
<u>ISO 10993-1 Annex A</u>
<u>ISO 10993-1 Annex B</u>

Gestione del rischio biologico

Device characterization

ISO 10993-18

- New revision issued on 2020 and harmonized under MDD

INTERNATIONAL
STANDARD

ISO
10993-18

Second edition
2020-01

**Biological evaluation of medical
devices —**

Part 18:
**Chemical characterization of medical
device materials within a risk
management process**

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

*Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux des dispositifs
médicaux au sein d'un processus de gestion du risque*

ISO 10993-18

ISO 10993-18 - Annex A - A.1 The chemical characterization process.

La caratterizzazione chimica è il processo per ottenere informazioni chimiche su un dispositivo medico, rilevanti per la sua valutazione biologica e qualsiasi valutazione del rischio tossicologico.

- stabilire la composizione e la configurazione del materiale del dispositivo;
- identificare e quantificare estraibili e/o rilasciabili associati al dispositivo.

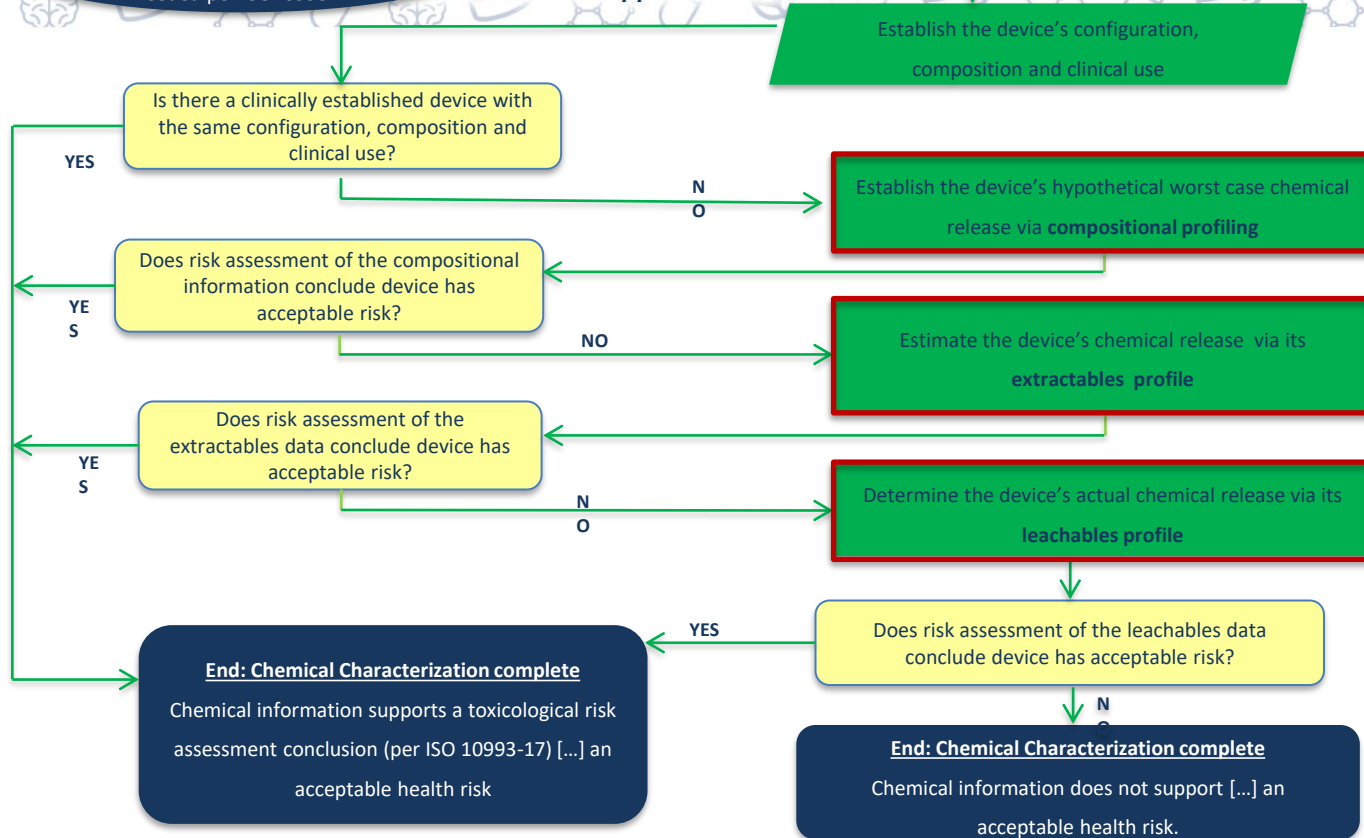
ISO 10993-18 - Annex B - **Information** sources for chemical characterization.

La conoscenza della composizione del materiale di un dispositivo medico è un **input essenziale** per la valutazione del rischio tossicologico

Il tipo e la quantità di dati di caratterizzazione dovrebbero essere coerenti con tutti i parametri ritenuti rilevanti per la valutazione del rischio del dispositivo medico e dovrebbero considerare l'applicazione clinica.

