

Biological evaluation of medical devices
Part 1: Evaluation and testing within a risk management process

La norma descrive:

- i principi generali che regolano la valutazione biologica dei dispositivi medici all'interno di un processo di gestione del rischio;
- la classificazione dei dispositivi basata sulla natura e sulla durata del contatto con il corpo;
- la valutazione di tutti dati esistenti pertinenti;
- l'individuazione delle lacune nei dati disponibili impostata sulla base di un'analisi dei rischi;
- l'individuazione di set di dati aggiuntivi necessari per analizzare la sicurezza biologica dei dispositivi medici;
- la valutazione della sicurezza biologica dei dispositivi medici.

La norma non copre le prove di materiali e dispositivi che non vengono direttamente o indirettamente a contatto con il corpo del paziente, né i rischi biologici causati da eventuali guasti meccanici.

TESTO INGLESE E ITALIANO

La presente norma è la versione ufficiale in lingua inglese e italiana della norma europea EN ISO 10993-1 (edizione ottobre 2009) e tiene conto dell'errata corrige di giugno 2010 (AC:2010).

La presente norma sostituisce la UNI EN ISO 10993-1:2009.

ICS 11.100.20

PREMESSA NAZIONALE

La presente norma costituisce il recepimento, in lingua inglese e italiana, della norma europea EN ISO 10993-1 (edizione ottobre 2009 + errata corrige AC:2010), che assume così lo status di norma nazionale italiana.

La presente norma è stata elaborata sotto la competenza della Commissione Tecnica UNI

Tecnologie biomediche e diagnostiche

La presente norma è stata ratificata dal Presidente dell'UNI ed è entrata a far parte del corpo normativo nazionale il 15 aprile 2010.

Le norme UNI sono elaborate cercando di tenere conto dei punti di vista di tutte le parti interessate e di conciliare ogni aspetto conflittuale, per rappresentare il reale stato dell'arte della materia ed il necessario grado di consenso.

Chiunque ritenesse, a seguito dell'applicazione di questa norma, di poter fornire suggerimenti per un suo miglioramento o per un suo adeguamento ad uno stato dell'arte in evoluzione è pregato di inviare i propri contributi all'UNI, Ente Nazionale Italiano di Unificazione, che li terrà in considerazione per l'eventuale revisione della norma stessa.

Le norme UNI sono revisionate, quando necessario, con la pubblicazione di nuove edizioni o di aggiornamenti.

È importante pertanto che gli utilizzatori delle stesse si accertino di essere in possesso dell'ultima edizione e degli eventuali aggiornamenti.

Si invitano inoltre gli utilizzatori a verificare l'esistenza di norme UNI corrispondenti alle norme EN o ISO ove citate nei riferimenti normativi.

English version

Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process (ISO 10993-1:2009)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 1:
Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du
risque (ISO 10993-1:2009)

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 1:
Beurteilung und Prüfung im Rahmen eines
Risikomanagementverfahrens (ISO 10993-1:2009)

This European Standard was approved by CEN on 17 September 2009

CEN members are bound to comply with the CEN/CENELEC Internal Regulations which stipulate the conditions for giving this European Standard the status of a national standard without any alteration. Up-to-date lists and bibliographical references concerning such national standards may be obtained on application to the CEN Management Centre or to any CEN member.

This European Standard exists in three official versions (English, French, German). A version in any other language made by translation under the responsibility of a CEN member into its own language and notified to the CEN Management Centre has the same status as the official versions.

CEN members are the national standards bodies of Austria, Belgium, Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland and United Kingdom.



EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION
EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG

Management Centre: Avenue Marnix 17, B-1000 Brussels

CONTENTS

		FOREWORD	1
		INTRODUCTION	3
1		SCOPE	5
2		NORMATIVE REFERENCES	5
3		TERMS AND DEFINITIONS	7
4		GENERAL PRINCIPLES APPLYING TO BIOLOGICAL EVALUATION OF MEDICAL DEVICES	9
	figure 1	Summary of the systematic approach to a biological evaluation of medical devices as part of a risk management process	13
5		CATEGORIZATION OF MEDICAL DEVICES	15
5.1		General	15
5.2		Categorization by nature of body contact	15
5.3		Categorization by duration of contact	17
6		BIOLOGICAL EVALUATION PROCESS	19
6.1		Material characterization	19
6.2		Biological evaluation tests	19
7		INTERPRETATION OF BIOLOGICAL EVALUATION DATA AND OVERALL BIOLOGICAL SAFETY ASSESSMENT	29
ANNEX (informative)	A	BIOLOGICAL EVALUATION TESTS	31
	table A.1	Evaluation tests for consideration	31
ANNEX (informative)	B	GUIDANCE ON THE RISK MANAGEMENT PROCESS	33
ANNEX (informative)	C	SUGGESTED PROCEDURE FOR LITERATURE REVIEW	37
ANNEX (informative)	ZA	RELATIONSHIP BETWEEN THIS INTERNATIONAL STANDARD AND THE ESSENTIAL REQUIREMENTS OF EU DIRECTIVE 93/42/EEC ON MEDICAL DEVICES	41
	table ZA.1	Correspondence between this International Standard and Directive 93/42/EEC on Medical devices	41
ANNEX (informative)	ZB	RELATIONSHIP BETWEEN THIS INTERNATIONAL STANDARD AND THE ESSENTIAL REQUIREMENTS OF EU DIRECTIVE 90/385/EEC ON ACTIVE IMPLANTABLE MEDICAL DEVICES	43
	table ZB.1	Correspondence between this European Standard and Directive 90/385/EEC on Active Implantable Medical Devices	43
		BIBLIOGRAPHY	45

INDICE

	PREMESSA	2
	INTRODUZIONE	4
1	SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	6
2	RIFERIMENTI NORMATIVI	6
3	TERMINI E DEFINIZIONI	8
4	PRINCIPI GENERALI DI APPLICAZIONE ALLA VALUTAZIONE BIOLOGICA DEI DISPOSITIVI MEDICI	10
	figura 1 Riepilogo dell'approccio sistematico ad una valutazione biologica dei dispositivi medici nell'ambito del processo di gestione del rischio	14
5	CATEGORIZZAZIONE DEI DISPOSITIVI MEDICI	16
5.1	Generalità.....	16
5.2	Categorizzazione per natura del contatto con il corpo	16
5.3	Categorizzazione per durata del contatto	18
6	PROCESSO DI VALUTAZIONE BIOLOGICA	20
6.1	Caratterizzazione dei materiali	20
6.2	Prove di valutazione biologica	20
7	INTERPRETAZIONE DEI DATI DELLA VALUTAZIONE BIOLOGICA E DELLA VALUTAZIONE COMPLESSIVA SULLA SICUREZZA BIOLOGICA	30
APPENDICE A (informativa)	PROVE SULLA VALUTAZIONE BIOLOGICA	32
	prospetto A.1 Prove di valutazione da considerare	32
APPENDICE B (informativa)	GUIDA AL PROCESSO DI GESTIONE DEL RISCHIO	34
APPENDICE C (informativa)	PROCEDIMENTO CONSIGLIATO PER L'ANALISI DELLA LETTERATURA	38
APPENDICE ZA (informativa)	RAPPORTO FRA LA PRESENTE NORMA EUROPEA E I REQUISITI ESSENZIALI DELLA DIRETTIVA UE 93/42/CEE CONCERNENTE I DISPOSITIVI MEDICI	42
	prospetto ZA.1 Corrispondenza tra la presente norma europea e la Direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici	42
APPENDICE ZB (informativa)	RAPPORTO FRA LA PRESENTE NORMA EUROPEA E I REQUISITI ESSENZIALI DELLA DIRETTIVA UE 90/385/CEE CONCERNENTE I DISPOSITIVI MEDICI IMPIANTABILI ATTIVI	44
	prospetto ZB.1 Corrispondenza tra la presente norma europea e la Direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici	44
	BIBLIOGRAFIA	46

FOREWORD

This document (EN ISO 10993-1:2009) has been prepared by Technical Committee ISO/TC 194 "Biological evaluation of medical devices" in collaboration with Technical Committee CEN/TC 206 "Biological evaluation of medical devices" the secretariat of which is held by NEN.

This European Standard shall be given the status of a national standard, either by publication of an identical text or by endorsement, at the latest by April 2010, and conflicting national standards shall be withdrawn at the latest by April 2010.

Attention is drawn to the possibility that some of the elements of this document may be the subject of patent rights. CEN [and/or CENELEC] shall not be held responsible for identifying any or all such patent rights.

This document supersedes EN ISO 10993-1:2009, June.

This document has been prepared under a mandate given to CEN by the European Commission and the European Free Trade Association, and supports essential requirements of EU Directives.

For relationship with EU Directives, see informative Annex ZA and ZB, which are integral parts of this document.

According to the CEN/CENELEC Internal Regulations, the national standards organizations of the following countries are bound to implement this European Standard: Austria, Belgium, Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland and the United Kingdom.

ENDORSEMENT NOTICE

The text of ISO 10993-1:2009 has been approved by CEN as a EN ISO 10993-1:2009 without any modification.

PREMESSA

Il presente documento (EN ISO 10993-1:2009) è stato elaborato dal Comitato Tecnico ISO/TC 194 "Valutazione biologica dei dispositivi medici" in collaborazione con il Comitato Tecnico 206 "Valutazione biologica dei dispositivi medici", la cui segreteria è affidata al NEN.

Alla presente norma europea deve essere attribuito lo status di norma nazionale, o mediante pubblicazione di un testo identico o mediante notifica di adozione, entro aprile 2010, e le norme nazionali in contrasto devono essere ritirate entro aprile 2010.

Si richiama l'attenzione alla possibilità che alcuni degli elementi del presente documento possano essere oggetto di brevetti. Il CEN (e/o il CENELEC) non deve(devono) essere ritenuto(i) responsabile(i) di avere citato tali brevetti.

Il presente documento sostituisce la EN ISO 10993-1:2009.

Il presente documento è stato elaborato nell'ambito di un mandato conferito al CEN dalla Commissione Europea e dall'Associazione Europea di Libero Scambio ed è di supporto ai requisiti essenziali della(e) Direttiva(e) dell'UE.

Per quanto riguarda il rapporto con la(e) Direttiva(e), si rimanda alle appendici informative ZA e ZB che costituiscono parte integrante del presente documento.

In conformità alle Regole Comuni CEN/CENELEC, gli enti nazionali di normazione dei seguenti Paesi sono tenuti a recepire la presente norma europea: Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Islanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Norvegia, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia, Svizzera e Ungheria.

NOTIFICA DI ADOZIONE

Il testo della ISO 10993-1:2009 è stato approvato dal CEN come EN ISO 10993-1:2009 senza alcuna modifica.

INTRODUCTION

The primary aim of this part of ISO 10993 is the protection of humans from potential biological risks arising from the use of medical devices. It is compiled from numerous International and National Standards and Guidelines concerning the biological evaluation of medical devices. It is intended to be a guidance document for the biological evaluation of medical devices within a risk management process, as part of the overall evaluation and development of each device. This approach combines the review and evaluation of existing data from all sources with, where necessary, the selection and application of additional tests, thus enabling a full evaluation to be made of the biological responses to each medical device, relevant to its safety in use. It must be appreciated that the term "medical device" is wide-ranging and, at one extreme, consists of a single material, which may exist in more than one physical form, and at the other extreme, of a complex instrument or piece of apparatus, consisting of numerous components made of more than one material.

ISO 10993 addresses the determination of the effects of medical devices on tissues, mostly in a general way, rather than in a specific device-type situation. Thus, for a complete biological safety evaluation, it classifies medical devices according to the nature and duration of their anticipated contact with human tissues when in use and indicates, in matrices, the biological data sets that are thought to be relevant in the consideration of each device category.

The range of biological hazards is wide and complex. The tissue interaction with a constituent material alone cannot be considered in isolation from the overall device design. Thus, in designing a device, the choice of the best material with respect to its tissue interaction might result in a less functional device, tissue interaction being only one of a number of characteristics to be considered in making that choice. Where a material is intended to interact with tissue in order to perform its function, the biological evaluation needs to address this.

Tissue interactions that are regarded as adverse, caused by a material in one application, might not be regarded as such in a different situation. Biological testing is based upon, among other things, *in vitro* and *ex vivo* test methods and upon animal models, so that the anticipated behaviour when a device is used in humans can be adjudged only with caution, as it cannot be unequivocally concluded that the same tissue reactions will also occur in this species. In addition, differences in the manner of response to the same material among individuals indicate that some patients can have adverse reactions, even to well-established materials.

The role of this part of ISO 10993 is to serve as a framework in which to plan a biological evaluation which, as scientific knowledge advances our understanding of the basic mechanisms of tissue responses, minimizes the number and exposure of test animals by giving preference to chemical constituent testing and *in vitro* models, in situations where these methods yield equally relevant information to that obtained from *in vivo* models.

It is not intended that ISO 10993 provide a rigid set of test methods, including pass/fail criteria, as this might result in either an unnecessary constraint on the development and use of novel medical devices, or a false sense of security in the general use of medical devices. Where a particular application warrants it, experts in the product or in the area of application concerned can choose to establish specific tests and criteria, described in a product-specific vertical standard.

This part of ISO 10993 is intended for use by professionals, appropriately qualified by training and experience, who are able to interpret its requirements and judge the outcome of the evaluation for each medical device, taking into consideration all the factors relevant to the device, its intended use and the current knowledge of the medical device provided by review of the scientific literature and previous clinical experience.

INTRODUZIONE

L'obiettivo principale della serie di norme internazionali ISO 10993 è la protezione degli uomini dai potenziali rischi biologici derivanti dall'utilizzo dei dispositivi medici. La presente norma è una combinazione di numerose norme nazionali e internazionali e linee guida riguardanti la valutazione biologica dei dispositivi medici. È destinata ad essere considerata un documento di riferimento per la valutazione biologica di dispositivi e materiali come parte della procedura di gestione del rischio, della valutazione complessiva e dello sviluppo di ogni dispositivo. Questo approccio combina il riesame e la valutazione dei dati esistenti da tutte le fonti con, se necessario, la scelta e l'applicazione di altre prove, che consentano una valutazione completa delle risposte biologiche ad ogni dispositivo medico, relative alla sua sicurezza di impiego. Occorre comprendere che il termine "dispositivo medico" è molto ampio e, da una parte, è costituito da un materiale singolo, che può esistere in più di una forma fisica e, dall'altra parte, da uno strumento o parte di apparecchiatura complessa, formata da vari componenti costituiti da più di un materiale.

La norma ISO 10993 tratta la determinazione degli effetti di dispositivi medici sui tessuti prevalentemente da un punto di vista generale piuttosto che per singole applicazioni specifiche. Pertanto, per una valutazione completa della sicurezza biologica, essa classifica i dispositivi medici in ampie categorie secondo la natura e la durata del contatto previsto con i tessuti umani durante l'utilizzo e indica, in matrici, le serie di dati biologici che si ritengono significativi da tenere in considerazione per ogni categoria di dispositivo.

