


Printed copies are uncontrolled

	DIN EN ISO 10993-1	
ICS 11.100.20	<div>Entwurf</div>	Einsprüche bis 2024-08-21 Vorgesehen als Ersatz für DIN EN ISO 10993-1:2021-05
<p>Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 1: Anforderungen und allgemeine Grundsätze für die Beurteilung der biologischen Sicherheit im Rahmen eines Risikomanagementsystems (ISO/DIS 10993-1:2024); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 10993-1:2024</p> <p>Biological evaluation of medical devices – Part 1: Requirements and general principles for the evaluation of biological safety within a risk management process (ISO/DIS 10993-1:2024); German and English version prEN ISO 10993-1:2024</p> <p>Évaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 1: Exigences et principes généraux pour l'évaluation de la sécurité biologique dans le cadre d'un processus de gestion des risques (ISO/DIS 10993-1:2024); Version allemande et anglaise prEN ISO 10993-1:2024</p> <p>Anwendungswarnvermerk</p> <p>Dieser Entwurf mit Erscheinungsdatum 2024-06-21 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.</p> <p>Weil das beabsichtigte Dokument von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.</p> <p>Stellungnahmen werden erbeten</p> <ul style="list-style-type: none">– vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm- Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;– oder als Datei per E-Mail an nafuo@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm- Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;– oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO), Alexander-Wellendorff- Str. 2, 75172 Pforzheim. <p>Es wird gebeten, mit den Kommentaren zu diesem Entwurf jegliche relevanten Patentrechte, die bekannt sind, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.</p> <p>Gesamtumfang 119 Seiten</p> <p>DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)</p>		

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07

Nationales Vorwort

Das Dokument prEN ISO 10993-1:2024 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-07-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 7405	siehe	DIN EN ISO 7405
ISO 10993-2	siehe	DIN EN ISO 10993-2
ISO 10993-3	siehe	DIN EN ISO 10993-3
ISO 10993-4	siehe	DIN EN ISO 10993-4
ISO 10993-5	siehe	DIN EN ISO 10993-5
ISO 10993-6	siehe	DIN EN ISO 10993-6
ISO 10993-9	siehe	DIN EN ISO 10993-9
ISO 10993-10	siehe	DIN EN ISO 10993-10
ISO 10993-11	siehe	DIN EN ISO 10993-11
ISO 10993-12	siehe	DIN EN ISO 10993-12
ISO 10993-13	siehe	DIN EN ISO 10993-13
ISO 10993-14	siehe	DIN EN ISO 10993-14
ISO 10993-15	siehe	DIN EN ISO 10993-15
ISO 10993-16	siehe	DIN EN ISO 10993-16
ISO 10993-17	siehe	DIN EN ISO 10993-17
ISO 10993-18	siehe	DIN EN ISO 10993-18
ISO 10993-23	siehe	DIN EN ISO 10993-23
ISO 13485:2016	siehe	DIN EN ISO 13485:2021-12
ISO 14971:2019	siehe	DIN EN ISO 14971:2022-04
ISO 18562 (alle Teile)	siehe	DIN EN ISO 18562 (alle Teile)
ISO 22442 (alle Teile)	siehe	DIN EN ISO 22442 (alle Teile)

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 10993-1:2021-05 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) vollständige Umstrukturierung des Dokumentes und Änderung des Titels, um sich an den in der ISO 14971 beschriebenen Risikomanagementrahmen anzupassen;
- b) Hinzufügen detaillierterer Anleitungen und einer Klärung der Berechnung der Expositionsdauer;

