PANORAMICA DELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO TOSSICOLOGICO DEI DISPOSITIVI MEDICI

Maria Labianca, Regulatory Toxicologist, Medical Device and Consumer Products Specialist, ToxHub Consulting.

Il Regolamento (UE) 2017/745 dei dispositivi medici si pone l'obiettivo di garantire un quadro normativo solido, idoneo a mantenere un elevato livello di qualità e sicurezza dei prodotti. Tra gli aspetti maggiormente evidenziati nel Regolamento si trovano la biocompatibilità e la caratterizzazione chimica e fisica dei materiali.
Questi elementi sono presenti anche nell'allegato I del Regolamento, relativo ai requisiti generali di sicurezza e prestazione. Si tratta di un allegato importante poiché, per dimostrare che un dispositivo è conforme al Regolamento, è necessario verificare di aver soddisfatto tutti i requisiti e per quelli non applicabili è richiesta una chiara giustificazione della non applicabilità.

Compliance of Medical Device

La serie delle norme ISO 10993 non è obbligatoria, ma è il modo preferenziale riconosciuto per valutare la biocompatibilità del dispositivo medico in quanto, applicando i principi della parte armonizzata della serie ISO 10993, il dispositivo medico ottiene la presunzione di conformità ai requisiti generali di sicurezza in termini di biocompatibilità. Questa serie è accettata anche a livello internazionale; tuttavia, molti paesi come gli Stati Uniti impongono requisiti aggiuntivi o interpretano questo standard in modo diverso.
La norma ISO 10993 si occupa della valutazione della risposta biologica ai dispositivi medici, fornendo linee guida generali anziché dettagli specifici per ciascun tipo di dispositivo. È importante sottolineare che, ai fini della dimostrazione di conformità dei dispositivi medici, la normativa vigente è rappresentata dal Regolamento e deve essere rispettata.

Biological Evaluation

I fabbricanti di dispositivi medici devono garantire la sicurezza dei loro dispositivi e devono ridurre al minimo i potenziali rischi, compresi quelli biologici. La valutazione della sicurezza biologica dei dispositivi medici viene eseguita per determinare la potenziale tossicità derivante dal contatto dei materiali del dispositivo con il corpo. Questi non devono produrre effetti avversi locali o sistemici, essere cancerogeni o tossici per la riproduzione. Di conseguenza, diventa fondamentale la scelta dei materiali e delle sostanze utilizzate in un dispositivo medico, in particolare dal punto di vista tossicologico.
Una valutazione biologica deve essere condotta esclusivamente in linea con un processo di gestione del rischio, in

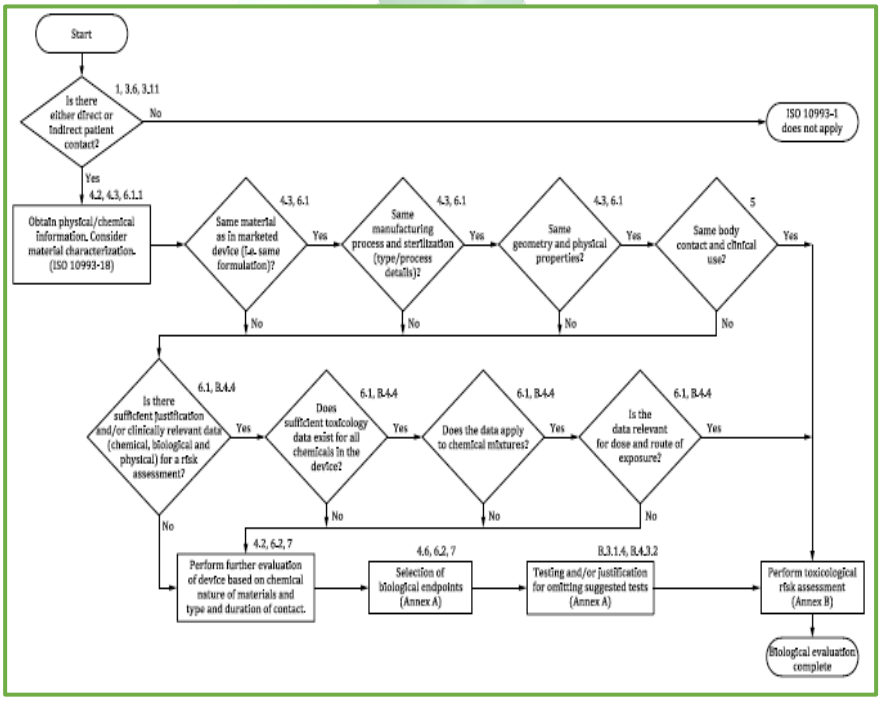


Figure 1 — Summary of the systematic approach to a biological evaluation of medical devices as part of a risk management process (from ISO 10993-1)

conformità alla norma ISO 14971:2019, Allegato I, e come indicato nella Figura 1 (da ISO 10993-1).