La gamma di pericoli biologici è ampia e complessa. L'interazione con i tessuti di un materiale costituente non può essere considerata come isolata dalla progettazione complessiva del dispositivo. Pertanto, nella progettazione di un dispositivo, la scelta del materiale migliore rispetto all'interazione con i tessuti può produrre un dispositivo meno funzionale, perché l'interazione con i tessuti è solo una delle numerose caratteristiche da prendere in considerazione per tale scelta. Quando è previsto che il materiale interagisca con i tessuti per far sì che il dispositivo espleti la sua funzione, la valutazione biologica deve trattare tale interazione.

Le interazioni con i tessuti considerate avverse, causate da un materiale in un'applicazione, possono non essere avverse per l'utilizzo del materiale in un'applicazione diversa. Le prove biologiche sono basate, tra l'altro, su metodi di prova *in vitro* e *ex vivo* e su modelli animali, in modo che il comportamento previsto quando un dispositivo è utilizzato negli uomini possa essere giudicato solo attentamente, in quanto non può essere concluso inequivocabilmente che le stesse reazioni dei tessuti si verifichino anche in questa specie. Inoltre, le differenze nella modalità di risposta allo stesso materiale tra individui suggeriscono che alcuni pazienti possono avere reazioni indesiderate anche a materiali ritenuti sicuri.

Il ruolo della presente parte della ISO 10993 è quello di servire come quadro di riferimento in cui pianificare una valutazione biologica che, poiché le conoscenze scientifiche migliorano la nostra comprensione dei meccanismi di base delle risposte dei tessuti, minimizza il numero e l'esposizione degli animali di prova, dando la preferenza alle prove con costituenti chimici e ai modelli *in vitro*, in situazioni nelle quali questi metodi offrono informazioni importanti quanto quelle ottenute dai modelli *in vivo*.

La norma ISO 10993 non è destinata a fornire una serie rigida di metodi di prova e di criteri passa/non passa, in quanto questo potrebbe produrre una restrizione superflua nello sviluppo e nell'utilizzo di nuovi dispositivi medici, o un falso senso di sicurezza nell'impiego generico dei dispositivi medici. Laddove una particolare applicazione lo garantisca, gli esperti del prodotto o dell'area di applicazione interessata possono scegliere di determinare prove e criteri specifici descritti in una norma verticale specifica del prodotto.

La presente parte della ISO 10993 è destinata all'utilizzo da parte di professionisti, appositamente qualificati per formazione ed esperienza, in grado di interpretarne i requisiti e di giudicare i risultati della valutazione per ogni dispositivo medico, tenendo in considerazione i fattori pertinenti al dispositivo, il suo utilizzo previsto e le attuali conoscenze sul dispositivo medico fornite dalla letteratura scientifica e dall'esperienza clinica precedente.

Annex A contains an informative table that is generally helpful in identifying biological data sets recommended in the evaluation of medical devices, according to their category of body contact and duration of clinical exposure. Annex B contains guidance for the application of the risk management process to medical devices which encompasses biological evaluation.

1

SCOPE

This part of ISO 10993 describes:

- the general principles governing the biological evaluation of medical devices within a risk management process;
- the general categorization of devices based on the nature and duration of their contact with the body;
- the evaluation of existing relevant data from all sources;
- the identification of gaps in the available data set on the basis of a risk analysis;
- the identification of additional data sets necessary to analyse the biological safety of the medical device;
- the assessment of the biological safety of the medical device.

This part of ISO 10993 does not cover testing of materials and devices that do not come into direct or indirect contact with the patient's body, nor does it cover biological hazards arising from any mechanical failure. Other parts of ISO 10993 cover specific tests, as indicated in the Foreword.

2

NORMATIVE REFERENCES

The following documents are indispensable for the application of this document. For dated references, only the edition cited applies. For undated references, the latest edition of the referenced document (including any amendments) applies.

ISO 10993-2	Biological evaluation of medical devices - Part 2: Animal welfare requirements
ISO 10993-3	Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
ISO 10993-4	Biological evaluation of medical devices - Part 4: Selection of tests for interaction with blood
ISO 10993-5	Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
ISO 10993-6	Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation
ISO 10993-7	Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
ISO 10993-9	Biological evaluation of medical devices - Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
ISO 10993-10	Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization
ISO 10993-11	Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity
ISO 10993-12	Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
ISO 10993-13	Biological evaluation of medical devices - Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
ISO 10993-14	Biological evaluation of medical devices - Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics

L'appendice A contiene un prospetto informativo che generalmente è utile nell'identificazione di serie di dati biologici raccomandati nella valutazione dei dispositivi medici, secondo la loro categoria di contatto con il corpo e di durata dell'esposizione clinica. L'appendice B contiene una guida per l'applicazione del processo di gestione del rischio ai dispositivi medici che comprenda la valutazione biologica.

1

SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente parte della ISO 10993 descrive:

- i principi generali che regolano la valutazione biologica dei dispositivi medici nell'ambito del processo di gestione del rischio;
- la classificazione generale dei dispositivi in base alla natura e alla durata del loro contatto con il corpo;
- la valutazione di tutti i dati esistenti pertinenti;
- l'identificazione di lacune nei dati disponibili impostata sulla base dell'analisi dei rischi;
- l'identificazione di dati aggiuntivi necessari per analizzare la sicurezza biologica del dispositivo medico;
- la valutazione della sicurezza biologica del dispositivo medico.

La presente parte della ISO 10993 non tratta le prove dei materiali e dei dispositivi che non vengono a contatto diretto o indiretto con il corpo del paziente, né tratta i pericoli biologici derivanti da qualsiasi guasto meccanico. Le altre parti della ISO 10993 trattano le prove specifiche, come indicato nella premessa.

2

RIFERIMENTI NORMATIVI

I seguenti documenti sono indispensabili per l'applicazione del presente documento. Per quanto riguarda i riferimenti datati, si applica esclusivamente l'edizione citata. Per i riferimenti non datati vale l'ultima edizione del documento a cui si fa riferimento (compresi gli aggiornamenti).

ISO 10993-2	Biological evaluation of medical devices - Part 2: Animal welfare requirements
ISO 10993-3	Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
ISO 10993-4	Biological evaluation of medical devices - Part 4: Selection of tests for interaction with blood
ISO 10993-5	Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
ISO 10993-6	Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation
ISO 10993-7	Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
ISO 10993-9	Biological evaluation of medical devices - Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
ISO 10993-10	Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization
ISO 10993-11	Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity
ISO 10993-12	Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
ISO 10993-13	Biological evaluation of medical devices - Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
ISO 10993-14	Biological evaluation of medical devices - Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics

ISO 10993-15	Biological evaluation of medical devices - Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
ISO 10993-16	Biological evaluation of medical devices - Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
ISO 10993-17	Biological evaluation of medical devices - Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
ISO 10993-18:2005	Biological evaluation of medical devices - Part 18: Chemical characterization of materials
ISO/TS 10993-19	Biological evaluation of medical devices - Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
ISO/TS 10993-20	Biological evaluation of medical devices - Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
ISO 14971	Medical Devices - Application of risk management to medical devices

3 TERMS AND DEFINITIONS

For the purposes of this document, the following terms and definitions apply.

3.1 medical device: Any instrument, apparatus, implement, machine, appliance, implant, *in vitro* reagent or calibrator, software, material or other similar or related article, intended by the manufacturer to be used, alone or in combination, for human beings for one or more of the specific purpose(s) of:

- diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease,
- diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury,
- investigation, replacement, modification, or support of the anatomy or of a physiological process,
- supporting or sustaining life,
- control of conception,
- disinfection of medical devices,
- providing information for medical purposes by means of *in vitro* examination of specimens derived from the human body,

and which does not achieve its primary intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but which may be assisted in its function by such means

Note 1 This definition has been developed by the Global Harmonization Task Force (GHTF).
[ISO 13485:2003, definition 3.7]

Note 2 Products which might be considered to be medical devices in some jurisdictions but for which there is not yet a harmonized approach, are:

- 1) aids for disabled/handicapped people;
- 2) devices for the treatment/diagnosis of diseases and injuries in animals;
- 3) accessories for medical devices (see Note 4);
- 4) disinfection substances;
- 5) devices incorporating animal and human tissues, which might meet the requirements of the above definition but are subject to different controls.

Note 3 Accessories intended specifically by manufacturers to be used together with a “parent” medical device to enable that medical device to achieve its intended purpose, should be subject to ISO 10993.

Note 4 Medical devices are different from drugs/biologics, and their biological evaluation requires a different approach.

Note 5 Medical devices can include dental devices.

ISO 10993-15	Biological evaluation of medical devices - Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
ISO 10993-16	Biological evaluation of medical devices - Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
ISO 10993-17	Biological evaluation of medical devices - Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
ISO 10993-18:2005	Biological evaluation of medical devices - Part 18: Chemical characterization of materials
ISO/TS 10993-19	Biological evaluation of medical devices - Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
ISO/TS 10993-20	Biological evaluation of medical devices - Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
ISO 14971	Medical Devices - Application of risk management to medical devices

3

TERMINI E DEFINIZIONI

Ai fini del presente documento, si applicano i seguenti termini e definizioni.

3.1

dispositivo medico: Qualsiasi strumento, apparecchiatura, attrezzatura, macchina, apparecchio, impianto, reagente in vitro o di taratura, software informatico, materiale o altro prodotto simile o correlato, destinato dal fabbricante ad essere impiegato, da solo o in combinazione, sull'uomo per uno o più scopi specifici di:

- diagnosi, prevenzione, controllo, trattamento o attenuazione della malattia;
- diagnosi, controllo, trattamento, attenuazione o compensazione di una ferita;
- studio, sostituzione, modifica o supporto dell'anatomia o di un processo fisiologico;
- sostegno o supporto delle funzioni vitali;
- controllo sul concepimento;
- disinfezione dei dispositivi medici;
- fornire informazioni a fini medici per mezzo dell'esame in vitro di campioni derivati dal corpo umano,

che non eserciti nel o sul corpo umano l'azione principale con mezzi farmacologici cui è destinato, immunologici, oppure mediante processi metabolici, ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi.

Nota 1 La presente definizione è stata fornita dalla Global Harmonization Task Force (GHTF).
[ISO 13485:2003, definizione 3.7]

Nota 2 I prodotti che potrebbero essere considerati dispositivi medici in alcune giurisdizioni, ma per i quali non esiste tuttora un approccio armonizzato sono i seguenti:

- 1) ausili per disabili/diversamente abili;
- 2) dispositivi per il trattamento/diagnosi di malattie e lesioni negli animali;
- 3) accessori per dispositivi medici (vedere nota 4);
- 4) sostanze disinfettanti;
- 5) dispositivi che incorporano tessuti animali e umani, in grado di soddisfare i requisiti della suddetta definizione, ma che sono soggetti a controlli diversi.

Nota 3 Gli accessori destinati specificatamente dai fabbricanti per essere utilizzati unitamente a un dispositivo medico "di origine" per far sì che tale dispositivo ottenga il suo scopo previsto dovrebbero essere soggetti alla ISO 10993.

Nota 4 I dispositivi medici sono differenti da agenti farmacologici/biologici e la loro valutazione biologica richiede un approccio diverso.

Nota 5 I dispositivi medici possono includere i dispositivi dentali.

-
- 3.2** **material:** Any synthetic or natural polymer, metal, alloy, ceramic or other non-viable substance, including tissue rendered non-viable, used as a medical device or any part thereof.
- 3.3** **final product:** Medical device in its “as-used” state, as defined by the manufacturer's specification or labelling.
- 3.4** **chemical constituent:** Any synthetic or natural substance that is used in a process for manufacturing materials and/or medical devices, such as additives (antioxidants, UV stabilizers, dyestuff, etc.), processing aids (solvents, lubricants, antifoaming agents, etc.).
- 3.5** **data set:** Information from a variety of sources necessary to characterize the biological response of a device.

4 GENERAL PRINCIPLES APPLYING TO BIOLOGICAL EVALUATION OF MEDICAL DEVICES

4.1 The biological evaluation of any material or medical device intended for use in humans shall form part of a structured biological evaluation programme within a risk management process in accordance with ISO 14971, as set out in Figure 1. Annex B provides guidance on this process. The biological evaluation shall be planned, carried out, and documented by knowledgeable and experienced professionals. See Annex C for how to perform a literature review of existing data.

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 safety evaluation.

The evaluation programme shall include documented, informed decisions that assess the advantages/disadvantages and relevance of:

- a) the physical and chemical characteristics of the various candidate materials;
- b) any history of clinical use or human exposure data;
- c) any existing toxicology and other biological safety data on product and component materials, breakdown products and metabolites;
- d) test procedures.

Note Where this information is already documented within the risk management for the device it can be included by reference.

Evaluation may include both a study of relevant preclinical and clinical experience 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 device under design.

4.2 In the selection of materials to be used in 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.

4.3 The following shall be taken into account for their relevance to the overall biological evaluation of the device:

- a) the material(s) of manufacture;
- b) intended additives, process contaminants and residues (see ISO 10993-7 for ethylene oxide residues);
- c) leachable substances (see ISO 10993-17);
- d) degradation products (see ISO 10993-9, for general principles and 10993-13, 10993-14 and 10993-15 for degradation products from polymers, ceramics and metals, respectively);
- e) other components and their interactions in the final product;

-
- 3.2** **materiale:** Qualsiasi polimero sintetico o naturale, metallo, lega, ceramica o altra sostanza inerte, incluso il tessuto reso inerte, utilizzato come dispositivo medico o come parte dello stesso.
- 3.3** **prodotto finale:** Dispositivo medico nel suo stato “come utilizzato”, come definito nelle specifiche o nell’etichetta del fabbricante.
- 3.4** **sostanza chimica:** Qualsiasi sostanza sintetica o naturale utilizzata in un processo di produzione di materiali e/o dispositivi medici, per esempio additivi (antiossidanti, stabilizzatori UV, coloranti, ecc.), coadiuvanti di lavorazione (solventi, lubrificanti, agenti antischiumogeni, ecc.)
- 3.5** **serie di dati:** Informazioni provenienti da una serie di fonti necessarie per caratterizzare la risposta biologica di un dispositivo.

4 PRINCIPI GENERALI DI APPLICAZIONE ALLA VALUTAZIONE BIOLOGICA DEI DISPOSITIVI MEDICI

4.1 La valutazione biologica di qualsiasi materiale o dispositivo medico previsto per l'utilizzo negli esseri umani farà parte di un programma di valutazione biologica strutturata nell'ambito di un processo di gestione del rischio in conformità alla ISO 14971, come illustrato nella figura 1. L'appendice B fornisce una guida per questo processo. La valutazione biologica deve essere pianificata, effettuata e documentata da esperti con adeguata esperienza e conoscenze. Per una rassegna della documentazione dei dati esistenti, vedere l'appendice C.

Il programma di gestione del rischio dovrebbe identificare gli aspetti della valutazione biologica che richiedono competenze tecniche specifiche e deve identificare la(e) persona(e) responsabile(i) della valutazione della sicurezza biologica.

