



Prot. N. AOO-ISS- 13/04/2022 - 0014599
Risposta alla pec del 11/04/2022

Alla c.a.
Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del
Servizio Farmaceutico
Direttore Generale
Ministero della Salute

dgfdm@postacert.sanita.it

**OGGETTO: richiesta parere tecnico rischio tossicologico dispositivi medici Philips
Respironics**

In riferimento alla richiesta di parere tecnico Prot. 0025591- 11/04/2022-DGMF-MDS_P, si fa presente quanto segue.

I **test di biocompatibilità** svolti in conformità alle norme tecniche della serie 10993-1 (citotossicità, irritazione, sensibilizzazione) hanno dato esito favorevole. Tuttavia, nei report visionati i campioni sono definiti solo come estratti e non si specificano le reali condizioni di degradazione della schiuma.

La norma tecnica della serie ISO 18562, utilizzata dal fabbricante **per la valutazione degli aspetti di biocompatibilità**, è considerata appropriata per la valutazione biologica dei dispositivi medici con parti o accessori che sono destinati a fornire cure respiratorie o fornire sostanze attraverso le vie respiratorie a un paziente. Le norme tecniche della serie ISO 10993, pur essendo appropriate per la valutazione biologica dei dispositivi medici, non lo sono altrettanto per la valutazione dei composti organici volatili (COV).

I risultati dei test effettuati dal fabbricante e riportati nella documentazione presentata sono ritenuti appropriati a mostrare che l'esposizione ai COV rientra nelle soglie previste e nelle specifiche previste nella ISO 18562.

Infine, la Philips Respironics ha aggiornato l'analisi dei rischi secondo la ISO 18562, eseguendo test su dispositivi incontaminati e dispositivi con schiuma esposta all'invecchiamento accelerato che hanno identificato i COV che vengono emessi dal dispositivo. Le analisi svolte evidenziano che non vi è correlazione tra l'esposizione ai livelli rilevati di COV e i seguenti danni identificati nella versione 01: Tossicità: effetti genotossici, mutageni, cancerogeni, epatotossicità, nefrotossicità, neurotossicità.



PRESIDENZA

Per quanto i risultati dei test di biocompatibilità abbiano dato esito favorevole, particolare attenzione deve essere posta alla pulizia e all'usura della strumentazione che dovrebbe essere presa in considerazione dal fabbricante (ad esempio nelle avvertenze per l'uso). Come infatti è stato anche verificato, il rilascio di sostanze chimiche può avvenire durante le fasi iniziali del funzionamento dell'apparecchio, ma può continuare per tutta la vita utile dell'apparecchio stesso.

Per quanto concerne la **valutazione del rischio**, questa è stata condotta dalle Autorità tedesche relativamente alle sostanze rilasciate a seguito della degradazione della schiuma fonoassorbente in poliuretano su base poliestere (PE-PUR) presente in alcuni dispositivi della Ditta **Philips** utilizzati per il trattamento di pazienti affetti dalla Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS*) e da insufficienza respiratoria (*Respiratory Insufficiency*).

In particolare, la valutazione evidenzia la possibile esposizione a sostanze tossiche cancerogene e genotossiche ed è stata condotta sulla base di dettagliate informazioni fornite dalla Ditta produttrice alle Autorità tedesche, alcune delle quali non sono disponibili nella documentazione allegata alla richiesta di parere pervenuta dal Ministero della Salute.

Dalla documentazione pervenuta all'ISS risulta che in una iniziale valutazione (24.06.2021), le Autorità tedesche in uno scenario di utilizzo conservativo, nel quale si assume che la persona sia esposta per oltre 10 anni, hanno evidenziato un potenziale rischio a lungo termine associato al rilascio delle sostanze volatili organiche cancerogene e genotossiche. Per alcune di queste sostanze non è stato possibile escludere un rischio a lungo termine anche nel caso di uno scenario meno cautelativo ma più realistico (paziente esposto a soltanto il 25% della schiuma degradata). Tale conclusione verrebbe consolidata dalla preoccupazione relativa alle categorie di pazienti più sensibili quali i bambini.

Sulla base di quanto sopra riportato, le Autorità tedesche hanno richiesto alla Ditta produttrice ulteriori informazioni in merito alla somma dei composti cancerogeni presenti nella schiuma e una modellizzazione degli scenari per un'esposizione a lungo e breve termine.