Questo processo di gestione del rischio prevede l'identificazione dei pericoli biologici, la stima dei rischi biologici associati e la determinazione della loro accettabilità.
La gestione del rischio è intesa come un processo iterativo e continuo, riguarda l'intero ciclo di vita di un dispositivo, e richiede un costante e sistematico aggiornamento.
La valutazione biologica inizierà con la categorizzazione dei dispositivi medici (in base alla natura e alla durata del contatto).
La valutazione delle informazioni già disponibili consente quindi una gap analysis per facilitare la selezione dei test appropriati. Il rigore necessario nella valutazione biologica è determinato principalmente dalla natura, dal grado, dalla frequenza e dalla durata dell'esposizione e dai pericoli identificati per il dispositivo o materiale medico.
I test possono non essere necessari quando sono già disponibili informazioni sufficienti per eseguire una valutazione del rischio del materiale e/o del dispositivo medico.

Chemical Characterization

La caratterizzazione chimica è il primo passo cruciale nel processo di valutazione biologica come evidenziato dall'attuale norma sulla valutazione biologica ISO 10993-1:2018. L'entità della caratterizzazione chimica richiesta dipende dai dati tossicologici, di sicurezza, preclinici e clinici disponibili, nonché dalla natura e dalla durata del contatto corporeo con il dispositivo medico.
La ISO 10993-18 fornisce un diagramma di flusso che descrive il processo di caratterizzazione chimica generale (vedi Figure 2). La caratterizzazione chimica è il processo di identificazione, caratterizzazione e conoscenza dei costituenti che possono migrare dal dispositivo medico ed essere biodisponibili per il paziente. Queste sostanze sono spesso indicate come estraibili (sostanze che potenzialmente possono migrare esponendo il materiale ad elevato stress) e rilasciabili (composti che possono potenzialmente migrare dal dispositivo in normali condizioni d'uso).
A seguito degli studi di estraibili e rilasciabili viene redatta una valutazione del rischio tossicologico, atta valutare la sicurezza nell'utilizzo clinico.

La caratterizzazione del materiale, se eseguita, deve essere condotta in conformità alla norma ISO 10993-18. Per gli estraibili e i rilasciabili dei dispositivi che dispongono di dati tossicologici sufficienti relativi all'esposizione prevista (quantità, via e frequenza), non sono necessari ulteriori test. Laddove esista il potenziale di degradazione nelle condizioni di produzione, sterilizzazione, trasporto, conservazione e utilizzo del dispositivo medico, la presenza e la natura dei prodotti di degradazione devono essere caratterizzate in conformità con ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993 -14 e ISO 10993-15, a seconda dei casi. Per i materiali o i dispositivi medici che possono rilasciare particelle da usura, il potenziale rilascio di nanoparticelle deve essere considerato come descritto nella norma ISO/TR 10993-22.