Chemical characterization
needed per ISO10993-1

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio



ISO 10993-18:2020

Step-wise approach

- Determine the device configuration (generally a list of components)
- Determine the material composition
 - Information from suppliers
 - Other sources (literature or relevant standard)
 - Evaluate processing (e.g., aids, additives, residues)
- Consider other factors, such as:
 - Duration and nature of patient exposure
 - History of material use
- Assess risk from the compiled information
 - Toxicological risk assessment of composition (per ISO 10993-17)
 - Broader biological evaluation (per ISO 10993-1)

Caratterizzazione dei materiali – MATERIE PRIME

Natura chimica

- *Macromolecole naturali (collagene, cellulosa...)*
- *Metalli e leghe (Ti6Al4V, Co/Cr, acciaio, ...)*
- *Materiali ceramici (HA, b-TCP, Al₂O₃, ...)*
- *Plastiche / elastomeri (PVC, PE, PU, Silicone, ...)*
- *Extractables e leachables*

Caratterizzazione dei materiali – MATERIE PRIME

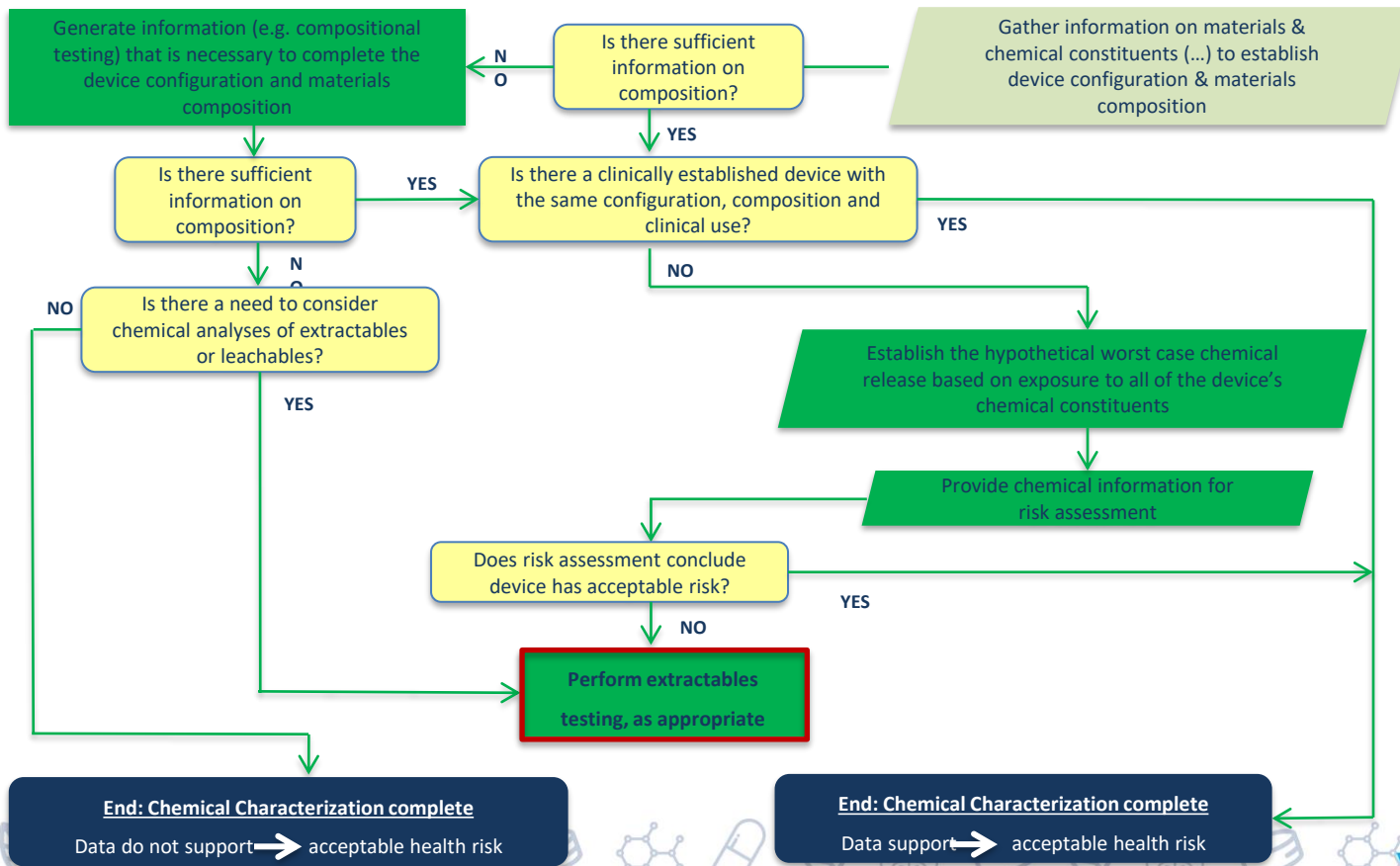
La biocompatibilità non è una proprietà intrinseca del materiale, ma una caratteristica dell'interazione materiale/tessuto