I nuovi dati presentati dalla Philips hanno consentito alle Autorità tedesche di effettuare una valutazione del rischio per uno scenario di utilizzo a breve termine, conservativo ma realistico, nel quale si assume che nel corso di un anno la persona sia esposta all'intero contenuto dato dalla somma delle sostanze tossiche presenti nella schiuma, periodo di tempo entro il quale è prevista la sostituzione della schiuma stessa. Per questo scenario è stato calcolato un rischio incrementale inferiore a 1 caso su 100.000 persone esposte per il tempo di vita, livello di rischio che, pertanto, può essere considerato accettabile.

A tal proposito, in una prospettiva di sostituzione nel breve termine del dispositivo o delle schiume fonoassorbenti, le assunzioni delle Autorità tedesche, per una esposizione limitata a un anno, risultano realistiche. Diversamente, un incremento nel rischio cancerogeno è prevedibile solo a seguito di un'esposizione più prolungata nel tempo che preveda l'utilizzo per diversi anni di dispositivi con



PRESIDENZA

schiume in poliuretano su base poliestere che rilasciano sostanze tossiche cancerogene e genotossiche.

Per quanto attiene la definizione del livello di rischio accettabile per un'esposizione combinata a più sostanze cancerogene e genotossiche, l'ISS concorda con quanto stabilito dalle Autorità tedesche in quanto coerente con l'art.2(43) del D.lgs. n. 4/2008¹ che stabilisce quale criterio di accettabilità del rischio cancerogeno il valore di " 1×10^{-5} come valore di rischio incrementale accettabile cumulato per tutte le sostanze cancerogene".

In merito alla definizione della durata dell'esposizione si fa presente che tale parametro non risulta standardizzato nei protocolli terapeutici poiché viene definito e calibrato sul paziente in base alla gravità della patologia.

In conclusione, l'ISS concorda con la valutazione delle autorità tedesche che considerano il rischio accettabile nel caso di un'esposizione per un'utilizzo a breve termine, compatibile con la sostituzione entro l'anno. Diversamente non è possibile escludere potenziali rischi inaccettabili per la salute umana associati ad una esposizione per un'utilizzo dei dispositivi medici a lungo termine.

IL PRESIDENTE
Prof. Silvio Brusaferrò

Ref. R. Draisci/JG

¹ Decreto Legislativo 16 gennaio 2008, n. 4 Ulteriori disposizioni correttive ed integrative del decreto legislativo 3 aprile 2006, n. 152, recante norme in materia ambientale. GU n.24 del 29-1-2008 - Suppl. Ordinario n. 24



Prot. N. AOO-ISS- 06/05/2022 - 0017840

Risposta alla pec del 06/05/2022 – n. 0032535-06/05/2022-DGDMF-MDS-P

Alla c.a.
Direzione Generale dei Dispositivi Medici e
del Servizio Farmaceutico
Direttore Generale
Ministero della Salute

dgfdm@postacert.sanita.it

**OGGETTO: Richiesta di parere tecnico rischio tossicologico dispositivi medici
Philips Respironics - aggiornamenti**

In merito alla richiesta di parere relativa a nuova documentazione trasmessa a questo Istituto in data 6 maggio u.s. e sulla base di quanto rappresentato nel precedente parere tecnico (Prot. AOO-ISS-05/05/2022-0017613 Class: PRE 16:00), si fa presente quanto segue.

I nuovi documenti trasmessi a questo Istituto sono:

1. il Documento *Philips Respironics Summary of PE-PUR Testing Results and Conclusion Available to Date*” relativo a un aggiornamento dei risultati dei test effettuati da Philips Respironics sulla schiuma PE-PUR e
2. la *Notification 518 (b) – “PROPOSAL FOR FDA TO ISSUE AN ORDER FOR DEVICE REPAIR, REPLACEMENT, AND/OR REFUND - NOTICE OF OPPORTUNITY FOR A HEARING”* relativa alle valutazioni espresse dall’US Food and Drug Administration in merito alle azioni di sicurezza proposte da Philips Respironics.

Il documento elaborato dalla Ditta Philips (v. pto. #1), allegato alla richiesta di parere, riferisce in merito ai risultati raggiunti fino al 25 aprile 2022, dei test condotti su alcuni

dispositivi medici Philips Respironics, contenenti schiume fonoassorbenti PE-PUR, richiamati a causa del rilascio di composti organici volatili (COV) e di particolato (PM).

Secondo quanto dichiarato dalla Ditta i risultati preliminari dei test effettuati confermerebbero quanto già indicato nell'Avviso di Sicurezza pubblicato dalla Ditta produttrice sul loro sito (per l'Italia: <https://www.philips.it/healthcare/e/sleep/communications/src-update>).