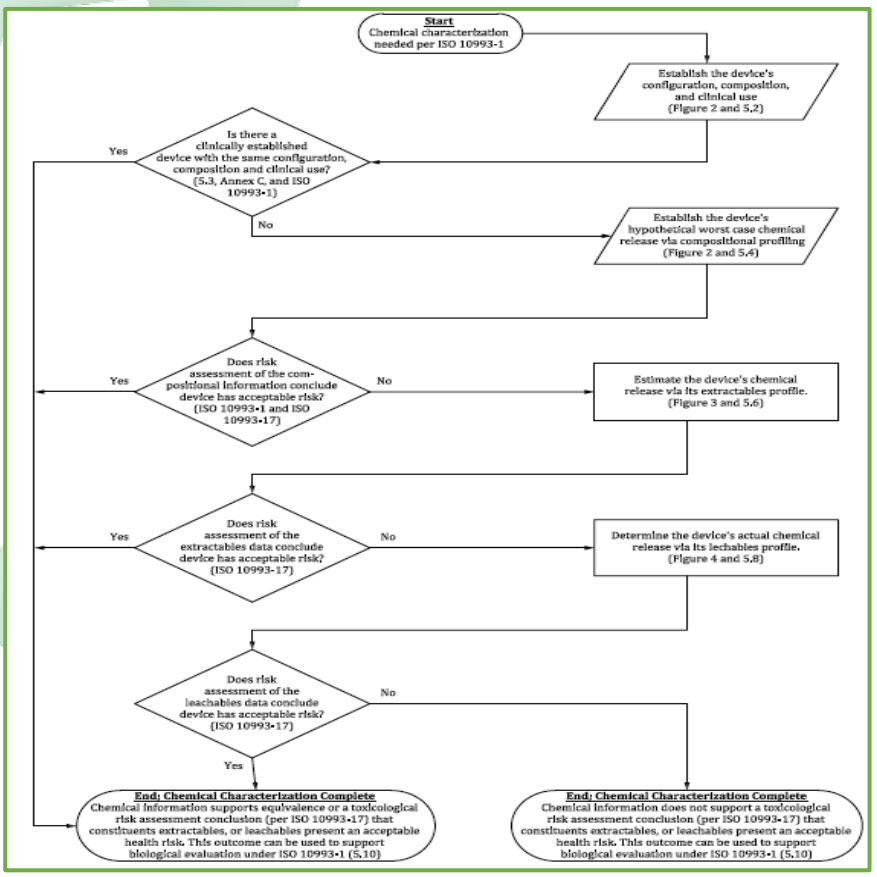


Figure 2 – General chemical characterization process (from ISO 10993-18)

Toxicological Risk Assessment

La norma che specifica il processo e i requisiti per la valutazione del rischio tossicologico dei componenti dei dispositivi medici è la ISO 10993-17, il cui aggiornamento è stato pubblicato il 13 settembre 2023, a distanza di molti anni dall'ultima versione.

La prima differenza rispetto alla precedente versione è evidente già dal titolo "Toxicological risk assessment of medical device constituents", quindi non più "Establishment of allowable limits for leachable substances". Questo cambio evidenzia il fatto che prima si parlava di valutazione del rischio solo per i componenti potenzialmente rilasciabili dal dispositivo (leachables), mentre ora si sottolinea la necessità di una valutazione del rischio tossicologico anche per costituenti del dispositivo stesso.

Le valutazioni del rischio tossicologico vengono eseguite in quattro fasi principali, con lo scopo di identificare e stimare scientificamente i reali rischi di un dispositivo medico, in linea con la ISO 14971 - Application of risk management to medical devices.

Questi passaggi principali sono:

- Hazard Identification
- Hazard Characterization
- Exposure Assessment
- Risk Characterization

