



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

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

BOLOGNA

20-22 Febbraio 2023

www.sitox.org

Corso

Dispositivi Medici a base di sostanze

Interazione tra tossicologo e clinico nella valutazione dei dispositivi medici a base di sostanze

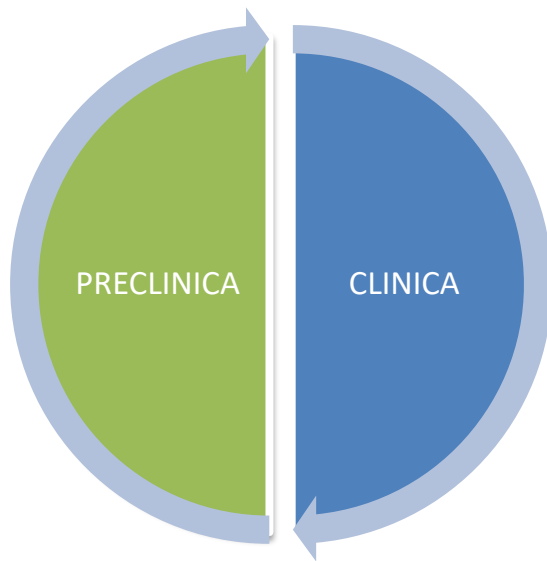
Salvatore Bianco



2017/745: UN CAMBIO DI PROSPETTIVA

Le **evidenze cliniche**, insieme **ai dati non clinici risultanti da metodi di test non clinici** e **altri documenti** pertinenti, permettono al fabbricante di dimostrare la conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione e rientrano nella documentazione tecnica del dispositivo in questione.

INTEGRAZIONE DI COMPETENZE



COMPETENZE
PRECLINICHE E CLINICHE
APPLICATE ALL'AMBITO
REGOLATORIO DEL
DISPOSITIVO

INTEGRAZIONE DI PROCESSI



**DAL «PARERE
DELL'ESPERTO»
AD UN
PROCESSO
FORMALIZZATO**

VALUTAZIONE CLINICA

Piano (CEP)

- GSPR
- DESTINAZIONE D'USO
- GRUPPI DI PAZIENTI
- RISCHIO/BENEFICIO
- METODI DI VALUTAZIONE
- PARAMETRI PER RISCHIO/BEN
- QUESTIONI SU SICUREZZA COMPONENTI
- PIANO DI SVILUPPO CLINICO

Dati di
letteratura

RICERCA
VALUTAZIONE
ANALISI DEI DATI
CLINICI

Indagini
cliniche

Articoli da 62 a 82
Appendice XV
MDCG 2020 10/1-10/2
MDCG 2021-6, 8, 20, 28
ISO 14155:2020

Valutazione
Clinica

- **Art. 61**
- **App. XIV** parte A e B
- **MDCG 2020-5**
- **MDCG 2020-6**
- ...

RICERCA DEI DATI DI LETTERATURA

PIANIFICAZIONE

METODI VALIDATI A LIVELLO INTERNAZIONALE

PATIENT

INTervention

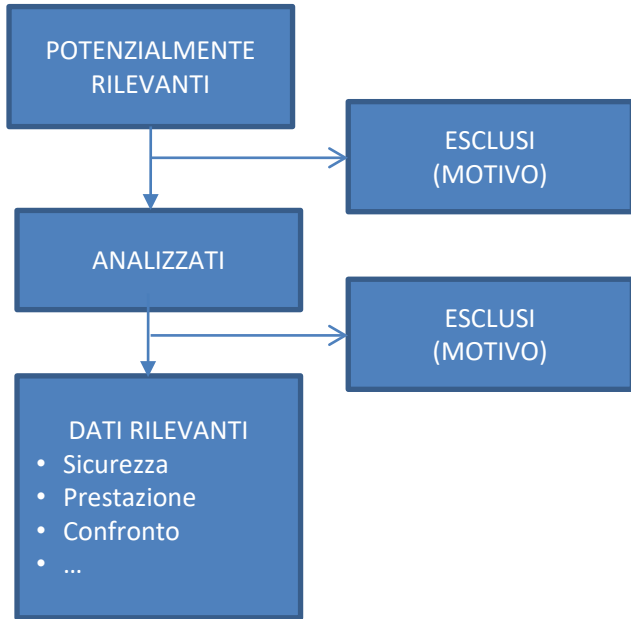
COMPARISON

OUTCOME

TENENDO PRESENTE ANCHE I BIAS

- LINGUISTICI (Articoli in tutte le lingue)
- CULTURALI (Non solo database anglosassoni)
- EDITORIALI (le riviste scientifiche tendono a pubblicare risultati positivi)

RACCOLTA DELLE EVIDENZE



VALUTAZIONE DELLA QUALITA' (Q)

Appendix F of IMDRF MDCE WG/N56 on Clinical Evaluation (formerly GHTF/SG5/N1R8:2007).