Il programma di valutazione deve includere decisioni documentate che valutino vantaggi/svantaggi e importanza di:

- a) le caratteristiche chimiche e fisiche dei diversi materiali candidati;
- b) la cronologia dell'utilizzo clinico o dei dati di esposizione sull'uomo;
- c) tutti i dati esistenti di natura tossicologica e altri dati di sicurezza biologica sui materiali del prodotto e dei componenti, sui prodotti derivati e sui metaboliti;
- d) i procedimenti di prova.

Nota Qualora queste informazioni siano già documentate nell'ambito della gestione del rischio per il dispositivo esse possono essere incluse mediante riferimento.

La valutazione può includere sia uno studio della sperimentazione pertinente preclinica e clinica sia le prove effettive. Tale valutazione può produrre la conclusione che non siano necessarie prove se il materiale ha una tradizione dimostrabile di sicurezza di impiego in un ruolo specifico equivalente a quello del dispositivo in fase di progettazione.

4.2 La prima considerazione per la selezione dei materiali da utilizzare nella fabbricazione dei dispositivi deve essere l'idoneità allo scopo, in relazione alle caratteristiche e alle proprietà del materiale, ivi incluse le proprietà chimiche, tossicologiche, fisiche, elettriche, morfologiche e meccaniche.

4.3 Gli aspetti seguenti devono essere tenuti in considerazione per la loro pertinenza alla valutazione biologica complessiva del dispositivo:

- a) il(i) materiale(i) di fabbricazione;
- b) gli additivi previsti, i contaminanti di processo e i residui (vedere ISO 10993-7 per i residui di ossido di etilene);
- c) gli agenti liscivianti (vedere ISO 10993-17);
- d) i prodotti di degradazione (vedere ISO 10993-9, per i principi generali e ISO 10993-13, ISO 10993-14 e ISO 10993-15 per i prodotti di degradazione dai polimeri, rispettivamente da ceramiche e da metalli);
- e) gli altri componenti e le loro interazioni nel prodotto finale;

-
- f) the performance and characteristics of the final product;
 - g) physical characteristics of the final product, including but not limited to, porosity, particle size, shape and surface morphology.

Identification of material chemical constituents and consideration of chemical characterization (see ISO 10993-18) shall precede any biological testing (see Figure 1).

Physical effects of the device shall be considered if they impact the biocompatibility (see ISO/TS 10993-19).

For implanted devices, in addition to systemic effects, local effects should also be considered for risk evaluation.

4.4 The choice of tests and the data required in a biological evaluation, and their interpretation, shall take into account the chemical composition of the materials, including the conditions of exposure as well as the nature, degree, frequency and duration of exposure of the medical device or its constituents to the body, enabling the categorization of devices to facilitate the selection of appropriate tests (see Clause 5). The rigour necessary in the biological evaluation is principally determined by the nature, degree, duration and frequency of the exposure and the hazards identified for the material.

4.5 All known possible biological hazards shall be taken into account for every material and final product, but this does not imply that testing for all possible hazards will be necessary or practical (see Clauses 5 and 6). Test results cannot guarantee freedom from potential biological hazards, thus biological investigations shall be followed by careful observations for unexpected adverse reactions or events in humans during clinical use of the device.

The range of possible biological hazards is wide and can include short-term effects such as acute toxicity, irritation to the skin, eye and mucosal surfaces, haemolysis and thrombogenicity, as well as long-term or specific toxic effects such as subchronic and chronic toxic effects, sensitization, allergy, genotoxicity, carcinogenicity (tumorigenicity) and effects on reproduction including teratogenicity.

-
- f) le proprietà e le caratteristiche del prodotto finale;
 - g) le caratteristiche fisiche del prodotto finale, comprese a titolo di esempio non limitativo, porosità, dimensione delle particelle, forma e morfologia della superficie.

L'identificazione dei costituenti chimici dei materiali e la considerazione della caratterizzazione chimica (vedere ISO 10993-18) devono precedere le eventuali prove biologiche (vedere figura 1).

Gli effetti fisici del dispositivo devono essere considerati qualora essi influiscano sulla biocompatibilità (vedere ISO/TS 10993-19).

Per i dispositivi impiantati, oltre agli effetti sistemici, devono essere considerati anche gli effetti locali per la valutazione dei rischi.

4.4

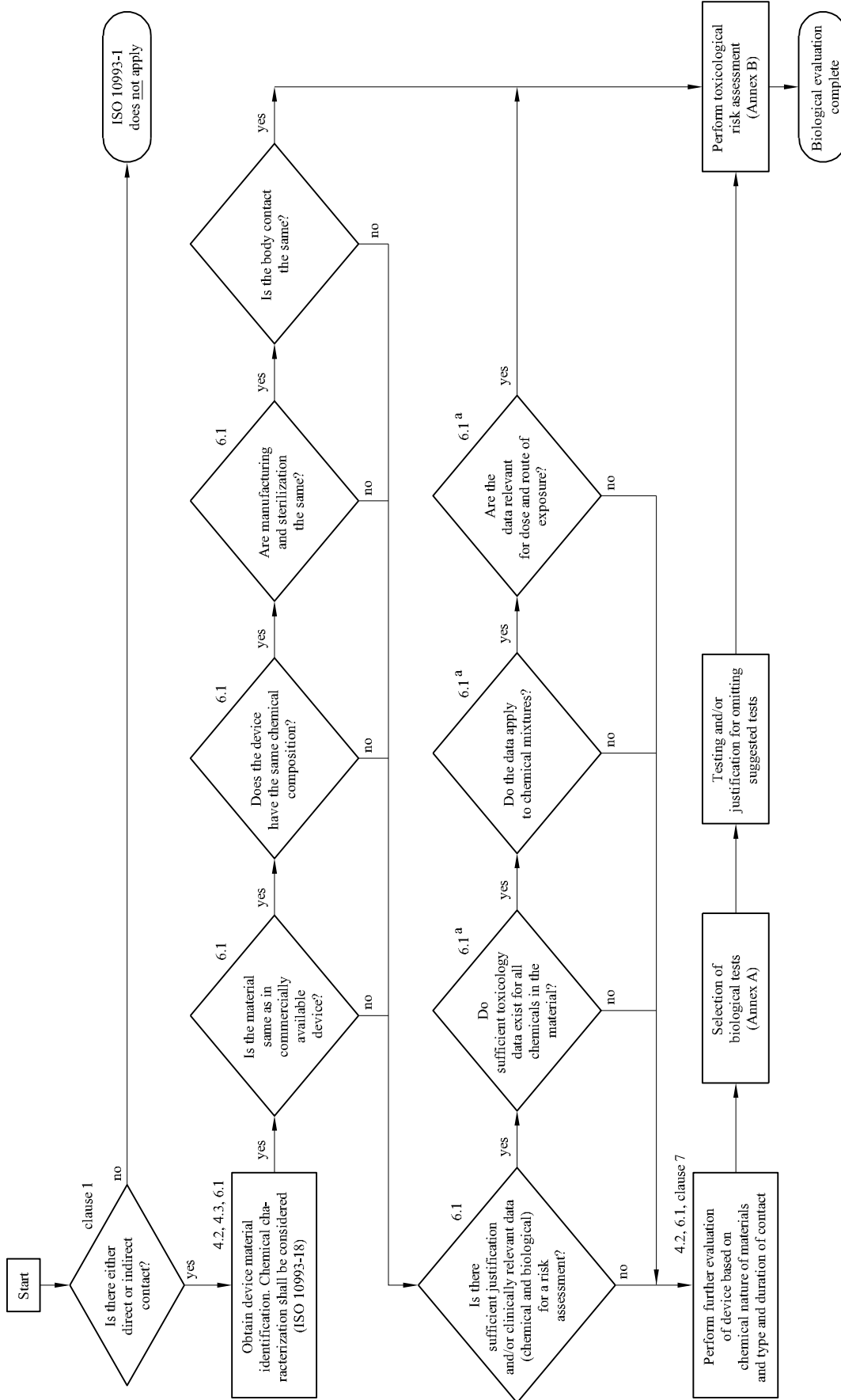
La scelta delle prove e dei dati richiesti nella valutazione biologica e la loro interpretazione devono tenere conto della composizione chimica dei materiali, ivi comprese le condizioni di esposizione e la natura, il grado, la frequenza e la durata dell'esposizione con il corpo del dispositivo medico o dei suoi costituenti, consentendo la categorizzazione dei dispositivi per facilitare la selezione delle prove appropriate (vedere il punto 5). Il rigore necessario nella valutazione biologica è determinato principalmente da natura, grado, durata e frequenza dell'esposizione e dai pericoli identificati per il materiale.

4.5

Devono essere tenuti in considerazione tutti i potenziali pericoli biologici per ogni materiale e prodotto finale, ma ciò non implica che le prove per tutti i potenziali pericoli siano necessarie o praticabili (vedere i punti 5 e 6). I risultati di prova non possono garantire l'esenzione da potenziali pericoli biologici, pertanto le indagini biologiche devono essere seguite da attente osservazioni di reazioni o eventi avversi impreveduti nell'uomo durante l'utilizzo clinico del dispositivo.

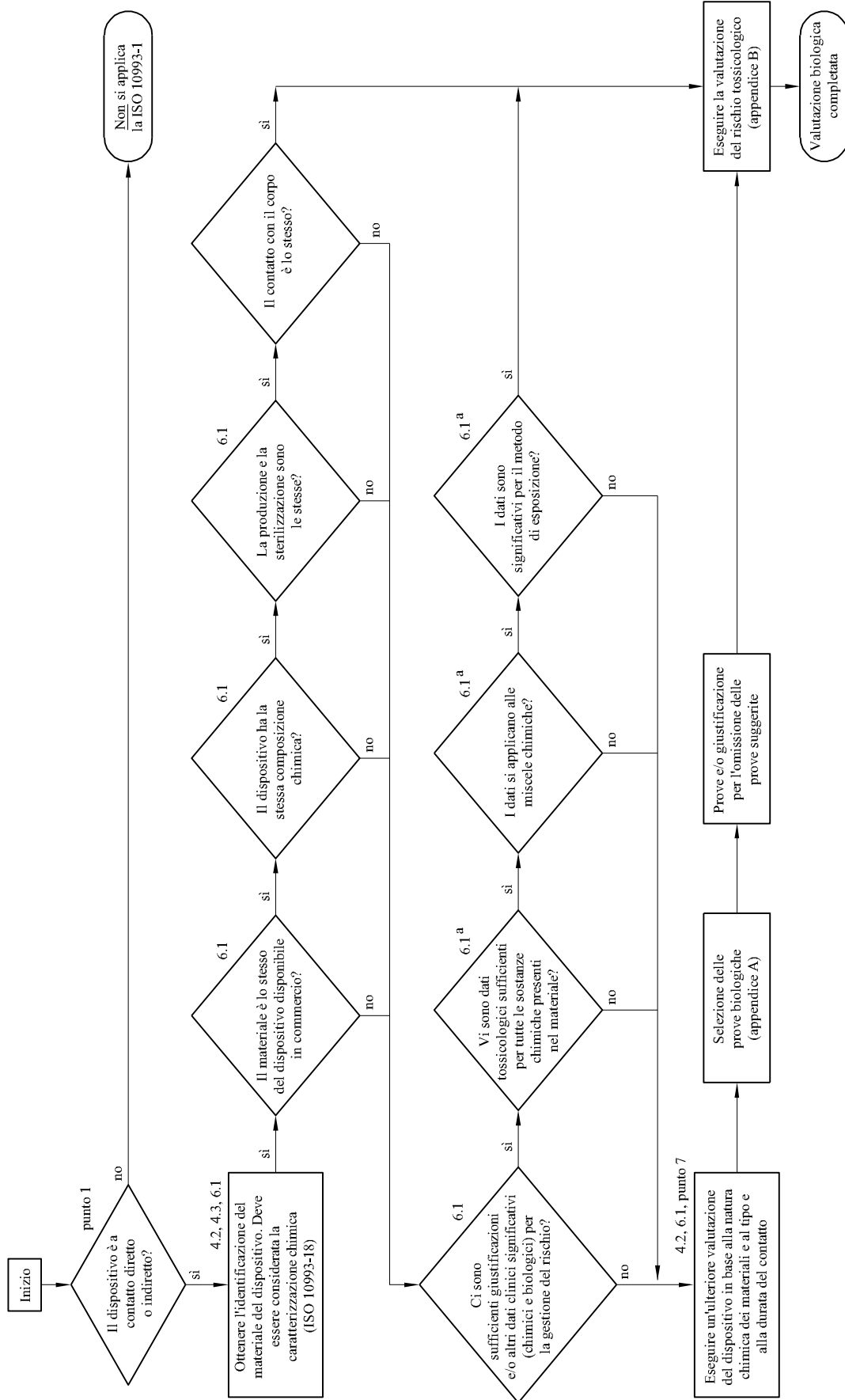
La gamma degli effetti di potenziali pericoli biologici è ampia e può includere effetti a breve termine quali tossicità acuta, irritazione cutanea, delle superfici oculari e delle mucose, emolisi e trombogenicità, nonché effetti a lungo termine o effetti tossici specifici come effetti tossici subcronici e cronici, sensibilizzazione, allergia, genotossicità, carcinogenicità (oncogenicità) ed effetti sulla riproduzione, inclusa la teratogenicità.

Summary of the systematic approach to a biological evaluation of medical devices as part of a risk management process



a This process only applies to those medical devices that contact the patient's body directly or indirectly.

Riepilogo dell'approccio sistematico ad una valutazione biologica dei dispositivi medici nell'ambito del processo di gestione del rischio



a Questo processo si applica solo a quei dispositivi medici che, direttamente o indirettamente, si trovino a contatto con il corpo del paziente.

-
- 4.6** Selection of any *in vitro* or *in vivo* tests shall be based on end-use applications. All tests shall be conducted according to recognised current/valid best laboratory/quality practices, for example Good Laboratory Practice (GLP) or ISO/IEC 17025, where applicable, and the data shall be evaluated by competent, informed professionals.
- In vitro* test methods, which are appropriately validated, reasonably and practically available, reliable and reproducible shall be considered for use in preference to *in vivo* tests. Whenever possible, *in vitro* screening shall be carried out before *in vivo* tests are commenced. Test data, complete to the extent that an independent analysis could be made, shall be retained.
- 4.7** The materials or final product shall be re-evaluated if any of the following occurs:
- any change in the source or in the specification of the materials used in the manufacture of the product;
 - any change in the formulation, processing, primary packaging or sterilization of the product;
 - any change in the manufacturer's instructions or expectations concerning storage, e.g. changes in shelf life and/or transport;
 - any change in the intended use of the product;
 - any evidence that the product may produce adverse effects when used in humans.
- 4.8** The biological evaluation shall take into account the nature and mobility of the chemical constituents in the materials used to manufacture the device and other information, other non-clinical tests, clinical studies, and post-market experience for an overall assessment.

5 CATEGORIZATION OF MEDICAL DEVICES

5.1 General

Medical devices shall be categorized according to the nature and duration of body contact as described in 5.2 and 5.3. The categorization of medical devices facilitates identification of appropriate data sets (see Annex A).