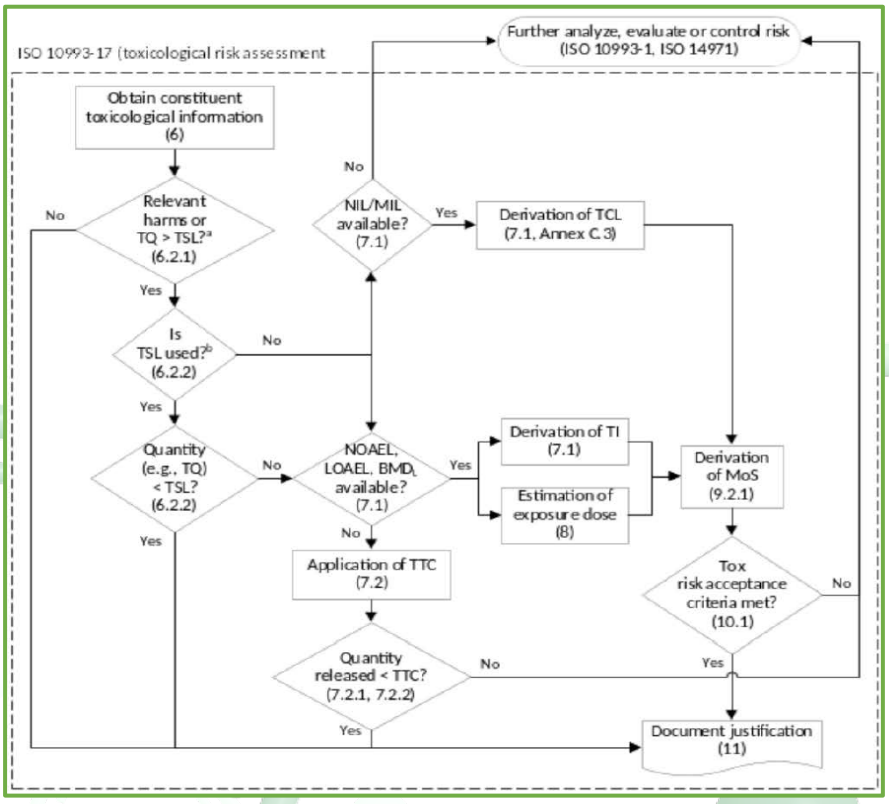


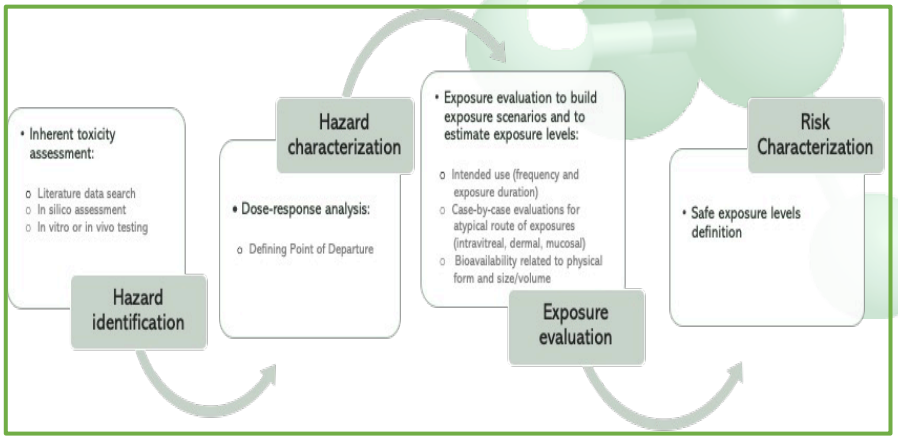
Figure 3 – Critical toxicological risk assessment activities

La revisione 2023 della ISO 10993-17 introduce nuovi metodi di calcolo e numerosi chiarimenti, armonizzando le valutazioni tossicologiche e fornendo conclusioni più rilevanti e adatte all'uso clinico del dispositivo.

La nuova ISO 10993-17 fornisce un approccio più sistematico alla valutazione del rischio tossicologico. Una panoramica generale di questo metodo è mostrata nella Figura 3.

La valutazione del rischio tossicologico è descritta complessivamente sulla base di:

- Informazioni tossicologiche sui componenti che descrivono potenziali danni e le circostanze in cui possono verificarsi danni;
- La determinazione di un livello di contatto tollerabile o di un'assunzione tollerabile (TI e TCL);
- Stima della dose di esposizione nel caso peggiore (EEDmax);
- La derivazione di una MoS, ove opportuno. La nuova ISO fornisce criteri di accettazione del rischio per valutare il margine di sicurezza per ciascun componente.



Durante il processo di identificazione del pericolo, devono essere raccolti tutti i dati tossicologi disponibili sui costituenti chimici/materie prime utilizzando più fonti, e devono essere identificati come punto di partenza (PoD) i valori, ad esempio, di NOAEL (No Observed Adverse Effect Level),

LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) o BMD (benchmark dose) derivanti da uno studio tossicologico pertinente.

Esistono diversi database utilizzati per la ricerca di informazioni tossicologiche, tra cui:

- *PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) database on toxicology, hazardous chemicals, environmental health, and toxic substances;*
- *PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) comprising more than 33 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books.;*
- *OECD Existing Chemicals Database (https://hpvchemicals.oecd.org/UI/Search.aspx) containing all documents associated with the final published assessment (profiles, assessment reports and dossiers) for a given compound;*
- *ECHA (https://echa.europa.eu/it/home) providing information of substances registered under REACH (i.e. hazardous properties, classification and labelling and precautions for use).*
- *IARC (https://www.iarc.fr), specialized cancer agency of the World Health Organization, it contains a database with available information on known carcinogenic risks of substances.*
- *NTP- National Toxicology Program (https://ntp.niehs.nih.gov/) providing toxicity for more than 2800 substances for potential human health.*