PESO DELL'EVIDENZA

Q x LoE

LIVELLO DI EVIDENZA (LoE)

OXFORD LEVEL OF EVIDENCE

oppure

MDCG 2020-6 APP III (LEGACY DEVICES)

CONTRIBUTO DEL TOSSICOLOGO

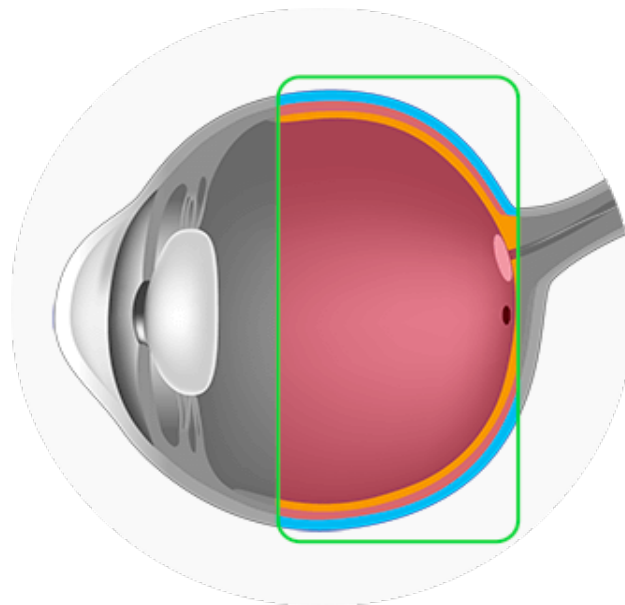
- l'individuazione dei **requisiti generali di sicurezza e prestazione** che devono essere suffragati da dati clinici pertinenti,
- una specificazione della **destinazione d'uso** del dispositivo,
- una chiara specificazione dei **gruppi di destinatari** con chiare **indicazioni e controindicazioni**,
- una descrizione dettagliata dei **benefici clinici** previsti per i pazienti che comprenda parametri dei **risultati clinici pertinenti e specifici**,
- una specificazione dei metodi da utilizzare per l'esame degli aspetti qualitativi e quantitativi della **sicurezza clinica**, con un chiaro riferimento alla determinazione dei **rischi residui** e degli **effetti collaterali**,

- un elenco indicativo e una specificazione dei **parametri da applicare** per determinare, secondo lo stato dell'arte in campo medico, l'accettabilità del rapporto benefici-rischi per le varie indicazioni e la o le destinazioni d'uso del dispositivo,
- l'indicazione di come occorra affrontare le questioni relative ai **rischi** e ai **benefici di** componenti specifici quali l'uso di prodotti **farmaceutici, tessuti animali o umani non vitali**, e
- un piano di **sviluppo clinico** indicante la progressione da indagini esplorative, quali studi first-in-man, studi di fattibilità e studi pilota, a indagini di conferma, quali indagini cliniche di conferma (pivotal), e un PMCF di cui alla parte B del presente allegato con l'indicazione delle tappe fondamentali e una descrizione dei criteri di accettazione potenziali,

IL CASO DEL PERFLUORO-OTTANO

SOSTITUTO VITREALE

Il vitreo è un gel trasparente che riempie lo spazio tra il cristallino e la retina. Tiene in situ le strutture del polo posteriore e permette alla luce di raggiungere la retina. L'umor vitreo viene rimosso in chirurgia oculare (vitrectomia) per patologie tra cui il distacco di retina, le maculopatie o i traumi. La necessità di un sostituto del vitreo per riempire la cavità vitrea e fornire un tamponamento temporaneo o permanente alla retina, ha portato dagli anni '50 a cercare un materiale ideale per la sostituzione che fosse trasparente, biocompatibile, viscoelastico e altamente idrofilo