The evaluation of any device that does not fall into one of the categories described shall follow the general principles contained in this part of ISO 10993. Certain devices might fall into more than one category, in which case evaluation appropriate to each category shall be carried out.

5.2 Categorization by nature of body contact

5.2.1 Surface-contacting devices

These include medical devices in contact with the following.

a) Skin

- devices that contact intact skin surfaces only.

EXAMPLES

Electrodes, external prostheses, fixation tapes, compression bandages and monitors of various types.

b) Mucosal membranes

- devices that contact intact mucosal membranes.

EXAMPLES

Contact lenses, urinary catheters, intravaginal and intra-intestinal devices (stomach tubes, sigmoidoscopes, colonoscopes, gastroscopes), endotracheal tubes, bronchoscopes, some dental prostheses and orthodontic devices.

-
- 4.6** La selezione delle eventuali prove *in vitro* o *in vivo* deve essere basata sulle applicazioni finali. Tutte le prove devono essere condotte secondo le migliori pratiche di qualità/di laboratorio correnti/valide, per esempio buone pratiche di laboratorio (GLP) o ISO/IEC 17025, se appropriate, e i dati devono essere valutati da professionisti competenti e informati.
- Le prove *in vitro*, appositamente convalidate, ragionevolmente e praticamente disponibili, affidabili e riproducibili devono essere considerate preferibili rispetto alle prove *in vivo*. Ogni qualvolta possibile, deve essere eseguito un esperimento *in vitro* prima di iniziare le prove *in vivo*. I dati di prova, completi nella misura in cui sia possibile effettuare un'analisi indipendente, devono essere conservati.
- 4.7** I materiali o il prodotto finale devono essere rivalutati qualora si verifichi uno dei casi seguenti:
- qualsiasi cambiamento nella fonte o nella specifica dei materiali utilizzati nella fabbricazione del prodotto;
 - qualsiasi cambiamento nella formulazione, lavorazione, imballaggio principale o sterilizzazione del prodotto;
 - qualsiasi cambiamento nelle istruzioni del fabbricante o nelle aspettative riguardanti immagazzinamento, per esempio cambiamenti della durata del prodotto e/o del trasporto;
 - qualsiasi cambiamento nell'utilizzo previsto del prodotto;
 - qualsiasi evidenza che il prodotto possa produrre effetti avversi quando utilizzato negli uomini.
- 4.8** La valutazione biologica deve tenere in considerazione la natura e la mobilità dei costituenti chimici dei materiali utilizzati per produrre il dispositivo ed altre informazioni, altre prove non cliniche, studi clinici e sperimentazione post-market per un giudizio complessivo.

5 CATEGORIZZAZIONE DEI DISPOSITIVI MEDICI

5.1 Generalità

I dispositivi medici devono essere suddivisi in categorie secondo la natura e la durata del contatto con il corpo, come descritto nei punti 5.2 e 5.3. La categorizzazione dei dispositivi medici facilita l'identificazione di serie di dati appropriati (vedere appendice A).

La valutazione di qualsiasi dispositivo che non rientri in una delle categorie descritte deve seguire i principi generali contenuti nella presente parte della ISO 10993. Alcuni dispositivi potrebbero rientrare in più di una categoria, nel qual caso deve essere effettuata una valutazione appropriata ad ogni categoria.

5.2 Categorizzazione per natura del contatto con il corpo

5.2.1 Dispositivi a contatto con la superficie corporea

Essi includono i dispositivi medici a contatto con:

- Cute**
 - dispositivi a contatto solo con superfici cutanee intatte.

ESEMPI
Elettrodi, protesi esterne, nastri di fissaggio, bendaggi compressivi e monitor di vari tipi.
- Membrane mucose**
 - dispositivi a contatto con membrane mucose intatte.

ESEMPI
Lenti a contatto, cateteri urinari, dispositivi intravaginali e intrainestinali (tubi epatici, sigmoidoscopi, colonoscopi, gastroscopi), tubi endotracheali, broncoscopi, alcune protesi dentali e dispositivi ortodontici.

-
- c) Breached or compromised surfaces
 - devices that contact breached or otherwise compromised body surfaces.

EXAMPLES

Dressings or healing devices and occlusive patches, for ulcers, burns and granulation tissue.

5.2.2

External communicating devices

External communicating devices shall be categorized according to their contact with the following application sites:

- a) Blood path, indirect
 - devices that contact the blood path at one point and serve as a conduit for entry into the vascular system.

EXAMPLES

Solution administration sets, extension sets, transfer sets and blood administration sets.

- b) Tissue/bone/dentin
 - devices that contact tissue, bone or pulp/dentin systems.

EXAMPLES

Laparoscopes, arthroscopes, draining systems, dental cements, dental filling materials and skin staples.

- c) Circulating blood
 - devices that contact circulating blood.

EXAMPLES

Intravascular catheters, temporary pacemaker electrodes, oxygenators, extracorporeal oxygenator tubing and accessories, dialysers, dialysis tubing and accessories, haemoadsorbents and immunoadsorbents.

5.2.3

Implant devices

Implant devices shall be categorized according to their contact with the following application sites:

- a) Tissue/bone
 - devices principally contacting bone.

EXAMPLES

Orthopaedic pins, plates, replacement joints, bone prostheses, bone cements and intra-osseous devices.

- devices principally contacting tissue and tissue fluid.

EXAMPLES

Pacemakers, drug supply devices, neuromuscular sensors and simulators, replacement tendons, breast implants, artificial larynxes, subperiosteal implants, ligation clips and intra-uterine devices.

- b) Blood
 - devices principally contacting blood.

EXAMPLES

Pacemaker electrodes, artificial arteriovenous fistulae, heart valves, vascular grafts, internal drug-delivery catheters and ventricular assist devices.

5.3

Categorization by duration of contact

Medical devices shall be categorized according to the anticipated duration of contact as follows.

- a) Limited exposure (A) – devices whose cumulative single, multiple or repeated use or contact is up to 24 h.

-
- c) Superfici lese o compromesse
- dispositivi a contatto con superfici corporee lese o altrimenti compromesse.
- ESEMPI
Dispositivi per la fasciatura o la guarigione di lesioni e cerotti occlusivi, per ulcere, ustioni e tessuto di granulazione.

5.2.2

Dispositivi comunicanti con l'esterno

I dispositivi comunicanti con l'esterno devono essere suddivisi in categorie in base al loro contatto con le seguenti sedi di applicazione:

- a) Circolo ematico, indiretto
- dispositivi a contatto con il circolo ematico in un punto che fungono da canale per l'entrata nel sistema vascolare.
- ESEMPI
Set di somministrazione di soluzioni, set di estensione, set di trasferimento e set per trasfusioni ematiche.
- b) Tessuto/ossa/dentina
- dispositivi a contatto con tessuti, sistemi ossei o polpa/dentina.
- ESEMPI
Laparoscopi, artroscopi, sistemi di drenaggio, cementi dentali, materiali per riempimento dentale e punti cutanei.
- c) Circolazione sanguigna
- dispositivi a contatto con la circolazione sanguigna.
- ESEMPI
Cateteri intravascolari, elettrodi per pacemaker temporanei, ossigenatori, tubi e accessori per ossigenatori extracorporei, dializzatori, tubi e accessori per dialisi, emoassorbenti e immunoassorbenti.

5.2.3

Dispositivi impiantabili

I dispositivi impiantabili devono essere suddivisi in categorie in base al loro contatto con le seguenti sedi di applicazione:

- a) tessuto/ossa
- dispositivi principalmente a contatto con le ossa.
- ESEMPI
Perni ortopedici, piastre, giunti di ricambio, protesi ossee, cementi ossei e dispositivi intraossei.
 - dispositivi principalmente a contatto con tessuti e liquido di tessuti.

ESEMPI
Pacemaker, dispositivi per la somministrazione di farmaci, sensori e simulatori neuromuscolari, tendini di ricambio, impianti del seno, laringi artificiali, impianti subperiosteali, clip di fissaggio e dispositivi intrauterini.

b) Sangue

 - dispositivi principalmente a contatto con il sangue.

ESEMPI
Elettrodi di pacemaker, fistole artificiali arteriovenose, valvole cardiache, innesti vascolari, cateteri per la somministrazione di farmaci e dispositivi di assistenza ventricolare.

5.3

Categorizzazione per durata del contatto

I dispositivi medici devono essere suddivisi in categorie secondo la durata prevista del loro contatto:

- a) Esposizione limitata (A) – dispositivi il cui utilizzo o contatto cumulativo, singolo, multiplo o ripetuto fino a 24 ore.

-
- b) Prolonged exposure (B) – devices whose cumulative single, multiple or repeated long-term use or contact is likely to exceed 24 h but not 30 d.
 - c) Permanent contact (C) – devices whose cumulative single, multiple or repeated long-term use or contact exceeds 30 d.

If a material or device can be placed in more than one duration category, the more rigorous testing and/or evaluation considerations shall apply. With multiple exposures to the device, the decision into which category a device is placed shall take into account the potential cumulative effect, bearing in mind the period of time over which these exposures occur. If a device is intended to change during its lifetime, as those that are polymerized and/or biodegraded *in situ*, separate evaluations shall be conducted for the different device states. For example, for a biodegradable glue intended to polymerize *in situ*, the different device states would include starting components, intermediate reaction products, the fully polymerized material and degradation products.

6 BIOLOGICAL EVALUATION PROCESS

6.1 Material characterization

Material characterization is a crucial first step in the biological evaluation process. The extent of chemical characterization required depends on what pre-clinical and clinical safety and toxicological data exist, and on the nature and duration of body contact with the medical device; but, as a minimum, the characterization shall address the constituent chemicals of the device and possible residual process aids or additives used in its manufacture. Material characterization is described in ISO 10993-18 and ISO/TS 10993-19.

Figure 1 indicates how the different steps in the chemical characterization process link to the overall biological evaluation decision points.

If the combination of all materials, chemicals and processes has an established history of safe use in the intended application, then further characterization and biological evaluation might not be necessary.

The identity and quantity of novel materials and chemicals present should be established or measured.

For device extractables and leachables that have known toxicological data relevant to the intended dose and for which route and frequency of exposure that indicate adequate safety margins exist, the need for further testing is likely to be minimal or non-existent. For devices that have known leachable chemical mixtures, potential synergies of the leachable chemicals should be considered.

The results of the risk assessment can lead to the conclusion that additional material characterization is necessary, for example, where the margin of safety is not considered adequate if the entire amount of a particular chemical were to leach out. In such cases, appropriate extraction testing, simulating clinical exposure, can be used to estimate the degree of clinical exposure to the chemical constituent. The acceptability of the level of leachables shall be established in accordance with ISO 10993-17.

Where the potential for degradation exists under the conditions of manufacture, sterilization, transport, storage, and use of the device, the presence and nature of degradation products shall be characterized in accordance with ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14, and ISO 10993-15.

6.2 Biological evaluation tests

6.2.1 General

Assess all reasonably and practicably available information and compare to the data set(s) needed to assess the biological safety of the device (see Annex A and Clause 4). Identify any additional data or testing needed to complete the data sets required to perform the risk assessment.

-
- b) Esposizione prolungata (B) – dispositivi il cui utilizzo o contatto a lungo termine cumulativo, singolo, multiplo o ripetuto è maggiore di 24 ore, ma non di 30 giorni.
 - c) Contatto permanente (C) – dispositivi il cui utilizzo o contatto a lungo termine cumulativo, singolo, multiplo o ripetuto è maggiore 30 giorni.

Se un materiale o un dispositivo può essere collocato in più di una categoria di durata, si devono applicare le considerazioni di valutazione e/o di prova più severe. Con esposizioni multiple del dispositivo, la decisione di quale categoria attribuire ad un dispositivo deve tenere in considerazione l'effetto cumulativo potenziale, tenendo presente il periodo di tempo nel quale si verificano tali esposizioni. Se un dispositivo è soggetto a cambiamenti nel periodo della sua durata utile, come quelli che sono polimerizzati e/o biodegradati *in situ*, devono essere svolte valutazioni separate per le condizioni diverse del dispositivo. Per esempio, per una colla biodegradabile destinata a polimerizzare *in situ*, le condizioni diverse del dispositivo includeranno i componenti iniziali, i prodotti di reazione intermedi, il materiale completamente polimerizzato e i prodotti di degradazione.

6

PROCESSO DI VALUTAZIONE BIOLOGICA

6.1

Caratterizzazione dei materiali

La caratterizzazione dei materiali è un primo passo fondamentale nel processo di valutazione biologica. La portata della caratterizzazione chimica richiesta dipende dai dati esistenti sulla sicurezza preclinica e clinica e tossicologici e dalla natura e dalla durata del contatto con il corpo con il dispositivo medico; ma, la caratterizzazione deve, almeno, trattare le sostanze chimiche costituenti del dispositivo e i possibili ausili del processo rimanente o gli additivi utilizzati nella sua fabbricazione. La caratterizzazione dei materiali è descritta nelle norme ISO 10993-18 e ISO/TS 10993-19.

La figura 1 indica come si correlano le diverse fasi del processo di caratterizzazione chimica ai punti decisionali della valutazione biologica complessiva.

Se l'associazione di tutti i materiali, delle sostanze chimiche e dei processi ha una comprovata tradizione di sicurezza di utilizzo nell'applicazione prevista, potrebbe non essere necessaria un'ulteriore caratterizzazione e valutazione biologica.

L'identificazione e la quantità dei materiali e delle sostanze chimiche nuove presenti dovrebbe essere definita o quantificata.

Per le sostanze estraibili e rilasciabili dal dispositivo che presentino dati tossicologici noti pertinenti alla dose prevista e per i quali il metodo e la frequenza dell'esposizione indichino l'esistenza di margini di sicurezza adeguati, la necessità di ulteriori prove è probabilmente minima o inesistente. Per i dispositivi che presentano miscele chimiche rilasciabili, dovrebbero essere considerate le potenziali sinergie delle sostanze chimiche rilasciabili.

I risultati della valutazione dei rischi possono portare alla conclusione che sia necessaria un'ulteriore caratterizzazione dei materiali, per esempio laddove il margine di sicurezza non sia considerato adeguato nel caso in cui l'intero quantitativo di una particolare sostanza chimica fosse rilasciato. In questi casi, possono essere utilizzate prove di estrazione appropriate, che simulano l'esposizione clinica, per valutare il grado di esposizione clinica al costituente chimico. L'accettabilità del livello di sostanze rilasciabili deve essere stabilita in conformità alla ISO 10993-17.

Laddove esista un potenziale di degradazione nelle condizioni di fabbricazione, sterilizzazione, trasporto, immagazzinamento ed utilizzo del dispositivo, la presenza e la natura dei prodotti di degradazione deve essere caratterizzata in conformità alle ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14 e ISO 10993-15.

6.2

Prove di valutazione biologica

6.2.1

Generalità

Valutare tutte le informazioni ragionevoli e praticabili disponibili e confrontarle alla/e serie di dati necessari per valutare la sicurezza biologica del dispositivo (vedere l'Appendice A e il punto 4). Identificare qualsiasi dato o prova aggiuntivi necessari per completare le serie di dati richiesti per svolgere la valutazione dei rischi.