I criteri di selezione e ricerca devono essere documentati e giustificati. Devono essere valutate e stabilite l'affidabilità e la qualità dei dati. Quando le informazioni sulla tossicità della sostanza chimica non sono disponibili, può essere utilizzato l'approccio del read-across. Il read-across costituisce uno degli approcci alternativi più comunemente utilizzati, e tale approccio si avvale di informazioni pertinenti relative a sostanze analoghe, strutturalmente simili, con adeguate informazioni sulla tossicità.

Biological Testing

Dopo un'attenta caratterizzazione chimica e una valutazione del rischio tossicologico, si prosegue con la valutazione degli endpoint (i.e. citotossicità, irritazione; sensibilizzazione) per esaminare la biocompatibilità del dispositivo.

La valutazione biologica del dispositivo medico, in modo sovrapponibile a quanto definito dallo standard di riferimento per l'analisi del rischio (ISO 14971), indica di ricorrere all'attività di testing solo se i dati e la letteratura disponibili sul dispositivo non sono sufficienti a coprire gli endpoint previsti dalla norma.

Per quanto riguarda gli endpoint da considerare in una valutazione del rischio biologico, la norma ISO 10993-1 fornisce un quadro per lo sviluppo di una valutazione della biocompatibilità. Questa non è una lista di controllo per i test, ma i test devono essere selezionati in base alle informazioni e al rischio del dispositivo medico. La Tabella I (Tabella A.1 dell'Allegato A della norma ISO 10993-1:2018) indica gli endpoint rilevanti per la valutazione e identifica gli effetti biologici che dovrebbero essere valutati in base alla categorizzazione del dispositivo medico, al contatto con il corpo e alla durata dell'esposizione clinica.

Come specificato nell'Allegato A della ISO 10993-1:2018, per un particolare dispositivo medico esiste la possibilità che sia opportuno includere od escludere endpoints rispetto a quelli espressamente richiesti.

La valutazione biologica del dispositivo medico indica di ricorrere all'attività di testing solo se i dati e la letteratura disponibili sui costituenti del dispositivo non sono sufficienti a

Medical device categorization by			Endpoints of biological evaluation															
Nature of body contact		Contact duration																
Category	Contact	A - limited (≤24 h) B - prolonged (>24 h to 30 d) C - Long term (>30 d)	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]
Surface medical device	Intact skin	A	X[g]	E[h]	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 surface	A	X	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		
Externally communicating medical device	Blood path, indirect	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		
	Tissue/ bone/ dentin[i]	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	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		
Implant medical device	Tissue/bone[i]	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	E		
	Blood	A	X	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		

[a] Refer to ISO 10993-11:2017, Annex F.

[b] Information obtained from comprehensive implantation assessments that include acute systemic toxicity, subacute toxicity, subchronic toxicity and/or chronic toxicity may be appropriate if sufficient animals and timepoints are included and assessed. It is not always necessary to perform separate studies for acute, subacute, subchronic, and chronic toxicity.

[c] Relevant implantation sites should be considered. For instance medical devices in contact with intact mucosal membranes should ideally be studied/ considered in contact with intact mucosal membranes.

[d] If the medical device can contain substances known to be carcinogenic, mutagenic and/or toxic to reproduction, this should be considered in the risk assessment.

[e] Reproductive and developmental toxicity should be addressed for novel materials, materials with a known reproductive or developmental toxicity, medical devices with relevant target populations (e.g. pregnant women), and/or medical devices where there is the potential for local presence of device materials in the reproductive organs.

[f] Degradation information should be provided for any medical devices, medical device components or materials remaining within the patient, that have the potential for degradation.

[g] X means prerequisite information needed for a risk assessment.

[h] E means endpoints to be evaluated in the risk assessment (either through the use of existing data, additional endpoint-specific testing, or a rationale for why assessment of the endpoint does not require an additional data set). If a medical device is manufactured from novel materials, not previously used in medical device applications, and no toxicology data exists in the literature, additional endpoints beyond those marked "E" in this table should be considered. For particular medical devices, there is a possibility that it will be appropriate to include additional or fewer endpoints than indicated.