Materie prime:

- USP Class VI
- ISO / ASTM certification
- “Medical grade”
- MF



**Materia prima biocompatibile
≠
Dispositivo medico biocompatibile!**



Caratterizzazione chimica – ISO 10993-18

Extractables and leachables

- **Leachable** – sostanza chimica rilasciata dal dispositivo durante le condizioni di uso clinico
 - *più rilevante, ma spesso difficile da riprodurre (e.g., interferenze con la matrice biologica)*
- **Extractable** – sostanza chimica rilasciata dal dispositivo (o dal materiale) in condizioni sperimentali
 - *tentativo di stimare l'esposizione clinica potenziale*
 - *spesso, stima worst case (condizioni 'esagerate')*

Caratterizzazione dei materiali – Elemental impurities

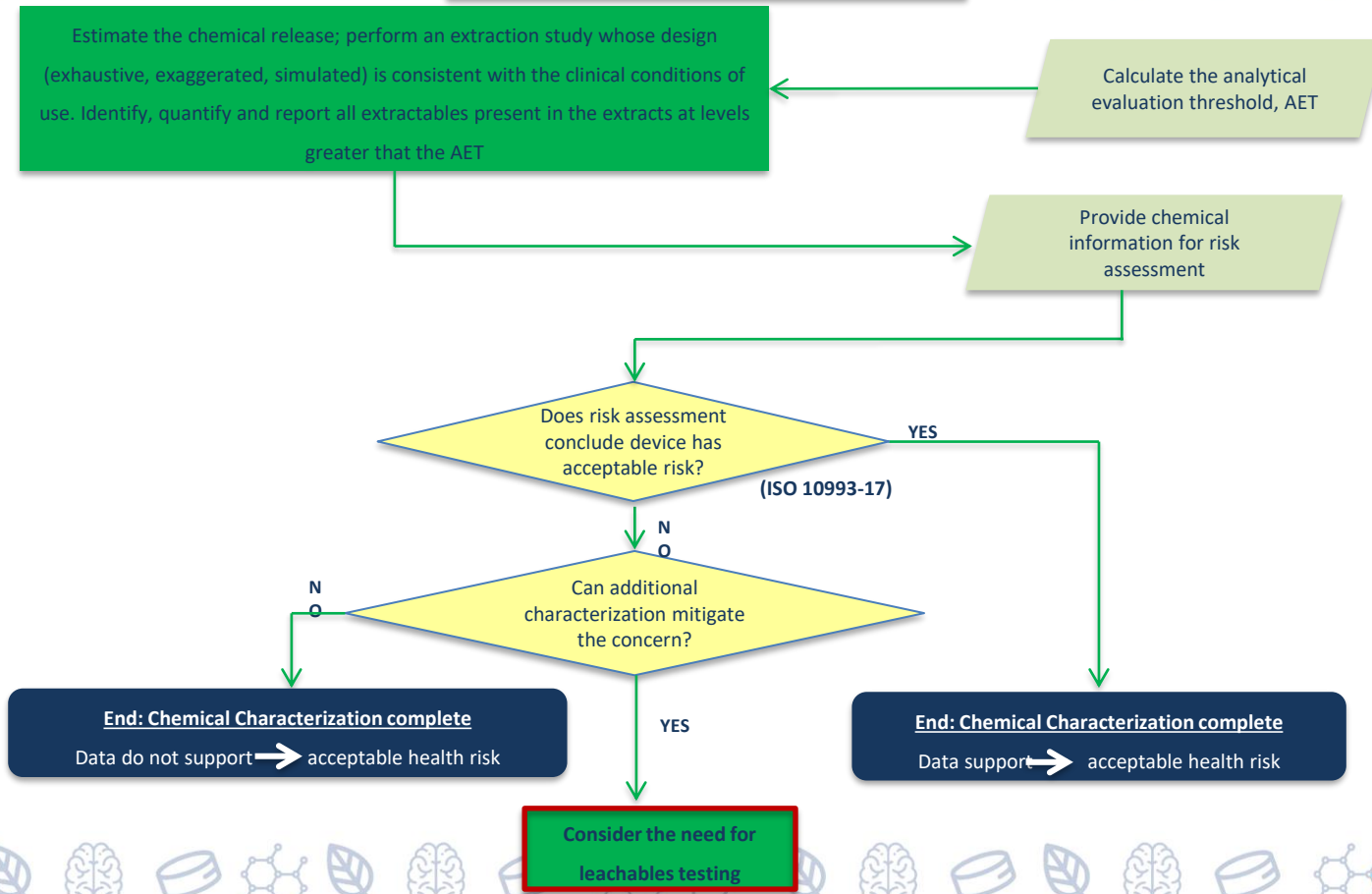
Elemental Impurities

Elemental impurities (heavy metals) in products (drugs, cosmetics, medical device) may arise from several sources; they may be residual catalysts that were added intentionally in synthesis or may be present as impurities (e.g., through interactions with processing equipment or container/closure systems or by being present in components of the drug product). Elemental impurities do not provide any therapeutic benefit to the patient, their levels in the product should be controlled within acceptable limits.