ISO 10993-2 applies to any *in vivo* testing being considered. Additional *in vivo* testing shall not be carried out where:

- 1) results are available from relevant studies that have been carried out previously
or
- 2) the existing pre-clinical and clinical data, including history of safe use, meet the requirements of biological evaluation and therefore further animal testing would be unethical. In assessing the relevance of data, on prior use of a material, to the biological evaluation, the level of confidence in the historical data should be taken into account. ISO 10993-18:2005, Annex C, gives some informative principles for judging toxicological equivalence.

In addition to the general principles given in Clause 4, the following shall apply when biological testing of medical devices is considered necessary as part of the overall risk management process.

- a) Testing shall be performed on the sterile final product, or representative samples from the final product or materials processed in the same manner as the final product (including sterilization).
- b) The choice of test procedures shall take into account:
 - 1) the nature, degree, duration, frequency and conditions of exposure to or contact of humans with the device in the normal intended use;
 - 2) the chemical and physical nature of the final product;
 - 3) the toxicological activity of the chemicals in the formulation of the final product;
 - 4) that certain tests (e.g. those designed to assess systemic effects) might not be applicable where the presence of leachable chemicals has been excluded, or where chemicals have a known and acceptable toxicity profile, allowing the safe use by evaluation in accordance with ISO 10993-17 and risk assessment in accordance with ISO 14971;
 - 5) the relationship of device surface area to recipient body size;
 - 6) the existing information based on the literature, previous experience and non-clinical tests;
 - 7) the sensitivity and specificity of the test being considered in relation to the relevant biological evaluation data set;
 - 8) that the protection of humans is the primary goal of this part of ISO 10993; a secondary goal is to ensure animal welfare and to minimize the number and exposure of the test animals.
- c) If extracts of the devices are prepared, the solvents and conditions of extraction used should be appropriate to the nature and use of the final product, as well as to the predictability (such as test purpose, rationale, sensitivity, specificity, etc.) of the test method (see ISO 10993-12).
- d) Positive and negative controls should be used where appropriate.

The test methods used in the biological evaluation tests shall be sensitive, precise and accurate. All tests shall be conducted in compliance with current/valid best laboratory/quality practices, for example GLP or ISO/IEC 17025, where applicable.

The test results should be reproducible (intralaboratory) as well as repeatable (interlaboratory) and robust.

6.2.2

Test descriptions

6.2.2.1

General

The evaluation tests described in 6.2.2.2 to 6.2.2.15 shall be considered and carried out where necessary to complete the data sets needed for the biological evaluation of the particular medical device. Where the existing data are adequate, additional testing is not required (see Annex A).

La ISO 10993-2 si applica a qualsiasi prova *in vivo* considerata. Non devono essere effettuate ulteriori prove *in vivo* laddove:

- 1) siano disponibili risultati dagli studi pertinenti che sono stati effettuati in precedenza oppure
- 2) i dati preclinici e clinici esistenti, compresa una comprovata tradizione di sicurezza di utilizzo, soddisfino i requisiti della valutazione biologica e pertanto ulteriori prove su animali risulterebbero non etiche. Nel valutare l'importanza dei dati, sul precedente utilizzo di un materiale, riguardo alla valutazione biologica, dovrebbe essere preso in considerazione il livello di confidenza nei dati storici. La ISO 10993-18:2005 e l'appendice C, forniscono alcuni principi informativi per giudicare l'equivalenza tossicologica.

Oltre ai principi generali forniti nel punto 4, occorre applicare quanto segue qualora le prove biologiche dei dispositivi medici siano considerate necessarie come parte del processo di gestione complessiva dei rischi.

- a) Le prove devono essere effettuate sul prodotto finale sterile, o su campioni rappresentativi del prodotto finale o su materiali lavorati allo stesso modo del prodotto finale (compresa la sterilizzazione).
- b) La scelta dei procedimenti di prova deve tenere conto di:
 - 1) la natura, il grado, la durata, la frequenza e le condizioni di esposizione o contatto dell'uomo con il dispositivo nel normale utilizzo previsto;
 - 2) la natura chimica e fisica del prodotto finale;
 - 3) l'attività tossicologica delle sostanze chimiche nella formulazione del prodotto finale;
 - 4) che alcune prove (per esempio quelle designate alla valutazione degli effetti sistemici) non possono essere applicabili qualora sia stata esclusa la presenza di sostanze chimiche rilasciabili, oppure laddove le sostanze chimiche presentino un profilo di tossicità noto ed accettabile, consentendo l'utilizzo sicuro mediante la valutazione in conformità alla ISO 10993-17 e alla valutazione dei rischi in conformità alla ISO 14971;
 - 5) il rapporto tra l'area superficiale del dispositivo e la dimensione del corpo del ricevente;
 - 6) le informazioni esistenti basate sulla letteratura, sulla sperimentazione precedente e sulle prove non cliniche;
 - 7) la sensibilità e la specificità della prova considerata in relazione alla serie di dati della valutazione biologica pertinente;
 - 8) che la protezione degli uomini sia l'obiettivo primario della presente parte della ISO 10993; un obiettivo secondario è quello di garantire il benessere degli animali e di ridurre al minimo il numero e l'esposizione degli animali di prova.
- c) Se sono preparati estratti del dispositivo, i solventi e le condizioni dell'estrazione utilizzati devono essere appropriati alla natura e all'utilizzo del prodotto finale, come pure alla prevedibilità (quali scopo della prova, razionale, sensibilità, specificità, ecc.) del metodo di prova (vedere ISO 10993-12).
- d) Se pertinente, dovrebbero essere effettuati controlli positivi e negativi.

I metodi di prova utilizzati nelle prove di valutazione biologica devono essere sensibili, precisi ed accurati. Tutte le prove devono essere condotte in conformità alle migliori procedure di laboratorio correnti/valide, per esempio GLP o ISO/IEC 17025, se pertinenti.

I risultati delle prove dovrebbero essere riproducibili (intra-laboratorio), ripetibili (interlaboratorio) e consistenti.

6.2.2 Descrizione delle prove

6.2.2.1 Generalità

Le prove di valutazione descritte nei punti da 6.2.2.2 a 6.2.2.15 devono essere considerate ed effettuate laddove necessario per completare le serie di dati necessarie per la valutazione biologica del dispositivo medico specifico. Laddove i dati esistenti siano adeguati, non sono necessarie prove aggiuntive (vedere appendice A).

Due to the diversity of medical devices, it is recognised that not all tests identified in a category will be necessary or practicable (see ISO 14971) for a given device. It is indispensable for testing that each device be considered on its own merits.

Additional tests not indicated in the table may be necessary (e.g. bio-degradation and toxicokinetics).

6.2.2.2 Cytotoxicity

Cytotoxicity tests employing cell culture techniques shall be used to determine the lysis of cells (cell death), the inhibition of cell growth, colony formation, and other effects on cells caused by medical devices, materials and/or their extracts (see ISO 10993-5).

6.2.2.3 Delayed-type hypersensitivity

Hypersensitivity tests shall be used to estimate the potential for contact sensitization by medical devices, materials and/or their extracts, using an appropriate animal model (see ISO 10993-10).

These tests are important because exposure or contact to even minute amounts of potential leachables can result in allergic or sensitization reactions.

6.2.2.4 Irritation (including intracutaneous reactivity)

Irritation tests shall be used to estimate the irritation potential of medical devices, materials and/or their extracts, using an appropriate site for application such as skin, eye and mucous membrane in a suitable model. The test(s) performed shall be appropriate for the route (skin, eye, mucosa) and duration of exposure or contact (see ISO 10993-10).

The intracutaneous reactivity test shall be used to assess the localized reaction of tissue to medical device extracts. This test is applicable where the determination of irritation by dermal or mucosal tests is inappropriate (e.g. where medical devices are implanted or have blood contact).

This test might also be useful where extractables are hydrophobic (see ISO 10993-10).

6.2.2.5 Systemic toxicity (acute)

Acute systemic toxicity tests shall be used where contact allows potential absorption of toxic leachables and degradation products, to estimate the potential harmful effects of either single or multiple exposures, during a period of less than 24 h, to medical devices, materials and/or their extracts in an animal model (see ISO 10993-11).

Pyrogenicity tests are included to detect material-mediated pyrogenic reactions of extracts of medical devices or materials. No single test can differentiate pyrogenic reactions that are material-mediated from those due to endotoxin contamination.

If feasible, acute systemic toxicity tests may be combined with subacute and subchronic toxicity and implantation test protocols.

6.2.2.6 Subacute and subchronic toxicity

Subacute and subchronic toxicity tests shall be carried out to determine the effects of either single or multiple exposures or contact to medical devices, materials and/or their extracts for a period not less than 24 h to a period not greater than 10 % of the total life-span of the test animal (e.g. up to 13 weeks in rats).

These tests shall be waived if available data for the chronic toxicity of the relevant materials are sufficient to allow the subacute and subchronic toxicity to be evaluated. The reason for waiving of the tests shall be included in the overall biological evaluation report. These tests shall be appropriate for the route and duration of contact.

A causa della diversità dei dispositivi medici, è riconosciuto che non saranno necessarie o fattibili tutte le prove identificate in una categoria (vedere la ISO 14971) per un dispositivo specifico. È indispensabile per le prove che ogni dispositivo sia considerato per le proprie qualità.

Possono rivelarsi necessarie prove aggiuntive non indicate nel prospetto (per esempio biodegradazione e tossicocinetica).

6.2.2.2 Citotossicità

Devono essere utilizzate prove citotossicologiche che adottino tecniche di coltura delle cellule per determinare la lisi delle cellule (morte cellulare), l'inibizione della crescita cellulare, la formazione di colonie ed altri effetti sulle cellule causati da dispositivi medici, materiali e/o loro estratti (vedere ISO 10993-5).

6.2.2.3 Ipersensibilità ritardata

Le prove di ipersensibilità devono essere utilizzate per stimare il potenziale di sensibilizzazione al contatto da parte dei dispositivi medici, materiali e/o loro estratti, utilizzando un modello animale appropriato (vedere ISO 10993-10).

Tali prove sono importanti in quanto l'esposizione o il contatto a quantitativi anche minimi di potenziali sostanze rilasciabili possono causare reazioni allergiche o sensibilizzazione.

6.2.2.4 Irritazione (compresa la reattività intracutanea)

Le prove di irritazione devono essere utilizzate per stimare il potenziale di irritazione da parte di dispositivi medici, materiali e/o loro estratti, utilizzando una sede appropriata per l'applicazione, per esempio la cute, gli occhi e la membrana mucosa in un modello adeguato. La(e) prova(e) effettuata(e) deve(devano) essere appropriate per il metodo (cute, occhio, mucosa) e la durata dell'esposizione o del contatto (vedere ISO 10993-10).

La prova di reattività intracutanea deve essere utilizzata per valutare la reazione localizzata dei tessuti agli estratti del dispositivo medico. Questa prova è applicabile laddove la determinazione dell'irritazione mediante prove sul derma o sulle mucose sia inappropriata (per esempio laddove i dispositivi medici siano impiantati o si trovino a contatto con il sangue).

Questa prova può essere utile anche nel caso in cui le sostanze estraibili siano idrofobe (vedere ISO 10993-10).

6.2.2.5 Tossicità sistemica (acuta)

Le prove di tossicità sistemica acuta devono essere utilizzate nei casi in cui il contatto consenta l'assorbimento potenziale di sostanze rilasciabili tossiche e prodotti di degradazione, per stimare gli effetti nocivi potenziali di esposizioni singole o multiple, durante un periodo non minore di 24 ore a dispositivi medici, materiali e/o loro estratti, su un modello animale (vedere ISO 10993-11).

Sono incluse le prove di pirogenicità per rivelare le reazioni pirogeniche indotte dai materiali degli estratti di dispositivi medici o dai materiali. Nessuna prova singola può differenziare le reazioni pirogeniche indotte dai materiali da quelle dovute alla contaminazione di endotossine.

Se fattibile, le prove di tossicità sistemica acuta possono essere associate con i protocolli delle prove di impianto e tossicità subacuta e subcronica.

6.2.2.6 Tossicità subacuta e subcronica

Devono essere effettuate prove di tossicità subacuta e subcronica per stabilire gli effetti delle esposizioni singole o multiple o del contatto a dispositivi medici, materiali e/o ai loro estratti per un periodo non minore di 24 ore fino ad un periodo non maggiore del 10% della durata di vita totale dell'animale di prova (per esempio fino a 13 settimane nei ratti).

Le prove devono essere annullate qualora i dati disponibili per la tossicità cronica dei materiali in questione siano sufficienti a consentire la valutazione della tossicità subacuta e subcronica. Il motivo dell'annullamento delle prove deve essere incluso nella relazione complessiva sulla valutazione biologica. Tali prove devono essere appropriate per il metodo e la durata del contatto.

Subacute and subchronic toxicity tests are given in ISO 10993-11.

If feasible, subacute and subchronic systemic toxicity test protocols may be expanded to include implantation test protocols to evaluate subacute and subchronic systemic and local effects.

6.2.2.7 Genotoxicity

A battery of *in vitro* genotoxicity tests employing mammalian or non-mammalian cell culture or other techniques shall be used to determine gene mutations, changes in chromosome structure and number, and other DNA or gene toxicities caused by medical devices, materials and/or their extracts.

If any of the *in vitro* tests are positive, either *in vivo* mutagenicity tests shall be performed or the presumption shall be made that the material is mutagenic (see ISO 10993-3).

6.2.2.8 Implantation

Implantation tests shall be used to assess the local pathological effects on living tissue, at both the gross level and microscopic level, of a sample of a material or final product that is surgically implanted or placed in an implant site or tissue appropriate to the intended application (e.g. special dental usage tests). These tests shall be appropriate for the route and duration of contact.

If feasible, implantation test protocols may be expanded to evaluate both local and systemic effects to meet acute, subacute, subchronic, and chronic toxicity testing requirements (see ISO 10993-6).

6.2.2.9 Haemocompatibility

Haemocompatibility tests shall be used to evaluate, using an appropriate model or system, the effects of blood-contacting medical devices or materials on blood or blood components.

One haemocompatibility test, haemolysis, determines the degree of red cell lysis and the release of haemoglobin caused by medical devices, materials, and/or their extracts *in vitro*.

Other specific haemocompatibility tests may also be designed to simulate the geometry, contact conditions and flow dynamics of the device or material during clinical applications and determine blood/material/device interactions (see ISO 10993-4).

6.2.2.10 Chronic toxicity

Chronic toxicity tests shall be used to determine the effects of either single or multiple exposures to medical devices, materials and/or their extracts during a major period of the life-span of the test animal (e.g. usually 6 months in rats). These tests shall be appropriate for the route and duration of exposure or contact (see ISO 10993-11).

If feasible, chronic systemic toxicity test protocol may be expanded to include an implantation test protocol to evaluate both chronic systemic and local effects.