[i] Tissue includes tissue fluids and subcutaneous spaces. For gas pathway devices or components with only indirect tissue contact, see device specific standards for biocompatibility information relevant to these medical devices.

[j] For all medical devices used in extracorporeal circuits.

Table I. Endpoints to be addressed in a biological risk assessment (from ISO 10993-1:2018)

coprire gli endpoint previsti dalla ISO.
Se dai dati esistenti si può concludere che i rischi sono accettabili, non sono necessari ulteriori test per supportare la sicurezza biologica. Quando, invece, i dati esistenti sono insufficienti è necessario ottenere ulteriori informazioni.
Quindi, la ISO 10993-1 non obbliga i fabbricanti di dispositivi medici ad effettuare tutti i test ma è molto importante che, per non incorrere nella non conformità da parte degli Organismi Notificati o Autorità, tutti gli endpoint siano coperti da una solida giustificazione su base scientifica fornita da parte di tossicologi competenti ed esperti in grado di prendere decisioni informate basate su dati scientifici e sulla conoscenza dei dispositivi medici.
Inoltre, sono stati fatti grandi passi avanti nel tentativo di ridurre la necessità di condurre test sugli animali per valutare i dispositivi medici. La valutazione del rapporto rischio-beneficio dei dispositivi medici costituisce una parte importante di questo sforzo; tuttavia in molti casi la necessità di effettuare studi di biocompatibilità in vitro e in vivo sui dispositivi medici è inevitabile.

Biological Evaluation Plan and Biological Evaluation Report (BEP - BER)

La ISO 10993-1 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'utilizzatore finale, prendendo in considerazione tutti i dati disponibili e le opportune ricerche bibliografiche. Se le informazioni a disposizione sul dispositivo, con la relativa bibliografia di supporto, non sono sufficienti da sole a coprire gli endpoint indicati dalla ISO, nel BEP viene proposto un opportuno piano di testing in modo da ridurre il più possibile eventuali rischi e garantire la sicurezza dell'utilizzatore finale.
La ISO 14971 richiede che le attività di gestione del rischio siano pianificate in anticipo.
La produzione di un BEP robusto dal punto di vista scientifico, necessita di professionisti esperti con competenze e qualifiche trasversali sia nel settore regolatorio sia in quello tossicologico.
Una volta eseguiti i test si procede con la stesura del Biological Evaluation Report (BER). Il BER integra le considerazioni emerse nel piano (BEP) e verbalizza le conclusioni sulla biocompatibilità del dispositivo derivanti dai risultati dei test.
Il processo di valutazione del rischio biologico non si conclude con lo sviluppo del BEP e del BER, ma prosegue durante l'intero ciclo di vita del dispositivo, attraverso l'attività di sorveglianza post-commercializzazione. La valutazione del rischio deve, infatti, essere costantemente aggiornata sulla base delle nuove informazioni che diventano disponibili dal monitoraggio post-vendita.
È facile intuire che la documentazione tecnica di un dispositivo medico, al fine di risultare conforme alla normativa vigente, deve necessariamente risultare ben organizzata e senza ambiguità per dimostrare la sicurezza e le prestazioni del dispositivo medico. La documentazione tecnica di un dispositivo medico è un insieme di dati che riunisce esperti di diversi settori. Quindi è indispensabile mantenere le comunicazioni trasparenti e aperte tra tutte le parti coinvolte.

ToxHub consiste in un team specializzato nell'assicurare la sicurezza dei dispositivi medici e la loro conformità normativa. I nostri tossicologi vantano un'ampia esperienza nelle valutazioni del rischio tossicologico dei dispositivi medici.
Saranno a vostra disposizione per offrire consulenza tecnica al fine di garantire il successo nello sviluppo del vostro prodotto e fornire la competenza necessaria in materia di conformità normativa.

Referenze:

REGOLAMENTO (UE) 2017/745 – MDR.

ISO 14971:2019 – Medical Device, Application of risk management to medical devices. Annex I: Guidance on Risk Analysis Procedures for Biological Hazards.

ISO 10993-1:2018 - Biological Evaluation of Medical Devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process.

ISO 10993-17:2023 – Biological evaluation of medical device – Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents.

ISO 10993-18:2020 – Biological Evaluation of Medical Devices – Part 18: Chemical characterization of materials.