Entrando nel merito del documento, i test sono stati effettuati su 5 tipi di dispositivo (sull'intero dispositivo e/o sulla sola schiuma fonoassorbente PE-PUR) appartenenti alle categorie: nuovo (dopo la produzione prima dell'uso da parte del paziente); in uso (dopo l'utilizzo da parte del paziente); invecchiato in laboratorio (*i.e.*, sottoposti a umidità e temperature elevate). Le attività di testing sono ancora in corso.

Tre tipologie di test sono stati effettuati e/o sono in corso:

- A. test per l'identificazione e quantificazione dei COV che possono essere inalati durante l'uso del dispositivo (norma tecnica della serie ISO 18562-3:2017);
- B. test per determinare la concentrazione di PM aerotrasportato in relazione al rischio di inalazione e all'individuazione di un valore soglia (norma tecnica della serie ISO 18562-2:2017);
- C. test fisici, chimici e biologici relativi ai rischi per i pazienti che entrano in contatto con la schiuma PE-PUR (norma tecnica della serie ISO 10993).

Per la valutazione dei COV, il test è stato effettuato sull'intero dispositivo ed è stato valutato il rischio associato al livello di esposizione determinato sulla base della concentrazione di COV. La valutazione si è basata su condizioni di esposizione relative a uno scenario di caso peggiore.

per l'analisi del PM, effettuata sull'intero dispositivo, il test ha consentito di quantificare il materiale rilasciato e di valutare se la concentrazione rivelata fosse inferiore ai limiti standard. Un limite del metodo è rappresentato dall'impossibilità di quantificare e valutare il PM con diametro maggiore di 10 µm.



I test fisici, chimici e biologici sono stati effettuati sulla sola schiuma fonoassorbente PE-PUR, e consentono di ottenere i dati per effettuare la valutazione del rischio tossicologico. Questi test includono l'identificazione delle sostanze rilasciate dalla schiuma PE-PUR che entrano in contatto con l'organismo (*i.e.*, caratterizzazione chimica), i test *in vitro* e i test *in vivo*. Attualmente alcuni test su schiuma PE-PUR nuova e invecchiata in laboratorio sono stati completati mentre altri sono in corso.

La Ditta Philips dichiara, inoltre, che verranno effettuati test (norma tecnica della serie ISO 10993) anche per caratterizzare il rischio associato alle sostanze chimiche estratte o liscivate dalla schiuma.

In conclusione, sulla base dei risultati allegati alla richiesta di parere, tra i campioni analizzati le sole schiume fonoassorbenti PE-PUR invecchiate in laboratorio non hanno superato i test di genotossicità *in vitro* (test di Ames) (norma tecnica della serie ISO 10993). Le implicazioni in termini di rischio per la salute del paziente dovranno essere ulteriormente studiate dalla Ditta dal momento che, in caso di positività al test di Ames, la norma ISO 10993 prescrive che debba essere effettuata un'ulteriore valutazione includendo l'identificazione dei potenziali fattori confondenti e una valutazione dei potenziali rischi per i pazienti nelle condizioni di uso previste per il dispositivo. A supporto di tale valutazione per la schiuma PE-PUR sono in corso studi per la caratterizzazione chimica e per stimare la quantità che potenzialmente può entrare in contatto con il paziente.

Nei test effettuati sono state individuate alcune limitazioni, per risolvere le quali la Ditta dichiara di aver avviato ulteriori studi che consentiranno la caratterizzazione chimica e l'identificazione del rischio per il PM prodotto dai dispositivi; la valutazione dei COV in un maggior numero di campioni; la definizione delle condizioni per l'invecchiamento accelerato più rispondenti ad una situazione reale. I risultati di tali studi saranno forniti al completamento dei test.

Inoltre, la Ditta ha allegato la richiesta dell'US Food and Drug Administration (v. pto. #2) per la presentazione di un piano volto alla riparazione, sostituzione, e/o rimborso del prezzo di acquisto dei dispositivi oggetto del ritiro, *i.e.*, fabbricati dopo novembre 2015. Secondo



PRESIDENZA

l'agenzia statunitense tale misura è sufficiente per assicurare l'eliminazione di un potenziale rischio di danno per la salute derivante dall'uso dei dispositivi oggetto di attenzione.

In conclusione, il documento di aggiornamento della Ditta Philips, allegato alla richiesta di parere (Prot. 0032535-06/05/2022-DGDMF-MDS-P), non modifica quanto valutato e riportato nel precedente parere di questo Istituto (Prot. AOO-ISS-05/05/2022-0017613 Class: PRE 16:00).

IL PRESIDENTE
Prof. Silvio Brusaferrò

Ref. Draisci/JG