6.2.2.11 Carcinogenicity

If there is no information from other sources, testing the potential carcinogenicity of the material/device shall be considered. However, it is rare for carcinogenicity tests to be considered appropriate for medical devices (see ISO 10993-3). Carcinogenicity tests shall be used to determine the tumorigenic potential of medical devices, materials and/or their extracts from either single or multiple exposures or contacts over a period of the major portion of life-span of the test animal. Carcinogenicity tests should be appropriate for the route and duration of exposure or contact; lifetime studies or transgenic models may be appropriate. These tests may be designed to examine both chronic toxicity and tumorigenicity in a single experimental study.

Le prove di tossicità subacuta e subcronica sono descritte nella ISO 10993-11.

Se fattibile, i protocolli di prova della tossicità subacuta e subcronica possono essere ampliati per includere i protocolli di prova dell'impianto al fine di valutare gli effetti sistemici e locali subacuti e subcronici.

6.2.2.7

Genotossicità

Per stabilire le mutazioni genetiche, i cambiamenti nella struttura e nel numero dei cromosomi e altre tossicità sul DNA o sui geni causate da dispositivi medici, materiali e/o dai loro estratti, deve essere utilizzata una serie di prove di genotossicità *in vitro* basate su colture cellulari di mammifero o non mammifero e su altre metodiche.

Qualora una delle prove *in vitro* risulti positiva, devono essere eseguite le prove di mutagenicità *in vivo* oppure si presuppone che il materiale sia mutageno (vedere ISO 10993-3).

6.2.2.8

Impianto

Le prove di impianto devono essere utilizzate per valutare gli effetti patologici locali sul tessuto vivo, sia a livello grossolano, sia a livello microscopico, di un campione di un materiale o prodotto finale impiantato chirurgicamente o inserito nel sito di un impianto o di un tessuto appropriato all'applicazione prevista (per esempio prove per utilizzo dentale specifico). Queste prove devono essere appropriate per il metodo e la durata del contatto.

Se fattibile, i protocolli di prova dell'impianto possono essere ampliati per valutare gli effetti sistemici e locali al fine di soddisfare i requisiti di prova della tossicità subacuta, subcronica e cronica (vedere ISO 10993-6).

6.2.2.9

Emocompatibilità

Devono essere utilizzate prove di emocompatibilità per valutare, utilizzando un modello o un sistema appropriato, gli effetti dei dispositivi medici o materiali a contatto col sangue, sul sangue o sulle sue componenti.

Una prova di emocompatibilità, l'emolisi, stabilisce il grado di lisi degli eritrociti e il rilascio di emoglobina causato dai dispositivi medici, dai materiali e/o dai loro estratti *in vitro*.

Inoltre, possono essere previste altre prove specifiche di emocompatibilità per simulare la geometria, le condizioni di contatto e la dinamica del flusso del dispositivo o del materiale durante le applicazioni cliniche e per stabilire le interazioni tra sangue/materiale/dispositivo (vedere ISO 10993-4).

6.2.2.10

Tossicità cronica

Devono essere effettuate prove di tossicità cronica per stabilire gli effetti delle esposizioni singole o multiple o del contatto a dispositivi medici, materiali e/o ai loro estratti per un periodo maggiore della durata di vita totale dell'animale di prova (per esempio fino a 6 mesi nei ratti).

Le prove effettuate devono essere appropriate per il metodo e la durata dell'esposizione o del contatto (vedere ISO 10993-11).

Se fattibile, i protocolli di prova della tossicità sistemica cronica possono essere ampliati per includere i protocolli di prova dell'impianto al fine di valutare gli effetti sistemici e locali cronici.

6.2.2.11

Carcinogenicità

Nel caso in cui non vi siano informazioni da altre fonti, devono essere previste prove sulla potenziale carcinogenicità del materiale/dispositivo. Tuttavia, è raro che le prove di carcinogenicità siano considerate appropriate per i dispositivi medici (vedere ISO 10993-3). Le prove di carcinogenicità devono essere utilizzate per stabilire gli effetti del potenziale oncogeno dei dispositivi medici, dei materiali e/o dei loro estratti derivante da esposizioni singole o multiple o da contatti per un periodo equivalente alla maggior parte della durata di vita totale dell'animale di prova. Le prove di carcinogenicità dovrebbero essere appropriate per il metodo e la durata dell'esposizione o del contatto; gli studi della durata di vita totale o dei modelli transgenici possono essere appropriati. Queste prove possono essere progettate per esaminare sia la tossicità cronica sia la oncogenicità in un unico studio sperimentale.

6.2.2.12

Reproductive and developmental toxicity

Reproductive and developmental toxicity tests shall be used to evaluate the potential effects of medical devices, materials and/or their extracts on reproductive function, embryonic development (teratogenicity), and prenatal and early postnatal development. Reproductive/developmental toxicity tests or bio-assays shall only be conducted when the device has potential impact on the reproductive potential of the subject. In addition, such tests should be considered for devices/materials used during pregnancy. The application site of the device is the primary criterion when considering carrying out the tests. Reproductive and developmental toxicity tests are described in ISO 10993-3.

6.2.2.13

Biodegradation

Biodegradation tests shall be considered if

- a) the device is designed to be biodegradable
- or
- b) the device is intended to be implanted for longer than 30 d
- or
- c) an informed consideration of the material(s) system indicates that toxic substances might be released during body contact.

Parameters that affect the rate of degradation shall be described and documented.

The mechanisms of biodegradation should be described. These mechanisms should be simulated *in vitro* to determine the rates of degradation and release of potentially toxic chemicals to estimate the exposure. *In vivo* tests may be required to assess biodegradation of a material.

Biodegradation tests might not be necessary if the probable products of degradation are in the predicted quantities, and produced at a rate similar to those that have a history of safe clinical use; and/or if particulate, they are present in a physical state, i.e. size distribution and shape, similar to those with a history of safe clinical use or sufficient degradation data relevant to the substances and degradation products in the intended use already exists.

A general framework for biodegradation tests is given in ISO 10993-9.

Specific *in vitro* biodegradation tests for polymers, ceramics and metals are described in ISO 10993-13, ISO 10993-14 and ISO 10993-15 respectively.

6.2.2.14

Toxicokinetic studies

The purpose of conducting toxicokinetic studies is to evaluate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of a chemical that is known to be toxic or whose toxicity is unknown. These studies will also serve to determine the delivered dose to the target organ(s) in order to assess any health hazards using the physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling. The extrapolation of test results across gender, age, species and doses/exposure may be possible, but requires critical expert judgement to be exercised and explained.

The need for *in vivo* toxicokinetic studies, to determine the processes of absorption, distribution, metabolism and elimination of leachables and degradation products of medical devices, materials and/or their extracts (see 6.2.2.13 and ISO 10993-16), shall be considered in the light of results from the *in vitro* biodegradation studies.

When deciding whether or not to conduct toxicokinetic studies as part of the biological evaluation of a medical device, the final product and its chemical constituents, including potential and designed degradation products and leachables in combination with the intended use of the device, shall all be taken into account (see 6.2.2.13).

6.2.2.12

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Le prove della tossicità riproduttiva e dello sviluppo devono essere utilizzate per stimare gli effetti potenziali dei dispositivi medici, dei materiali e/o dei loro estratti sulla funzione riproduttiva, sullo sviluppo embrionale (teratogenicità) e sullo sviluppo prenatale e postnatale. Le prove della tossicità riproduttiva/dello sviluppo o saggi biologici devono essere condotte solo quando il dispositivo ha un possibile impatto sul potenziale riproduttivo del soggetto. Inoltre, tali prove dovrebbero essere considerate per i dispositivi/materiali utilizzati in gravidanza. Il sito di applicazione del dispositivo è il criterio principale nel caso in cui si consideri di effettuare tali prove. Le prove di tossicità riproduttiva e dello sviluppo sono descritte nella ISO 10993-3.

6.2.2.13

Biodegradazione

Le prove di biodegradazione devono essere considerate nel caso in cui:

- a) il dispositivo sia destinato ad essere biodegradabile
oppure
- b) il dispositivo sia destinato ad essere impiantato per più di 30 giorni
oppure
- c) una considerazione informata del sistema del/i materiale/i indica che durante il contatto con il corpo potrebbero essere rilasciate sostanze tossiche.

I parametri che interessano la velocità di degradazione devono essere descritti e documentati.

I meccanismi di biodegradazione dovrebbero essere descritti. Tali meccanismi dovrebbero essere simulati *in vitro* al fine di determinare le velocità di degradazione e il rilascio di sostanze chimiche potenzialmente tossiche per stimare l'esposizione. Devono essere richieste prove *in vivo* per valutare la biodegradazione di un materiale.

Le prove di biodegradazione potrebbero non essere necessarie qualora i probabili prodotti di degradazione siano nei quantitativi previsti e prodotti ad una velocità simile a quelli che hanno una tradizione di sicurezza di impiego clinico; e/o se presenti sottoforma fisica, in particelle, per esempio per la distribuzione delle dimensioni e forma, simile a quella dei prodotti con una tradizione di sicurezza di impiego clinico o se esistono dati pertinenti sufficienti sulla degradazione relativi alle sostanze e ai prodotti di degradazione nell'utilizzo previsto.

Una guida generale sulle prove di biodegradazione è contenuta nella ISO 10993-9.

Prove specifiche di biodegradazione *in vitro* per polimeri, ceramiche e metalli, sono descritte rispettivamente nelle ISO 10993-13, ISO 10993-14 e ISO 10993-15.

6.2.2.14

Studi di tossicocinetica

Lo scopo di condurre studi di tossicocinetica è quello di valutare assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME) di una sostanza chimica la cui tossicità sia nota o meno. Tali studi serviranno inoltre a determinare la dose erogata all'organo (o agli organi) bersaglio, al fine di valutare eventuali pericoli per la salute utilizzando la modellazione farmacocinetica su base fisiologica (PBPK). Può essere possibile l'estrapolazione dei risultati delle prove attraverso sesso, età, specie e dosi/esposizione, ma essa richiede che sia esercitato e spiegato il giudizio critico di esperti.

Alla luce dei risultati degli studi di biodegradazione *in vitro*, deve essere considerata la necessità di studi di tossicocinetica *in vivo* per determinare i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione degli agenti liscivianti e dei prodotti di degradazione di dispositivi medici, materiali e/o dei loro estratti (vedere punto 6.2.2.13 e ISO 10993-16).

Al momento di decidere se condurre o meno gli studi di tossicocinetica in quanto parte della valutazione biologica del dispositivo medico, devono essere tenuti in considerazione il prodotto finale e i suoi costituenti chimici, compresi i prodotti di degradazione potenziale e prevista e gli agenti rilasciabili insieme all'utilizzo previsto del dispositivo (vedere punto 6.2.2.13).

Where appropriate, theoretical degradation processes shall be investigated prior to toxicokinetic studies by means of *in vitro* experiments (e.g. tissue, homogenates or cells), not only for animal welfare reasons as given in ISO 10993-2, but also to determine probable rather than possible degradation products.

Toxicokinetic studies shall be considered if

- a) the device is designed to be bioresorbable
- or
- b) the device is a permanent contact implant, and biodegradation or significant corrosion is known or likely, and/or migration of leachables from the device occurs
- or
- c) substantial quantities of potentially toxic or reactive degradation products and leachables are likely or known to be released from a medical device into the body during clinical use.

Toxicokinetic studies are not required if the achieved or expected rates of release of degradation products and leachables from a particular device or material have been judged to provide safe levels of clinical exposure following reference to significant historical experience, or if sufficient toxicological data or toxicokinetic data relevant to the degradation products and leachables already exist.

The release of leachables and degradation products from metals, alloys and ceramics is usually too low to justify toxicokinetic studies, unless the material is designed to biodegrade.

Toxicokinetic study design for degradation products and leachables is given in ISO 10993-16.

6.2.2.15

Immunotoxicology

ISO/TS 10993-20 provides an overview of immunotoxicology with particular reference to the potential immunotoxicity of medical devices. Immunotoxicity testing shall be considered based on the chemical nature of the materials of manufacture and data from sources that are suggestive of immunotoxicological effects or if the immunogenic potential of any of the chemicals is unknown.

7

INTERPRETATION OF BIOLOGICAL EVALUATION DATA AND OVERALL BIOLOGICAL SAFETY ASSESSMENT

Expert assessors who have the necessary knowledge and experience shall determine and document:

- a) the strategy and programme content for the biological evaluation of the medical device;
- b) the criteria for determining the acceptability of the material for the intended purpose, in line with the risk management plan;
- c) the adequacy of the material characterization;
- d) the rationale for selection and/or waiving of tests;
- e) the interpretation of existing data and results of testing;
- f) the need for any additional data to complete the biological evaluation;
- g) overall biological safety conclusions for the medical device.

Annex A gives the general evaluation tests that should be considered for each device and duration category.

Due to the diversity of medical devices, it is recognised that not all tests identified in a category will be necessary or practical for any given device. It is indispensable for testing that each device be considered on its own merits.

Quando applicabile, devono essere esaminati i processi teorici di degradazione prima degli studi di tossicocinetica mediante esperimenti *in vitro* (per esempio tessuti, omogenati o cellule), non solo per ragioni di benessere degli animali come illustrato nella ISO 10993-2, ma anche per determinare i prodotti di degradazione probabili piuttosto che quelli possibili.

Devono essere considerati studi di tossicocinetica nel caso in cui:

a) il dispositivo sia destinato ad essere biorassorbibile

oppure

b) il dispositivo sia un impianto a contatto permanente e sia nota o verosimile la biodegradazione o una corrosione consistente e/o si verifichi la migrazione di agenti rilasciabili dal dispositivo

oppure

c) durante l'impiego clinico di un dispositivo medico è verosimile o noto che da esso siano rilasciati quantitativi sostanziali di prodotti di degradazione potenzialmente tossici o reattivi e di agenti rilasciabili.

Gli studi di tossicocinetica non sono richiesti qualora sia ritenuto che le velocità di rilascio da un dispositivo specifico o da un materiale di prodotti di degradazione e di agenti rilasciabili ottenute o previste forniscano livelli di sicurezza dell'esposizione clinica in base a sperimentazioni storiche importanti, o nel caso in cui esistano dati tossicologici o di tossicocinetica sufficienti riguardo ai prodotti di degradazione e agli agenti rilasciabili.

Il rilascio di agenti rilasciabili e di prodotti di degradazione da metalli, leghe e ceramiche è generalmente insufficiente per giustificare studi di tossicocinetica, a meno che sia previsto che il materiale sia biodegradabile.

La pianificazione degli studi di tossicocinetica per i prodotti di degradazione e gli agenti rilasciabili è fornita nella ISO 10993-16.

6.2.2.15

Immunotossicologia

La ISO/TS 10993-20 fornisce una descrizione dell'immunotossicologia con particolare riferimento alla potenziale immunotossicità dei dispositivi medici. Devono essere considerate prove di immunotossicità basate sulla natura chimica dei materiali di produzione e sui dati di fonti indicative di effetti immunotossicologici o nel caso in cui non sia noto il potenziale immunogenico di una delle sostanze chimiche.