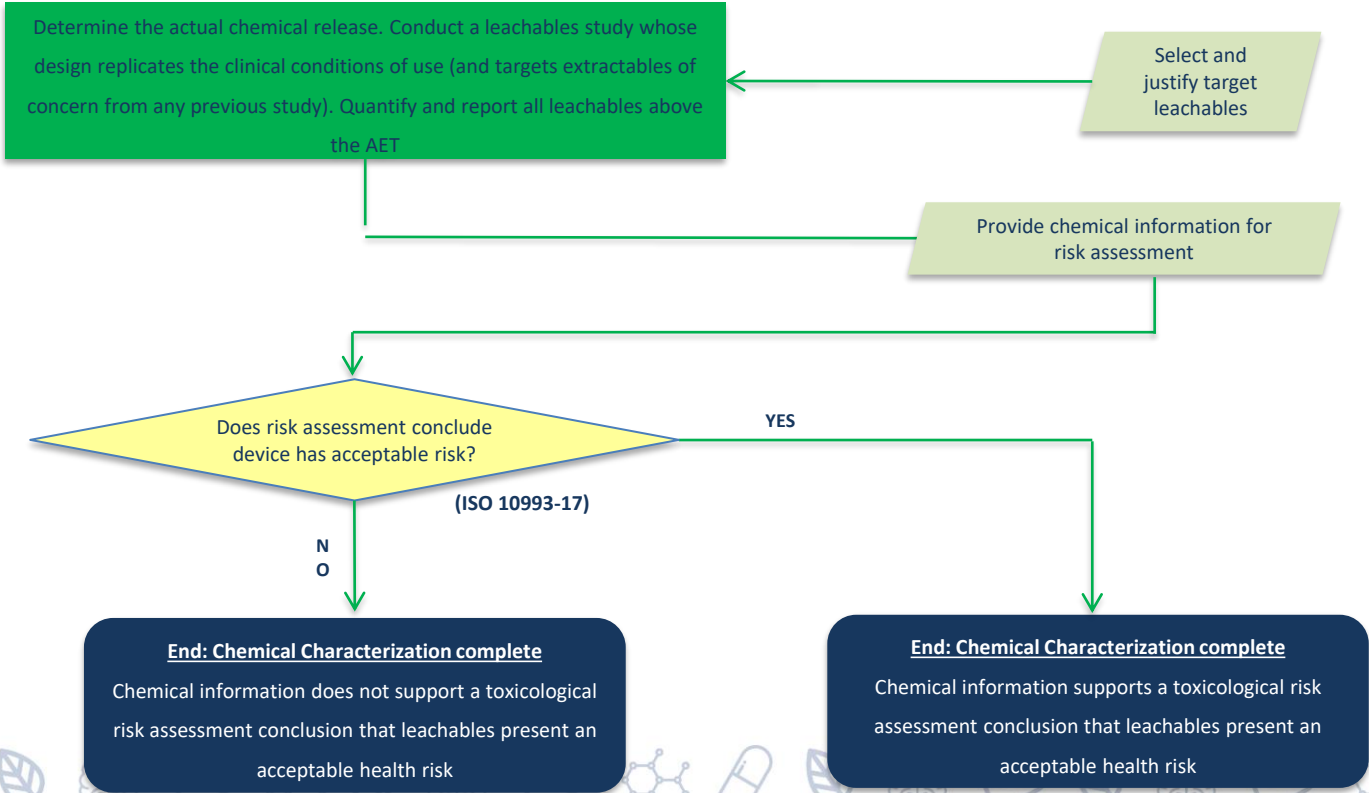
Elemental impurities evaluation according ICH guideline Q3D (R2)

The guideline **ICH Q3D(R2)** gives information about the oral, parenteral, inhalation and dermal PDE, which is the minimal concentration at which such effect is not expected to occur in the normal population.

Extractable profiling process



Leachable profiling process



ISO 10993-18:2020

Analytical methods should be able to detect the substances that are expected – and possibly unknown substances!

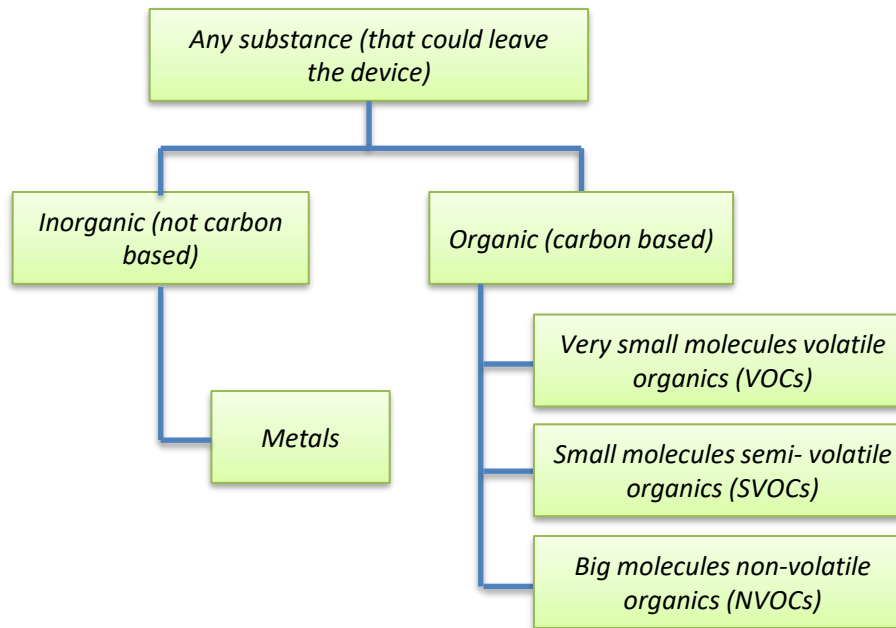
Aspects to consider in toxicological risk assessment:



Validated methods:

- Headspace GC-MS
- GC-MS
- LC-MS
- ICP-MS

Sensitivity: LOD/LOQ, AET



Valutazione tossicologica (ISO 10993-17)

Valutazione tossicologica

Valori di esposizione



Limite tollerabile

Limite/Esposizione = MOS (Margin of Safety)

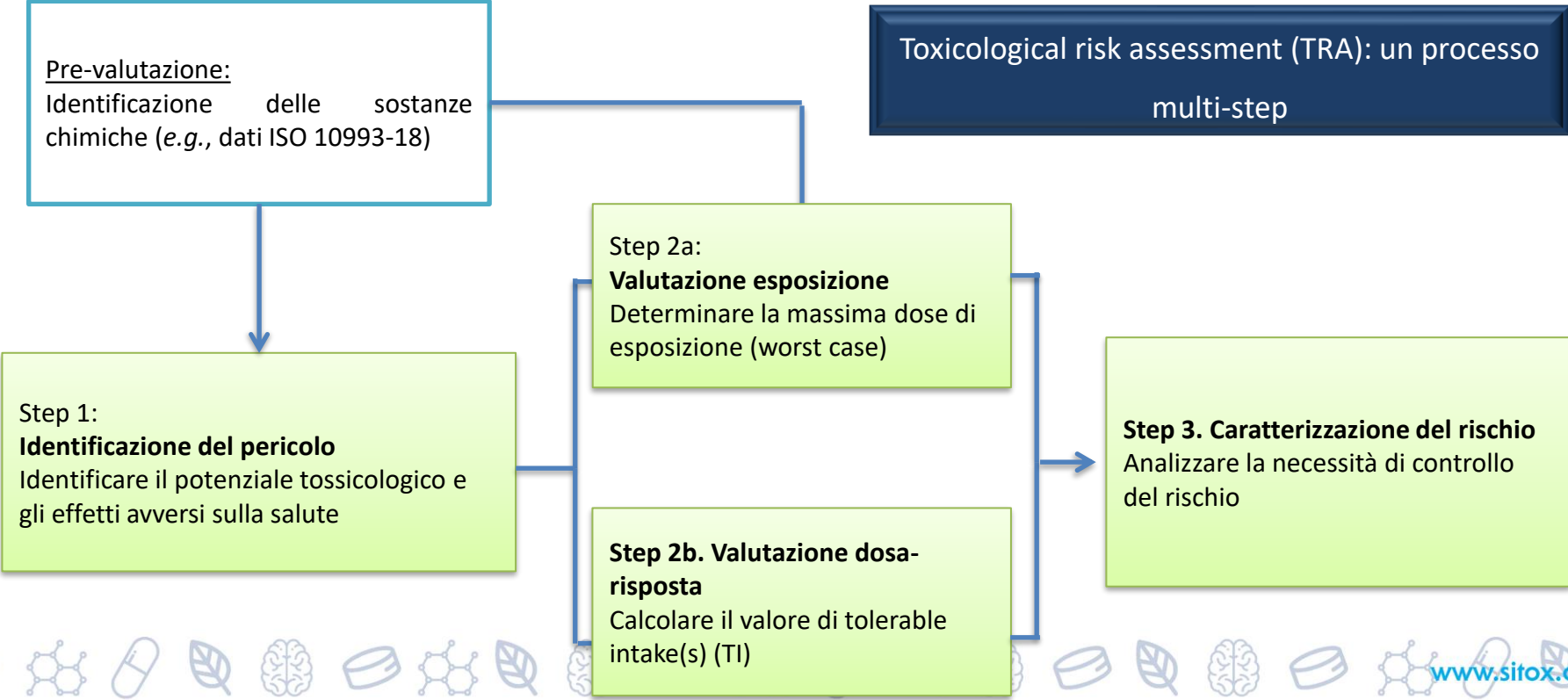
MOS ≥ 1 generalmente accettabile

- Dichiarazione sulle sostanze al di sotto del limite di segnalazione
- Il calcolo dei limiti consentiti dovrebbe tenere conto di:
 - Endpoint biologici pertinenti
 - Via di somministrazione e popolazione di pazienti
- Eseguito da persone competenti ed esperte

- Valori esistenti di tollerabilità
- Valori sostanza-specifici calcolati (ISO 10993-17)
- Valori soglia generici (e.g. TTC)

Valutazione tossicologica

Toxicological risk assessment (TRA): un processo multi-step



AET: analytical evaluation threshold

Definizioni:

LoQ: Limite di quantificazione del metodo analitico.