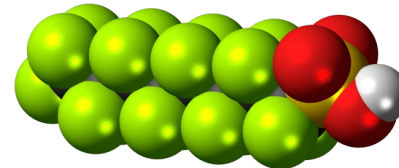
VALUTAZIONE TOSSICOLOGICA

Dagli anni '60 si è diffuso l'uso di sostituti gassosi e liquidi. Tra i gas più usati ci sono SF₆, C₂F₆ e C₃F₈. Tra gli endotamponanti liquidi, i più usati sono i perfluoro carburi liquidi (PFCL) come il perfluoro-ottano e la pefluorodecalina, gli oli di silicone di vario peso molecolare dai 1000 ai 5000 cSt e negli ultimi anni, diversi tipi di idrogel. Il Perfluoro-ottano (PFO), per anni il PFCL più impiegato per facilità e rapidità di uso nella iniezione e rimozione. Nel 2014 vengono riportati in Spagna alcuni casi di tossicità retinica associati all'uso di diversi lotti di prodotti PFCL che hanno lasciato più di 130 pazienti ciechi in diversi paesi europei. Le indagini hanno rivelato che diversi lotti di PFO causavano effetti citotossici legati alla presenza di contaminanti. Inoltre la non completa eliminazione del PFCL può avere un effetto infiammatorio se lasciato nell'occhio oltre il tempo previsto.

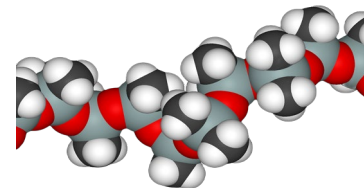
GAS



PFCL



SILICONE



ATTIVITA' DEL CLINICO

RICERCA MIRATA PER L'INDIVIDUAZIONE DI EVENTI AVVERSI



Uno dei quadri clinici più comuni: i pazienti presentano pallore del disco ottico come caratteristica principale (A) o come parte di una malattia più complessa (B e C).

Pastor J.C., Coco R.M., Fernandez-Bueno I., Alonso-Alonso M.L., Medina J., Sanz-Arranz A., Rull F. Gayoso M.J., "Acute Retinal Damage After Using a Toxic Perfluoro-Octane for Vitreo-Retinal Surgery" Retina 37 (6):1140-1151, 2017

LA STORIA NON FINISCE QUI

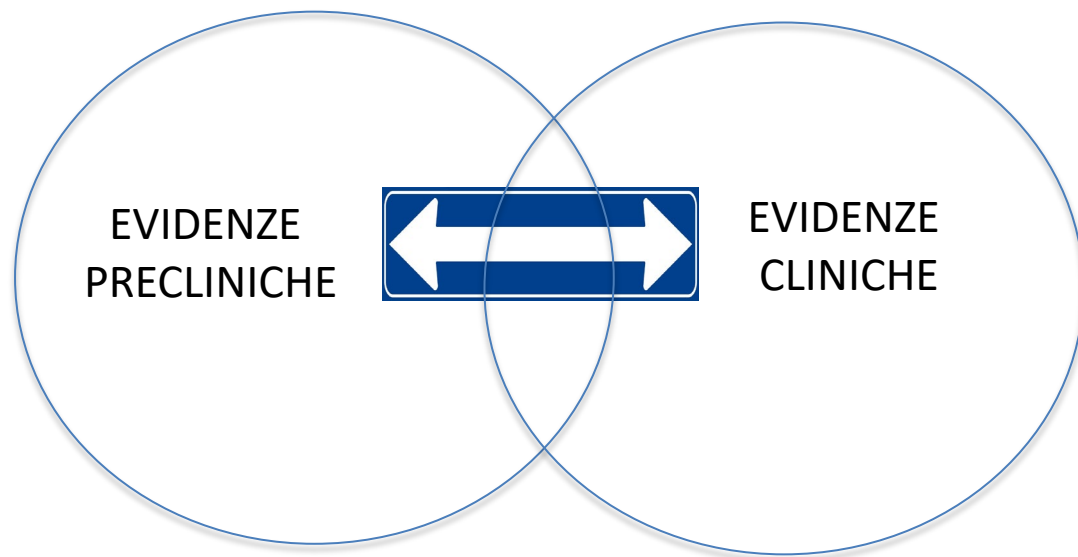
INTERROGATA DALL'AUTORITA'
COMPETENTE SPAGNOLA
L'AZIENDA PRESENTA DATI DI
SICUREZZA DA
STUDI PRECLINICI EFFETTUATI IN
GERMANIA