7

INTERPRETAZIONE DEI DATI DELLA VALUTAZIONE BIOLOGICA E DELLA VALUTAZIONE COMPLESSIVA SULLA SICUREZZA BIOLOGICA

Professionisti esperti con le conoscenze e l'esperienza necessarie devono determinare e documentare:

- a) la strategia e il contenuto del programma per la valutazione biologica del dispositivo medico;
- b) i criteri per stabilire l'accettabilità del materiale per lo scopo previsto, in linea con il programma di gestione del rischio;
- c) l'adeguatezza della caratterizzazione del materiale;
- d) il rationale per la selezione e/o la rinuncia alle prove;
- e) l'interpretazione dei dati esistenti e dei risultati delle prove;
- f) la necessità di eventuali dati aggiuntivi per completare la valutazione biologica;
- g) le conclusioni complessive sulla sicurezza biologica del dispositivo medico.

L'appendice A fornisce la valutazione generale delle prove che dovrebbero essere considerate per ogni dispositivo e la categoria di durata.

Data la diversità dei dispositivi medici, è riconosciuto che non tutte le prove identificate in una categoria sono necessarie o praticabili per ciascun dispositivo. Per le prove è indispensabile che ogni dispositivo sia considerato per le proprie qualità.

A BIOLOGICAL EVALUATION TESTS

Table A.1 is a framework for the development of an assessment programme and is not a checklist (see Clause 6). For particular medical devices, different sets of tests may be necessary, including either more or less testing than is indicated in the Table A.1. In addition to the framework set out in Table A.1, the following should be considered based on a risk assessment, which considers the specific nature and duration of exposure: chronic toxicity, carcinogenicity, biodegradation, toxicokinetics, immunotoxicity, reproductive/developmental toxicity or other organ-specific toxicities.

table A.1 **Evaluation tests for consideration**

Medical device categorization by			Biological effect							
Category	Contact	Contact duration (see 5.3) A - limited (≤ 24 h) B - prolonged (> 24 h to 30 d) C - permanent (> 30 d)	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or intracutaneous reactivity	Systemic toxicity (acute)	Subchronic toxicity (subacute toxicity)	Genotoxicity	Implantation	Haemocompatibility
Surface device	Skin	A	X ^{a)}	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X					
	Mucosal membrane	A	X	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X		X	X		
	Breached or compromised surface	A	X	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X		X	X		
External communicating device	Blood path, indirect	A	X	X	X	X				X
		B	X	X	X	X				X
		C	X	X		X	X	X		X
	Tissue/bone/dentin	A	X	X	X					
		B	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	
	Circulating blood	A	X	X	X	X				X
		B	X	X	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X	X	X
Implant device	Tissue/bone	A	X	X	X					
		B	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	
	Blood	A	X	X	X	X	X		X	X
		B	X	X	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X	X	X

a) The crosses indicate data endpoints that can be necessary for a biological safety evaluation, based on a risk analysis. Where existing data are adequate, additional testing is not required.

APPENDICE A PROVE SULLA VALUTAZIONE BIOLOGICA (informativa)

Il prospetto A è uno schema di riferimento per lo sviluppo di un programma di valutazione e non costituisce una lista di controllo (vedere il punto 6). Per dispositivi medici particolari, possono rendersi necessarie diverse serie di prove, che potrebbero essere più o meno di quelle indicate nel prospetto A.1. In aggiunta allo schema di riferimento fornito nel prospetto A.1, si dovrebbe considerare quanto segue in base ad una valutazione del rischio, che tenga in considerazione la natura e la durata dell'esposizione specifiche: tossicità cronica, carcinogenicità, biodegradazione, tossicocinetica, immunotossicità, tossicità riproduttiva/dello sviluppo o altre tossicità specifiche di certi organi.

prospetto A.1 **Prove di valutazione da considerare**

Categorizzazione del dispositivo medico in funzione di			Effetto biologico							
Categoria	Contatto	Durata del contatto (vedere punto 5.3) A - limitata (≤24 ore) B - prolungata (da 24 ore a 30 giorni) C - permanente (>30 giorni)	Citotossicità	Sensibilizzazione	Irritazione o reattività intracutanea	Tossicità sistemica (acuta)	Tossicità subcronica (tossicità subacuta)	Genotossicità	Impianto	Emocompatibilità
Dispositivo a contatto con la superficie	Cute	A	X ^{a)}	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X					
	Membrana mucosa	A	X	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X		X	X		
	Superficie lesa o compromessa	A	X	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X		X	X		
Dispositivo comunicante con l'esterno	Circolo ematico, indiretto	A	X	X	X	X				X
		B	X	X	X	X				X
		C	X	X		X	X	X		X
	Tessuto/ossa/dentina	A	X	X	X					
		B	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	
	Circolazione sanguigna	A	X	X	X	X				X
		B	X	X	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispositivo impiantabile	Tessuto/ossa	A	X	X	X					
		B	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	
	Sangue	A	X	X	X	X	X		X	X
		B	X	X	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X	X	X

a) Le X indicano i punti finali dei dati che possono essere necessari per una valutazione della sicurezza biologica, basata su un'analisi del rischio. Laddove i dati esistenti siano adeguati, non sono richieste prove ulteriori.

B.1 General

This annex describes a continuous process by which a manufacturer can identify the biological hazards associated with medical devices, estimate and evaluate the risks, control these risks, and monitor the effectiveness of the control.

B.2 Risk management process

B.2.1 General

Table A.1 should be used in the performance of a biological risk assessment to identify areas of concern to be addressed by literature review, clinical experience and testing. The risks posed by the identified biological hazards should be evaluated. The evaluation of the biological safety of a medical device should be a strategy planned on a case-by-case basis to identify the hazards and better estimate the risks of known hazards. Testing strategy should include a rationale for the selection and/or the waiving of tests. The rationale should be a clear, concise, logical and scientifically reasoned plan for evaluating biological safety that demonstrates that all biological hazards have been considered and relevant risks assessed and controlled.

Based on the risk management process described in ISO 14971, the biological evaluation of medical devices and their materials comprises the following elements.

B.2.2 Risk analysis

B.2.2.1 Intended use/device characteristics

- a) Define each material/device and its use, and its reasonably foreseeable misuse.
- b) Physically and chemically characterize each material/device.

B.2.2.2 Biological hazard identification

- a) Identify hazards in the materials, additives, processing aids, and other potential leachables.
- b) Characterization of chemically-mediated hazards:
 - toxicology data on component materials;
 - dose-response relationship;
 - nature of toxicity.
- c) Characterization of non-chemically-mediated hazards.

B.2.2.3 Exposure assessment

- a) Rate and pattern of leachable substance release.
- b) Physical form.
- c) Estimate patient exposure (total or clinically available amounts).

B.2.2.4 Risk estimation

- a) Information on prior use of materials, additives, processing aids and other potential leachables.
- b) Data from biological evaluation.
- c) Data from clinical tests and clinical experience.
- d) Risk estimate from hazard identification and exposure assessment.

B.2.2.5 Risk evaluation

- a) Evaluate the estimated risk against the acceptability criteria (predetermined in risk management plan).
- b) Determine if risk control is necessary.

B.1 Generalità

La presente appendice descrive una procedura continua mediante la quale un fabbricante può identificare i pericoli biologici associati ai dispositivi medici, stimare e valutare i rischi, controllare tali rischi e monitorare l'efficacia del controllo.

B.2 Processo di gestione del rischio

B.2.1 Generalità

Nell'eseguire una valutazione del rischio biologico, il prospetto A.1 dovrebbe essere utilizzato per identificare quelle aree di interesse da esaminare con attenzione alla luce della letteratura disponibile, dell'esperienza clinica e delle prove. I rischi costituiti dai pericoli biologici identificati dovrebbero essere valutati. La valutazione della sicurezza biologica di un dispositivo medico dovrebbe essere una strategia pianificata di volta in volta per identificare i pericoli e per stimare meglio i rischi dei pericoli noti. La strategia delle prove dovrebbe includere il rationale per la selezione e/o la rinuncia alle prove. Il rationale dovrebbe essere un programma chiaro, conciso, logico e scientificamente valido atto a valutare la sicurezza biologica e in grado di dimostrare che tutti i rischi biologici sono stati adeguatamente considerati e i rischi significativi misurati e controllati. In base al processo di gestione del rischio descritto nella ISO 14971, la valutazione biologica dei dispositivi medici e dei loro materiali comprende gli elementi seguenti.

B.2.2 Analisi dei rischi

B.2.2.1 Utilizzo previsto/caratteristiche del dispositivo

- a) Definire ciascun materiale/dispositivo, il suo utilizzo e l'utilizzo improprio che si può ragionevolmente prevedere.
- b) Caratterizzare ciascun materiale/dispositivo dal punto di vista fisico e chimico.

B.2.2.2 Identificazione dei pericoli biologici

- a) Identificare i pericoli di materiali, additivi, coadiuvanti di lavorazione ed altri potenziali agenti rilasciabili.
- b) Caratterizzazione dei pericoli indotti dal punto di vista chimico:
 - dati tossicologici sui materiali dei componenti;
 - rapporto dose-risposta;
 - natura della tossicità.
- c) Caratterizzazione dei pericoli non indotti dal punto di vista chimico.

B.2.2.3 Valutazione dell'esposizione

- a) Velocità e modello di rilascio degli agenti rilasciabili.
- b) Proprietà fisiche
- c) Stima dell'esposizione del paziente (i quantitativi disponibili totali o clinici).

B.2.2.4 Stima del rischio

- a) Informazioni sull'impiego preliminare di materiali, additivi, coadiuvanti di lavorazione ed altri potenziali agenti rilasciabili.
- b) Dati della valutazione biologica.
- c) Dati delle prove cliniche e dell'esperienza clinica.
- d) Stima dei rischi mediante l'identificazione dei rischi e la valutazione dell'esposizione.

B.2.2.5 Valutazione del rischio

- a) Valutare il rischio stimato rispetto ai criteri per l'accettabilità (predeterminati nel programma di gestione del rischio).
- b) Determinare se è necessario un controllo del rischio.

B.2.2.6**Risk control**

- a) Risk reduction.
- b) Option analysis including feasibility.
- c) Implementation of risk control measures.
- d) Residual risk evaluation and communication.
- e) Benefit assessment.
- f) Risk/benefit analysis.
- g) Other generated hazards – generated by the control measures.
- h) Completeness of the risk control.

B.2.3**Overall residual risk/benefit evaluation**

- a) Evaluate the overall residual risk against the acceptability criteria (predetermined in the risk management plan).
- b) Overall risk acceptance.
- c) Overall benefit evaluation.
- d) Overall risk/benefit analysis.

B.2.4**Biological evaluation report**

- a) Document results in a report.

B.2.5**Post-production information**

- a) Document post-production experience.
- b) Review of risk management experience.

B.3**Testing and test reports**

Following the logic of ISO 14971, if the evaluation of the biological risk concludes from existing data that the identified risks are acceptable, no further testing is needed. Otherwise, additional information should be obtained.

Testing should only be undertaken if the additional tests are judged likely to assist in reaching a conclusion, i.e. the rationale for testing should be based on an analysis of the relevant risks from the existing data.

Test reports should include descriptive evidence, an assessment of the findings, and a qualitative assessment of their acceptability.

A full discussion of the factors leading to the conclusion, with succinct and accurate rationales for each judgement, and explanations for any uncertainties underlying each decision is essential and should be provided.

B.4**Biological evaluation report**

Expert assessors should determine if the available information is sufficient to meet the purpose of the evaluation of biological safety and if so, document how the conclusion on safety was reached.

The biological evaluation report should:

- contain a summary of the results of the overall evaluation;
- confirm that the risk analysis and risk control have been completed.

The risk management report should be approved by the personnel assigned this responsibility and authority.

B.5**Conclusion**

The use of the ISO 10993 series of tests, as part of the appropriate risk management process, offers scientific validity to the process of biological response evaluation, makes proper provisions for the ethical use of animals, and offers greater reassurance to the public regarding the biological safety of medical devices.

B.2.2.6**Controllo del rischio**

- a) Riduzione del rischio.
- b) Analisi delle opzioni di fattibilità.
- c) Implementazione delle misure di controllo del rischio.
- d) Valutazione del rischio residuo e comunicazione.
- e) Valutazione dei benefici.
- f) Analisi rischi/benefici.
- g) Altri pericoli generati dalle misure di controllo.
- h) Completezza del controllo del rischio.

B.2.3**Valutazione del rischio/beneficio residuo complessivo**

- a) Valutare il rischio residuo complessivo rispetto ai criteri per l'accettabilità (predeterminati nel programma di gestione del rischio).
- b) Accettazione complessiva del rischio.
- c) Valutazione complessiva del beneficio.
- d) Analisi complessiva rischi/benefici.

B.2.4**Rapporto sulla valutazione biologica**

- a) Documentare i risultati in un rapporto.

B.2.5**Informazioni post-produzione**

- a) Documentare la sperimentazione post-produzione.
- b) Riesaminare l'esperienza di gestione del rischio.

B.3**Prove e relativi rapporti**

Secondo la logica della ISO 14971, non sono necessarie ulteriori prove se la valutazione del rischio biologico arriva alla conclusione che, in base ai dati esistenti, i rischi identificati sono accettabili. Altrimenti, dovrebbero essere ottenute ulteriori informazioni.

Le prove dovrebbero essere intraprese solo qualora si ritenga che prove aggiuntive siano utili nel raggiungimento di una conclusione, per esempio il rationale per le prove dovrebbe basarsi su un'analisi dei rischi pertinenti ricavati dai dati esistenti.

I rapporti dovrebbero includere le evidenze descrittive, una valutazione dei risultati e una valutazione qualitativa della loro accettabilità.

Una discussione completa dei fattori che portano alla conclusione, con razionali sintetici ed accurati per ogni giudizio e spiegazioni delle eventuali incertezze sottolievate in ogni decisione, è essenziale e dovrebbe essere fornita.

B.4**Rapporto sulla valutazione biologica**

Professionisti esperti dovrebbero determinare se le informazioni disponibili sono sufficienti per soddisfare lo scopo della valutazione della sicurezza biologica e, in questo caso, documentare come è stata raggiunta la conclusione sulla sicurezza.

Il rapporto sulla valutazione biologica dovrebbe:

- contenere un riepilogo dei risultati della valutazione complessiva;
- confermare che sono stati completati l'analisi e il controllo dei rischi.

Il rapporto sulla gestione del rischio dovrebbe essere approvato dal personale preposto a questa responsabilità e autorità.

B.5**Conclusione**

L'utilizzo della serie di prove ISO 10993 in quanto parte del processo di gestione del rischio, offre una validità scientifica al processo della valutazione della risposta biologica, rende adeguate le disposizioni per l'impiego etico di animali ed offre una rassicurazione al pubblico riguardante la sicurezza biologica dei dispositivi medici.

C.1 Introduction

A review and evaluation of the literature is essential for justification and planning of any biological evaluation of a material or a medical device. The aim of such a review is to determine scientific background for the biological evaluation. It also provides essential information for assessing risks/benefits and achieving the ethical conduct of the planned evaluation as required by ISO 10993-2.