LoD: Limite di rilevabilità del metodo analitico.

AET: Stabilisce una soglia per la valutazione del rischio tossicologico di EXTRACTABLES & LEACHABLES. Estraiibili le cui concentrazioni sono al di sopra dell'AET dovrebbero essere identificati e quantificati come prerequisito per il loro rischio tossicologico. Gli estraibili al di sotto dell'AET sono valutati come sicuri da un punto di vista tossicologico, quindi non necessitano di ulteriori identificazioni.

- La frequenza e la durata dell'uso clinico del dispositivo medico;
- Le diverse condizioni di estrazione utilizzate per produrre il profilo estraibile;
- L'incertezza del metodo analitico

Valutazione tossicologica

DEFINIZIONI

- **Tolerable Intake (TI)**: è la stima dell'assunzione giornaliera media di una sostanza in un determinato periodo di tempo, **sulla base della massa corporea**, considerata priva di danni apprezzabili per la salute. È espresso **mg/kg bw/day**
- **Tolerable Exposure (TE)** è la stima dell'assunzione giornaliera media di una sostanza in un determinato periodo di tempo **per una singola persona**, considerata priva di danni apprezzabili per la salute. È espresso **mg/person/day**

TI e TE sono anche chiamati: “safe threshold level”

Threshold of toxicological concern TTC: livello di esposizione per i costituenti, al di sotto del quale non vi sarebbe alcun rischio apprezzabile per la salute umana

Valutazione tossicologica

ISO/TS 21726 (2019): Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing the biocompatibility of medical device constituents

✓ Introduzione del concetto TTC ai dispositivi medici per:

- Stabilire valore di AET (Analytical Evaluation threshold)
- Supportare l'equivalenza tossicologica
- Analizzare il rischio tossicologico di un costituente in modo da ottenere un valore di 'tolerable intake' (TI)

TTC values are based on ICH M7 (R1) (2017) - Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk

MD contact category	Limited (≤ 24h)	Prolonged (24h to 30d)	Long-term (≥ 30d)		
Duration of body contact	≤ 1 month		1 to 12 months	1 year to 10 years	≥ 10 years
Daily intake (µg/d) of any constituent	120		20	10	1.5

SAFE THRESHOLD LEVELS DERIVATION FOR ORGANIC L&E

Il **Safe Threshold Level** viene derivato per ogni estraibile seguendo alcuni punti:

- Per gli estraibili senza dati tossicologici disponibili, i TE sono stati derivati applicando l'approccio TTC
- Per le sostanze mutagene, è stata applicata la soglia di sicurezza della linea guida ICH M7
- **Le sostanze sconosciute** sono valutate come mutageni, secondo ICH M7, per coprire lo scenario peggiore.
- Skin irritant sono valutati anche per questo end point in accordo con ISO 10993-17, oltre alla valutazione del rischio di tossicità sistemica.

La valutazione del rischio è indicata dal parametro **MOS (Margin of Safety)**, che è definito dal rapporto Tolerable Exposure/Max Daily Intake.

$$\text{MOS} = \text{TE} / \text{MDI}$$

Valutazione tossicologica – Popolazione pediatrica

1. Valutare l'esposizione della popolazione pediatrica (se applicabile)
2. Definizione dell'età pediatrica → CPMP/ICH/2711/99
3. Valutazione delle sostanze presenti nel dispositivo medico e la possibile rilevanza tossicologica

The guideline on clinical investigation of medicinal products in pediatric population (CPMP/ICH/2711/99) defines the age groups in relation to developmental stages.

- Preterm newborn infants
- Term newborn infants (0-27 days)
- Infants and toddlers (1 month to 23 months)
- Children (2-11 years), where 2-5 years for pre-school children and 6-11 for school children
- Adolescents (12 to 16-18 (dependent on region), according to guideline ICH E11(R1))

These age ranges reflect biological changes – the changes after birth; the early growth spurt; gradual growth from 2-12 years; the pubertal and adolescent growth spurt and development towards adult maturity. The age group 2-11 years could be further subdivided in terms of the child's ability to accept and use different dosage forms, e.g. into pre-school children (2-5 years) and school children (6-11 years).