UNA RICERCA PIU' APPROFONDATA
SCOPRE CHE GIA' NEL 2013 ERANO
STATI RIPORTATI CASI SIMILI IN CILE
E SPAGNA SU UN PFO DI ORIGINE
TURCA. PRODOTTO RITIRATO MA
CAUSE NON APPROFONDATE

DISPOSITIVO SORVEGLIANZA NON DEL TUTTO EFFICACE
TOSSICOLOGI IN GERMANIA FORSE NON AL CORRENTE DEL DATO CLINICO

Pastor J.C., Coco R.M., Fernandez-Bueno I., Alonso-Alonso M.L., Medina J., Sanz-Arranz A., Rull F. Gayoso M.J., "Acute Retinal Damage After Using a Toxic Perfluoro-Octane for Vitreo-Retinal Surgery" Retina 37 (6):1140-1151, 2017

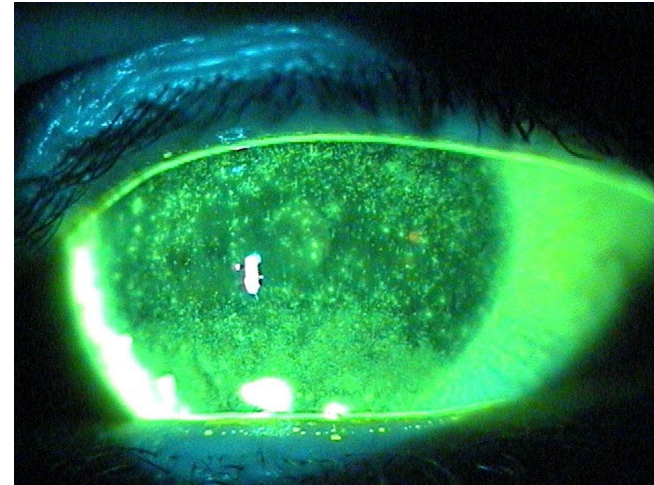
INTERAZIONE / INFORMAZIONE

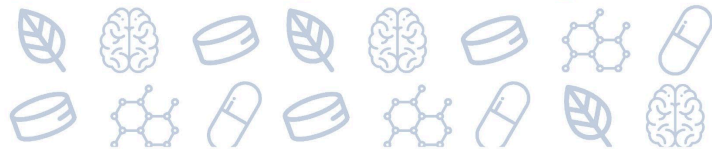


INTERAZIONE CON INFO NEI DUE SENSI

IL CASO DELLA CHERATITE PUNTATA

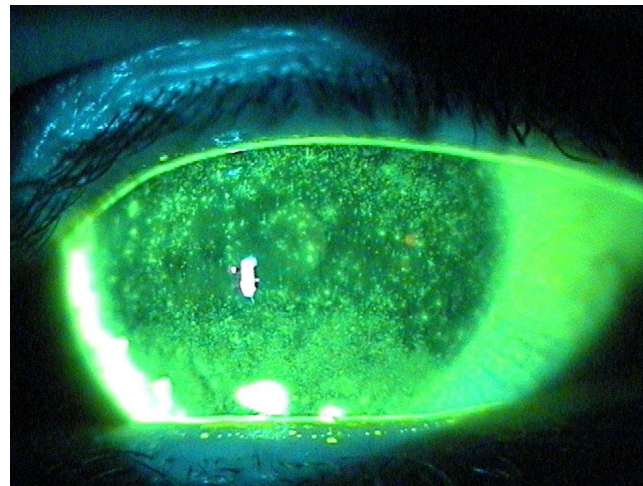
La **cheratite puntata superficiale** consiste in un'**infiammazione corneale**, dovuta a diverse cause, e caratterizzata da perdita o danno epiteliale diffusi, fini, punteggiati. I sintomi comprendono arrossamento, lacrimazione, fotofobia e lenta diminuzione della vista. La diagnosi si fonda sull'esame con lampada a fessura.





IL CASO DELLA CHERATITE PUNTATA

La cheratite puntata è spesso in relazione con componenti di alcune preparazioni oculari topiche come il Benzalconio Cloruro oppure gli antibiotici e gli anestetici topici.




IL CASO DELLA CHERATITE PUNTATA

Valutazione di un sostituto lacrimale.