Note Such a literature review can be helpful to assess whether the relevant data available in the literature are sufficient to demonstrate biological safety of the device in question without the need to generate further data from actual testing or to conclude that the available data are not sufficient.

Performing a literature review is a scientific activity that should be done with rigour and objectivity, and should allow verification by third parties.

C.2 Methodology

C.2.1 General

Prior to performing the literature review, a plan should be established for the identification, selection, collation and review of all available studies/data. This plan should be documented and preferably based on recognised practice for systematic review of the scientific literature.

C.2.2 Objective(s)

The objective(s) of the literature review should be clearly defined. The types of study that are relevant to these objectives should be specified, taking into account any already well-established knowledge of the material or device.

C.2.3 Selection criteria for documents

The criteria for selecting or excluding data should be defined with an appropriate rationale. Published data should be taken from recognised scientific publications. All available unpublished relevant data should also be taken into account in order to avoid publication bias. All data should be referenced.

The literature review should state the sources of literature and data, and the extent of the searches of databases or other compilations of information.

C.2.4 Assessment of documents

A literature review should clearly assess the quality of the documents and the extent to which the literature relates to the specific characteristics and features of the material or device under consideration, taking into account the intended use of the device.

The following should be considered:

- a) similarity of the device in the selected documents to the device under consideration based on technology, critical performance, design and principles of operation, so that the applicability of the literature can be assessed;
- b) the relevance of the particular experimental animals used in the selected studies for the biological evaluation of the device under consideration;
- c) conditions of use of the material or device in the selected documents and the intended use of the device in question.

C.1 **Introduzione**

L'analisi e la valutazione della letteratura sono essenziali per giustificare e pianificare qualsiasi valutazione biologica di un materiale o di un dispositivo medico. Lo scopo di tale analisi è quello di determinare le premesse scientifiche per la valutazione biologica. Fornisce inoltre informazioni essenziali per l'accertamento dei rischi/benefici e per conseguire una conduzione etica della valutazione pianificata, come richiesto dalla ISO 10993-2.

Nota Tale analisi della letteratura può inoltre contribuire a valutare se i dati clinici pertinenti disponibili in letteratura siano sufficienti a dimostrare la sicurezza biologica del dispositivo in questione senza necessità di produrre ulteriori dati da una prova effettiva o di concludere che i dati disponibili non sono sufficienti.

L'esecuzione di un'analisi della letteratura è un'attività scientifica che dovrebbe essere effettuata con rigore e obiettività e dovrebbe consentire la verifica di terze parti.

C.2 **Metodologia**

C.2.1 **Generalità**

Prima di eseguire l'analisi della letteratura, si dovrebbe determinare un piano per l'identificazione, la selezione, la raccolta e la revisione di tutti gli studi/dati disponibili. Tale piano dovrebbe essere documentato e preferibilmente basato su una prassi riconosciuta per l'analisi sistematica della letteratura scientifica.

C.2.2 **Obiettivo(i)**

L'obiettivo(gli obiettivi) dell'analisi della letteratura dovrebbe(dovrebbero) essere definito(i) con chiarezza. Dovrebbero essere specificati i tipi di studio significativi per tale(i) obiettivo(i), tenendo conto di qualsiasi conoscenza già riconosciuta del materiale o del dispositivo.

C.2.3 **Criteri di selezione dei documenti**

I criteri di selezione o esclusione dei dati dovrebbero essere definiti con un rationale appropriato. I dati pubblicati dovrebbero essere ricavati da pubblicazioni scientifiche riconosciute. Si dovrebbero tenere in considerazione anche tutti i dati pertinenti disponibili non pubblicati per evitare errori. Tutti i dati dovrebbero essere corredati da bibliografia.

L'analisi della letteratura dovrebbe indicare le fonti di letteratura e i dati, e l'estensione delle ricerche nelle banche dati o altre compilazioni di informazione.

C.2.4 **Valutazione dei documenti**

Un'analisi della letteratura dovrebbe valutare con chiarezza la qualità dei documenti e la misura in cui la letteratura si correla alle caratteristiche e funzioni specifiche del materiale o del dispositivo considerato, tenendo conto dell'utilizzo previsto del dispositivo.

Dovrebbero essere considerati gli elementi seguenti:

- a) le analogie del dispositivo citato nei documenti selezionati con il dispositivo considerato, sulla base di tecnologia, prestazioni essenziali, progettazione e principi di funzionamento, in modo che possa essere valutata l'applicabilità della letteratura;
- b) l'importanza degli animali da esperimento utilizzati negli studi selezionati per la valutazione biologica complessiva del dispositivo considerato;
- c) le condizioni di utilizzo del materiale o del dispositivo nei documenti selezionati e l'utilizzo previsto del dispositivo in questione.

C.2.5

Critical evaluation of the literature

The literature review should make an assessment of the significance and weight of studies of different designs and between published and unpublished data. If unpublished data are being included in the assessment, the literature review will need to identify the significance that is attached to these.

Factors include:

- whether the author's conclusions are substantiated by the available data;
- whether the literature reflects the current medical practice and state of the art technologies;
- whether references are taken from recognised scientific publications and whether or not they have been reported in peer reviewed journals;
- the extent to which the published literature is the outcome of a study/studies that have followed scientific principles.

The literature review should contain a critical evaluation of the literature. After documents are obtained and assessed, the selection criteria that are applied and the exclusion of any documents from this critical evaluation should be justified. A review is then completed as it relates to the device in question and its intended use, and a structured report of the review should be written, consisting of:

- a) a short description of the material or device including its intended use;
- b) an analysis of all the selected literature and data, both favourable and unfavourable;
- c) a critical evaluation of the hazards, associated risks and appropriate safety measures;
- d) a description of the methods of weighting the different papers; particular attention should be given to circumstances where there are repeated publications by the same authors, in order to avoid over-weighting multiple publications of the same tests;
- e) a list of publications appropriately cross-referenced in the evaluation;
- f) a conclusion with a justification, including an assessment of any probable benefit to health from the use of the device as intended by the manufacturer, against probable risks of injury or illness from such use, taking account of the "state of the art"; the conclusions should make it clear how the objectives of the literature review have been met and identify any gaps in the evidence necessary to cover all relevant aspects of safety and performance (if actual testing is considered necessary, the conclusion should also give details on the relevant objectives and design of such testing, based on results of the literature review);
- g) the signature(s) of the reviewer(s) and date.

Valutazione critica della letteratura

L'analisi della letteratura dovrebbe effettuare una valutazione della significatività e del peso degli studi dei diversi progetti e dei dati pubblicati e non pubblicati. Se nella valutazione sono inclusi dati non pubblicati, è necessario che l'analisi della letteratura identifichi la significatività ad essi correlata.

Tali fattori includono:

- se le conclusioni dell'autore sono supportate dai dati disponibili;
- se la letteratura riflette la pratica medica corrente e lo stato dell'arte delle tecnologie;
- se la bibliografia è presa da pubblicazioni scientifiche riconosciute e se sia stata riportata o meno in riviste scientifiche sottoposte a revisione;
- la misura in cui la letteratura pubblicata è l'esito di uno o più studi che hanno seguito principi scientifici.

L'analisi della letteratura dovrebbe contenere una valutazione critica della letteratura. Dopo aver ottenuto e valutato i documenti, dovrebbero essere giustificati i criteri di selezione applicati e l'esclusione di qualsiasi documento da tale valutazione critica. L'analisi è quindi completata per quanto attiene il dispositivo in questione e il suo utilizzo previsto e dovrebbe essere redatto un rapporto strutturato dell'analisi che comprenda:

- a) una descrizione sintetica del materiale o del dispositivo comprendente il suo utilizzo previsto;
- b) un'analisi di tutta la letteratura e dei dati selezionati, sia favorevoli sia sfavorevoli;
- c) una valutazione critica dei pericoli, dei rischi associati e delle misure di sicurezza appropriate;
- d) una descrizione dei metodi di valutazione/ponderazione dei differenti documenti; particolare attenzione dovrebbe essere dedicata alle circostanze in cui vi sono ripetute pubblicazioni sullo stesso gruppo di pazienti da parte dello stesso autore, al fine di evitare l'eccessiva ponderazione di più pubblicazioni degli stessi soggetti di prova;
- e) un elenco delle pubblicazioni idoneamente referenziate nella valutazione;
- f) una conclusione giustificata che includa una valutazione di ogni probabile beneficio per la salute derivante dall'utilizzo del dispositivo come previsto dal fabbricante, contro probabili rischi di lesione o malattia derivanti dal suo utilizzo, tenendo conto dello "stato dell'arte"; le conclusioni dovrebbero rendere chiaro come gli obiettivi dell'analisi della letteratura siano stati rispettati e identificare qualsiasi mancanza di prova necessaria a coprire tutti gli aspetti rilevanti di sicurezza e prestazione (se le prove effettive sono considerate necessarie, la conclusione dovrebbe inoltre fornire dettagli su obiettivi rilevanti e sulla progettazione di tali prove, basandosi sui risultati dell'analisi della letteratura).
- g) la(e) firma(e) del(i) revisore(i) e la data.

This International Standard has been prepared under a mandate given to CEN by the European Commission and the European Free Trade Association to provide a means of conforming to Essential Requirements of the New Approach Directive 93/42/EEC on Medical devices.

Once this International Standard is cited in the Official Journal of the European Union under that Directive and has been implemented as a national standard in at least one Member State, compliance with the clauses of this International Standard given in Table ZA.1 confers, within the limits of the scope of this International Standard, a presumption of conformity with the corresponding Essential Requirements of that Directive and associated EFTA regulations.

table ZA.1

Correspondence between this International Standard and Directive 93/42/EEC on Medical devices

Clause(s)/subclause(s) of this International Standard	Essential Requirements (ERs) of Directive 93/42/EEC on Medical devices	Qualifying remarks/notes
4, 5, 6, 7	Annex I: 7.1, 7.2 and 7.5	

WARNING - Other requirements and other EU Directives may be applicable to the product(s) falling within the scope of this International Standard.

La presente norma europea è stata elaborata nell'ambito di un mandato conferito al CEN dalla Commissione Europea e dall'Associazione Europea di Libero Scambio per fornire un mezzo per soddisfare i requisiti essenziali della Direttiva del Nuovo Approccio 93/42/CEE concernente i dispositivi medici.

Una volta che la presente norma è stata citata nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea come rientrante in quella Direttiva e che è stata adottata come norma nazionale in almeno uno Stato membro, la conformità ai punti della presente norma elencati nel prospetto ZA.1 conferisce, entro i limiti dello scopo e campo di applicazione della presente norma, una presunzione di conformità con i corrispondenti requisiti essenziali di quella Direttiva e regolamenti EFTA associati.

prospetto ZA.1

Corrispondenza tra la presente norma europea e la Direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici

Punti/sottopunti della presente norma internazionale	Requisiti essenziali (RE) della Direttiva 93/42/CEE sui dispositivi medici	Commenti/note
4, 5, 6, 7	Allegato I: 7.1, 7.2 e 7.5	

AVVERTENZA - Altri requisiti e altre Direttive UE possono essere applicabili al(ai) prodotto(i) che rientra(rientrano) nello scopo e campo di applicazione della presente norma.

ZB RELATIONSHIP BETWEEN THIS INTERNATIONAL STANDARD AND THE ESSENTIAL REQUIREMENTS OF EU DIRECTIVE 90/385/EEC ON ACTIVE IMPLANTABLE MEDICAL DEVICES

This International Standard has been prepared under a mandate given to CEN by the European Commission and the European Free Trade Association to provide a means of conforming to Essential Requirements of the New Approach Directive 90/385/EEC on Active Implantable Medical Devices.

Once this International Standard is cited in the Official Journal of the European Union under that Directive and has been implemented as a national standard in at least one Member State, compliance with the clauses of this International Standard given in Table ZB.1 confers, within the limits of the scope of this International Standard, a presumption of conformity with the corresponding Essential Requirements of that Directive and associated EFTA regulations.

table ZB.1

Correspondence between this European Standard and Directive 90/385/EEC on Active Implantable Medical Devices

Clause(s)/subclause(s) of this International Standard	Essential Requirements (ERs) of Directive 90/385/EEC on Active Implantable Medical Devices	Qualifying remarks/notes
4, 5, 6, 7	Annex I: Indents 1 and 2 of Clause 9 only	

WARNING - Other requirements and other EU Directives may be applicable to the product(s) falling within the scope of this International Standard.

RAPPORTO FRA LA PRESENTE NORMA EUROPEA E I REQUISITI ESSENZIALI DELLA DIRETTIVA UE 90/385/CEE CONCERNENTE I DISPOSITIVI MEDICI IMPIANTABILI ATTIVI

La presente norma europea è stata elaborata nell'ambito di un mandato conferito al CEN dalla Commissione Europea e dall'Associazione Europea di Libero Scambio per fornire un mezzo per soddisfare i requisiti essenziali della Direttiva del Nuovo Approccio 90/385/CEE concernente i dispositivi medici impiantabili attivi.

Una volta che la presente norma è stata citata nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea come rientrante in quella Direttiva e che è stata adottata come norma nazionale in almeno uno Stato membro, la conformità ai punti della presente norma elencati nel prospetto ZA.1 conferisce, entro i limiti dello scopo e campo di applicazione della presente norma, una presunzione di conformità con i corrispondenti requisiti essenziali di quella Direttiva e regolamenti EFTA associati.

prospetto ZB.1

Corrispondenza tra la presente norma europea e la Direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici

Punti/sottopunti della presente norma internazionale	Requisiti essenziali (RE) della Direttiva 93/42/CEE sui dispositivi medici	Commenti/note
4, 5, 6, 7	Allegato I: solo paragrafi rientrati 1 e 2 del punto 9	

AVVERTENZA - Altri requisiti e altre Direttive UE possono essere applicabili al(ai) prodotto(i) che rientra(rientrano) nello scopo e campo di applicazione della presente norma.

BIBLIOGRAPHY

- [1] ISO 7405 Dentistry - Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry
- [2] ISO 9000:2000 Quality management systems - Fundamentals and vocabulary
- [3] ISO 9001:2000 Quality management systems - Requirements
- [4] ISO 9004 Managing for the sustained success of an organization - A quality management approach
- [5] ISO 13485 Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes
- [6] ISO/IEC 17025 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- [7] Chemical Testing: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals - Section 4: Health Effects
- [8] Japan, Good Laboratory Practice for Preclinical Biological Tests of Medical devices; Ordinance of MHLW (03-23-2005)
- [9] USA, GLP reference in the Federal Register

BIBLIOGRAFIA

- [1] ISO 7405 Dentistry - Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry
- [2] ISO 9000:2000 Quality management systems - Fundamentals and vocabulary
- [3] ISO 9001:2000 Quality management systems - Requirements
- [4] ISO 9004 Managing for the sustained success of an organization - A quality management approach
- [5] ISO 13485 Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes
- [6] ISO/IEC 17025 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- [7] Chemical Testing: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals - Section 4: Health Effects
- [8] Japan, Good Laboratory Practice for Preclinical Biological Tests of Medical devices; Ordinance of MHLW (03-23-2005)
- [9] USA, GLP reference in the Federal Register