Valutazione tossicologica – Donne in gravidanza o allattamento

1. Valutare l'esposizione delle donne in gravidanza o allattamento (se applicabile)
2. Valutazione delle sostanze presenti nel dispositivo medico e la possibile rilevanza tossicologica

Valutazione tossicologica – **interazioni con altri dispositivi, medicinali o altre sostanze**

1. Valutare l'interazione delle sostanze emerse dalla caratterizzazione chimica o i relativi prodotti del metabolismo in caso di associazione con altri dispositivi, medicinali o altre sostanze
2. È necessario considerare la popolazione destinataria, nonché le relative condizioni cliniche (es. anziani con patologie concomitanti e sottoposti a terapie farmacologiche),

Valutazione tossicologica

ISO/DIS 10993-17: Toxicological risk assessment of medical device constituents

- Current Status: DIS
- Purpose of Revision: Provide guidance on toxicological risk assessment of medical device constituents, supporting newly released ISO 10993-1:2018 and ISO 10993-18:2020

Proposed changes

- Title: Toxicological risk assessment of medical device constituents
- Principles for assessing risk
- Hazard Identification (Clause 5)
- Dose-Response Assessment (Clause 6)
- Exposure Assessment (Clause 7)
- Risk Characterization and control (Clause 8-9)

Dimostrazione dell'equivalenza biologica

Equivalenza biologica

From ISO 10993-18:2020 Annex C

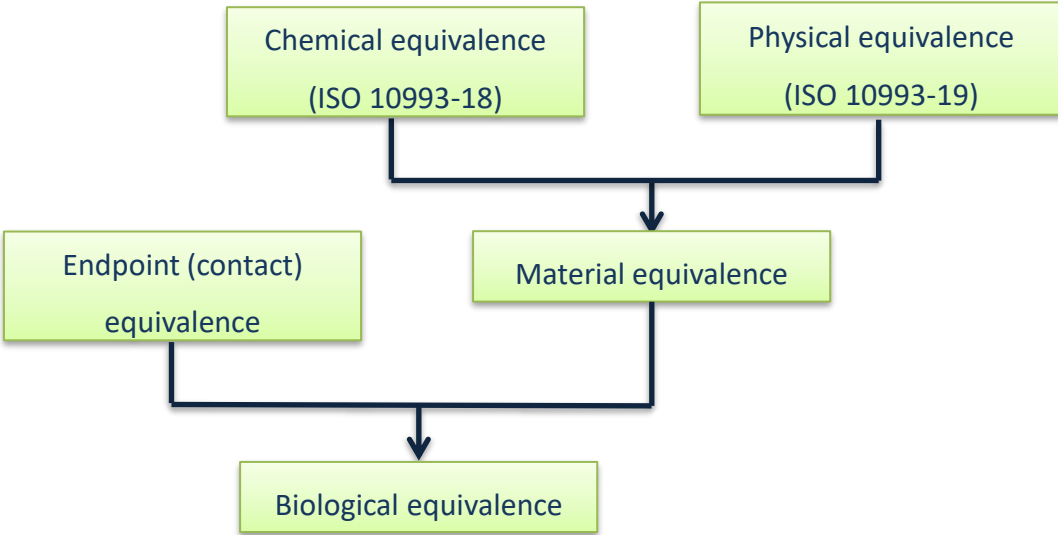
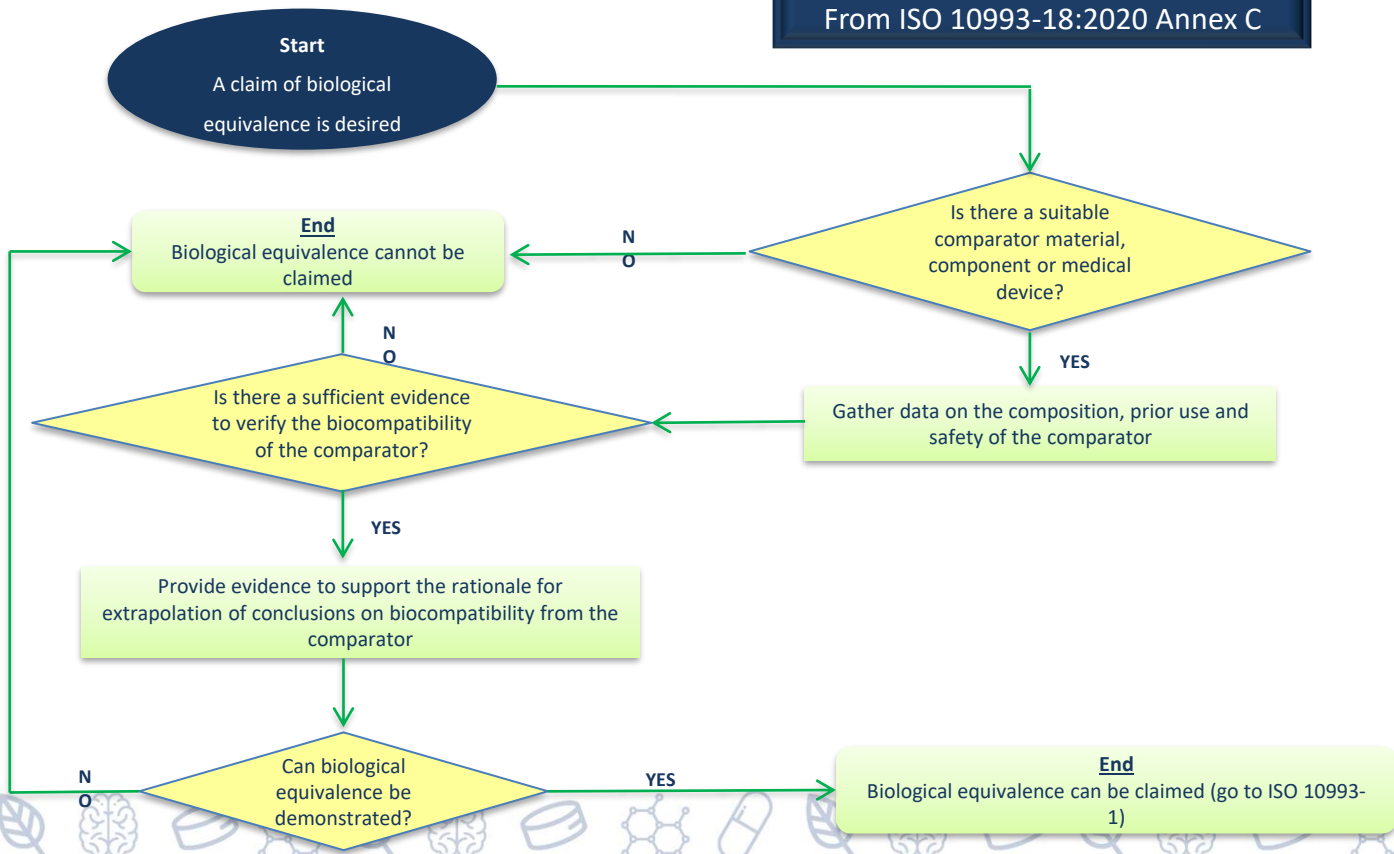