Tossicologia negativa

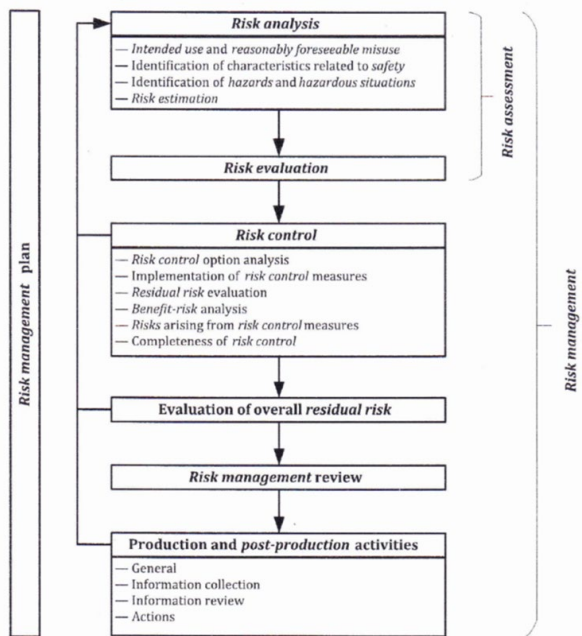
 Clinica: occasionali reperti di cheratite puntata

Tossicologia: si conferma assenza di rationale tossicologico 

 Clinica: si esaminano possibili rischi non farmacologici

MICRO
TRAUMI

ANALISI DEL RISCHIO



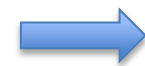
- Identify the **hazards for the patients and users** related to design change, manufacture and use of the device;
- Identify the **chain of events** leading to hazardous situations and consequences resulting from their occurrence;
- Assess the **effectiveness of interventions** to minimize the risk that a hazardous situation occurs;
- Assess any **risks and residual risks**, both individually and in their entirety, and balance them with the benefit brought using the DuE.

Analisi del Rischio

Outsourcing related hazards (O1.)
Energy related hazards (E) Heat (E1.)
Energy related hazards (E) Mechanical Force (E2.)
Biological hazards (B); Bacterial contamination (B1.)
Biological hazards, (B) contaminants if biological origin (B2.)
Biological hazards, (B) re-or cross infections (B3.)
Chemical hazards (C); degradation products (C1.)
Chemical hazards (C); Product metabolization and degradation substances (C2.)
Biocompatibility related hazards (BC); Toxicity of chemical constituents (BC1.)
Biocompatibility related hazards (BC); Allergenicity/irritancy (BC2.)
Function hazards (F) Loss or deterioration of function (F1.)
Function hazards (F) Reaction associated with injection trauma (F2.)
Use errors (U); Attentional failure (U1.)
Use errors (U); Knowledge based failure (U2.)
Labelling (L); Inadequate instructions for use (L1.)
Labelling (L); Inadequate disclosure of limitations (L2.)
Warnings (W); Insufficient warnings of side effects (W1.)
Warnings (W); Insufficient warnings on how to administer the product (W2.)

TOSSICOLOGO
individuazione
del rischio

CLINICO
valutazione
conseguenze
cliniche



M
I
T
I
G
A
Z
I
O
N
E

IL CASO DEL FILLER



Utilizzati in medicina estetica ma anche in chirurgia plastica e ricostruttiva per il trattamento di esiti cicatriziali (es. dopo traumi).

Nel caso specifico il dispositivo aveva finalità mediche.

Valutazione del Tossicologo

POSSIBILI RISCHI

Locali - Sistemici

Valutazione Tossicologica

Test di tossicità sistemica

Test di impianto

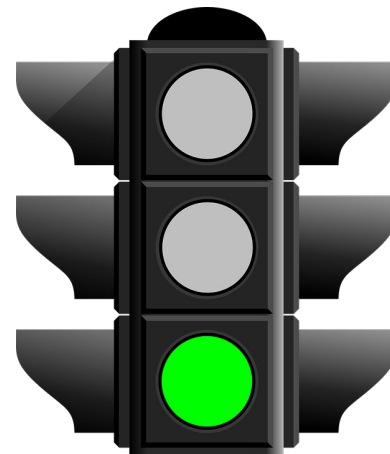


Non tossicità sistemica

Non accumulo

Non tossicità locale

Test di impianto negativo



Valutazione del Clinico

RICERCA DI EVIDENZE DA

Publicazioni scientifiche

Indagini cliniche

Sorveglianza post-marketing



RISULTATI

Publicazioni scientifiche:

Coerenti con i dati preclinici ma

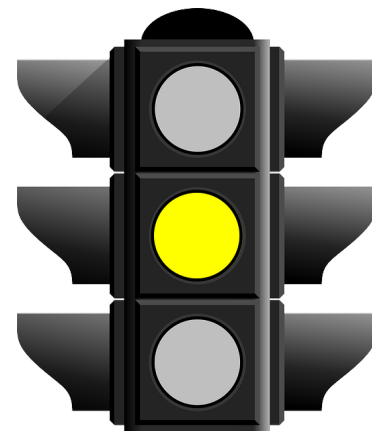
Obsolete / Basso LoE

Indagini cliniche:

Assenti

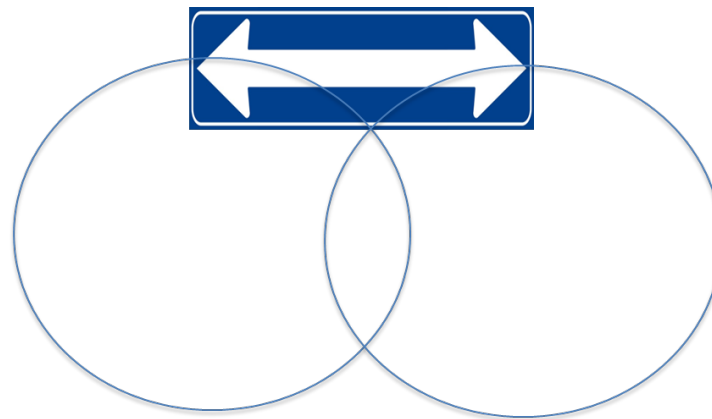
Sorveglianza post-marketing:

Non segnali di rischio



Interazione con il tossicologo

- Dati clinici coerenti con i dati tossicologici
- LoE Basso
- Insufficienti dati su rischi specifici
 - Popolazioni speciali
 - Rischi di iniezione errata
 - Rischi a lungo termine



Azione

- Messa a punto di una indagine clinica Post Market finalizzata alla raccolta di ulteriori evidenze.



INDAGINI CLINICHE

SONO IL MEZZO PRINCIPE
PER LA RACCOLTA DI DATI
CLINICI



Articoli da 62 a 82; Appendice XV

MDCG 2020 10/1-10/2; MDCG 2021-6, 8, 20, 28

ISO 14155:2020

INDAGINI CLINICHE

- RAZIONALE SOLIDO DAL PUNTO DI VISTA SCIENTIFICO
- CHIARA VALUTAZIONE DEL RISCHIO BENEFICIO PER IL PAZIENTE
- ASPETTI ETICI TRATTATI IN DETTAGLIO
- DISEGNO STRUTTURATO NELLE FORME CANONICHE
- CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE COMPLETI
- OBIETTIVI PRIMARI E SECONDARI CHIARI E DEFINITI
- PARAMETRI PRIMARI E SECONDARI MISURATI CON METODI VALIDATI
- PIANIFICAZIONE STATISTICA APPROPRIATA
- DEFINITI PROCESSI DI CONTROLLO
- GESTIONE E REPORTISTICA DEGLI EVENTI AVVERSI (ADE) E DELLE REAZIONI AVVERSE (ADR)

ISO 14155:2020

INDAGINI CLINICHE

PIANIFICAZIONE INSUFFICIENTE: UN PROBLEMA FREQUENTE

PIANIFICAZIONE SPESSO DELEGATA



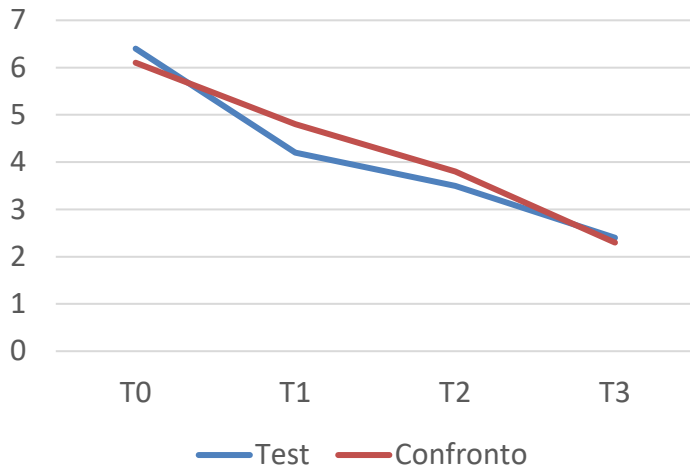
A UN CLINICO, MAGARI BRAVISSIMO, MA IN GENERE CON SCARSA DIMESTICHEZZA CON GLI ASPETTI REGOLATORI

A UNA SOCIETA' DI RICERCA A CONTRATTO (CRO) CHE PER SUA NATURA E' ORGANIZZATA PER ESEGUIRE AL MEGLIO QUANTO DECISO DALLO SPONSOR

ESEMPIO DI ERRORI DI DISEGNO

CREMA RETTALE PER EMORROIDI

VAS DOLORE EMORROIDARIO



STUDIO DI CONFRONTO VERSO GOLD STANDARD

NESSUNA DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA

BENE NO? ... NO

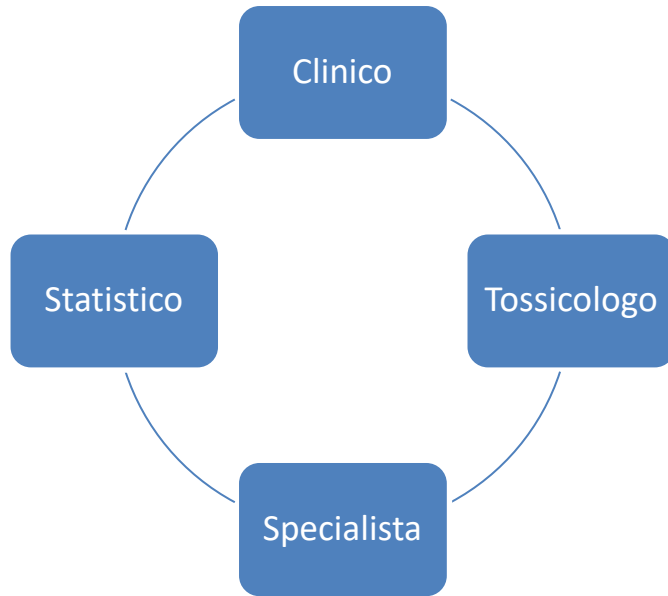
RISULTATO **INUTILE** IN QUANTO NON SI TRATTAVA DI UNA PIANIFICAZIONE DI NON INFERIORITA'



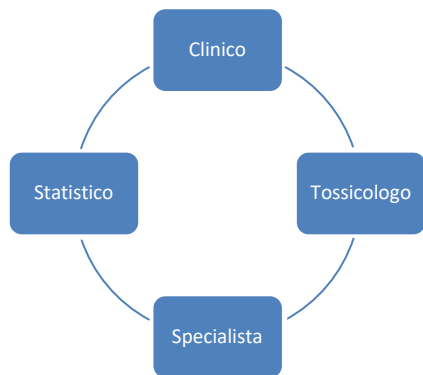
PER EVITARE ERRORI DI DISEGNO

Outline protocol: Documento preliminare che raccoglie le info essenziali dello studio

Elaborato da un team



ESEMPIO PRATICO



**COLLUTTORIO PER LESIONI ORALI PRECEDENTE
INDICAZIONE POSOLOGICA «AL BISOGNO»**

TOSSICOLOGO: HA INDICATO LA MASSIMA POSOLOGIA

**CLINICO: HA RICERCATO UN CONFRONTO CON
ANALOGHE CARATTERISTICHE E SIMILE POSOLOGIA**

**STATISTICO: PREPARAZIONE DEL PIANO DI ANALISI
STATISTICA**

CONCLUSIONI

- IL REGOLAMENTO PREVEDE PROCESSI CONNESSI DELLE DIVERSE VALUTAZIONI
- TALI VALUTAZIONI NECESSITANO DI COMPETENZE SCIENTIFICHE E MEDICHE APPLICATE ALLE NECESSITA' REGOLATORIE
- IL TOSSICOLOGO E IL CLINICO (DOVE PER CLINICO SI INTENDE UN MEDICO CON COMPETENZA DEI REQUISITI REGOLATORI) POSSONO E DEVONO LAVORARE IN TEAM

GRAZIE!!!

Salvatore Bianco

Akros Bioscience S.r.l.

www.akrosbioscience.eu

s.bianco@akrosbioscience.eu

334 6595307