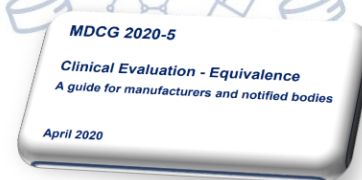
Fig. C.1 – Biological equivalence relationship map

Equivalenza biologica

From ISO 10993-18:2020 Annex C



Equivalenza biologica



Par. 3.2 Biological characteristics

...The principles outlined in ISO 10993 series of standards for the biological evaluation of medical devices can be adopted, in particular the ISO 10993-1 for a risk-based approach to biological evaluation and also for material characterization.

In addition, the ISO 10993-18 which covers chemical characterization of materials can be adopted to specify the identity of materials and to estimate the type and quantity of leachables from the final device. Annex C of this standard addresses biological equivalence. The ISO 10993-17 includes principles on the toxicological risk assessment of leachables. Leachables may include degradation products or other substances from the materials or substances that the device is made of, but also other constituents for example residuals from the manufacturing process or sterilisation, any contaminations etc. Therefore, for the consideration of equivalence, it is the properties and characteristics of the final device that shall be taken into account.

In conclusione... perché utilizzare la caratterizzazione del dispositivo?

- Previsto per la conformità alla norma ISO 10993-1 e al regolamento (UE) 2017/745
- Screening di nuovi materiali idonei (ad esempio, identificazione dei pericoli)
- Supporto alla dimostrazione del meccanismo di azione e classificazione (rif. MDCG 2022-5 per i dispositivi medici a base di sostanze)
- Stima/determinazione del livello di esposizione ai singoli componenti/materiali (ad es. valutazione del rischio)
- Ridurre al minimo l'uso di animali (ad esempio, 10993-2)
- Maggiore sensibilità rispetto ai test biologici
- Adatto per valutare l'equivalenza di:
 - un dispositivo proposto (o materiale) VS un dispositivo stabilito da un punto di vista clinico
 - un dispositivo finale VS un dispositivo prototipo



Non conformità più frequenti



The technical documentation does not contain an **overall strategy to evaluate pre-clinical data**, including an analysis of available literature, providing detailed information regarding test design/protocols and methods of data analysis.

The technical documentation does not include a **general biological evaluation report**, addressing all the applicable endpoints foreseen by ISO 10993-1:2018

The **evidences for demonstrating the biological safety in terms of extractables/leachables** are **based on food legislation**. However, since a new edition of ISO 10993:18:2020 has been published, a **gap analysis must be performed and possible test integrations must be evaluated**.

The **document ADME/TOX evaluation** should specifically refer to **the point 6.2.c** and the justification for avoiding specific tests **must be based on the chemical characterization (intended as possible substances present in the solution)** and **toxicological evaluation**

Since special temperature conditions are defined on the label, the technical documentation should contain specific agreements with the distributors/logistic partners, which can ensure that the product is transported according to manufacturer instructions

The **target population identified** shall be supported by toxicological and clinical data.

The **safe use on pregnant women and during breastfeeding** shall be demonstrated.

The **safe use on newborns** shall be demonstrated.



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

www.sitox.org

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio



Grazie per l'attenzione



Silvia Busoli Badiale

Medical Devices Business Sector

IMQ S.p.A. - Organismo Notificato 0051

Tel 02.5073.427

Silvia.Busoli@imq.it