- c) Hinzufügen einer detaillierteren Anleitung zur Charakterisierung des Produkts und zur Identifizierung biologischer Gefahren;
- d) Änderung der Identifizierung biologischer Wirkungen (früher als biologische Endpunkte bezeichnet);
- e) Änderung des Begriffes „extern kommunizierend“ durch eine Formulierung, die den spezifischen Gewebekontakt von Produktkomponenten widerspiegelt;
- f) Änderung des Begriffes „Auswirkungen nach der Implantation“ zu „lokale Auswirkungen nach Gewebekontakt“, da einige nicht implantierte Produkte auch diese Art von Bewertung benötigen;
- g) Überarbeitung des Anhang A, um einen Großteil des Inhalts in den normativen Text zu verschieben;
- h) Erstellung eines neuen Anhang B zur Erläuterung der Gründe für die in Tabelle 1 bis Tabelle 4 aufgeführten Änderungen der biologischen Auswirkungen;
- i) Erstellung eines neuen Anhang C mit Hinweisen auf mögliche Ansätze zur biologischen Risikoabschätzung;
- j) Norm redaktionell überarbeitet.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07**Nationaler Anhang NA**
(informativ)**Literaturhinweise**

DIN EN ISO 7405, *Zahnheilkunde — Beurteilung der Biokompatibilität von in der Zahnheilkunde verwendeten Medizinprodukten (ISO 7405)*

DIN EN ISO 10993-2, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 2: Tierschutzbestimmungen (ISO 10993-2)*

DIN EN ISO 10993-3, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 3: Prüfungen auf Gentoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität (ISO 10993-3)*

DIN EN ISO 10993-4, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut (ISO 10993-4)*

DIN EN ISO 10993-5, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 5: Prüfungen auf In-vitro-Zytotoxizität (ISO 10993-5)*

DIN EN ISO 10993-6, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 6: Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantationen (ISO 10993-6)*

DIN EN ISO 10993-9, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 9: Rahmen zur Identifizierung und Quantifizierung von möglichen Abbauprodukten (ISO 10993-9)*

DIN EN ISO 10993-10, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 10: Prüfungen auf Hautsensibilisierung (ISO 10993-10)*

DIN EN ISO 10993-11, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 11: Prüfungen auf systemische Toxizität (ISO 10993-11)*

DIN EN ISO 10993-12, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien (ISO 10993-12)*

DIN EN ISO 10993-13, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 13: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten in Medizinprodukten aus Polymeren (ISO 10993-13)*

DIN EN ISO 10993-14, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 14: Qualitativer und quantitativer Nachweis von keramischen Abbauprodukten (ISO 10993-14)*

DIN EN ISO 10993-15, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 15: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten aus Metallen und Legierungen (ISO 10993-15)*

DIN EN ISO 10993-16, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 16: Entwurf und Auslegung toxikokinetischer Untersuchungen hinsichtlich Abbauprodukten und herauslösbaren Substanzen (ISO 10993-16)*

DIN EN ISO 10993-17, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 17: Toxikologische Risikobewertung von Medizinproduktbestandteilen (ISO 10993-17)*

DIN EN ISO 10993-18, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen für Medizinprodukte im Rahmen eines Risikomanagementsystems (ISO 10993-18)*

DIN EN ISO 10993-23, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 23: Prüfungen auf Irritation (ISO 10993-23)*

DIN EN ISO 13485:2021-12, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke (ISO 13485:2016); Deutsche Fassung EN ISO 13485:2016 + AC:2018 + A11:2021*

DIN EN ISO 14971:2022-04, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2019); Deutsche Fassung EN ISO 14971:2019 + A11:2021*

DIN EN ISO 18562 (alle Teile), *Beurteilung der Biokompatibilität der Atemgaswege bei medizinischen Anwendungen (ISO 18562)*

DIN EN ISO 22442 (alle Teile), *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden (ISO 22442)*

– *Entwurf* –

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07

– Leerseite –

Juni 2024

prEN ISO 10993-1

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 1: Anforderungen und allgemeine Grundsätze für die Beurteilung der biologischen Sicherheit im Rahmen eines Risikomanagementsystems (ISO/DIS 10993-1:2024)

Biological evaluation of medical devices – Part 1: Requirements and general principles for the evaluation of biological safety within a risk management process (ISO/DIS 10993-1:2024)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 1: Exigences et principes généraux pour l'évaluation de la sécurité biologique dans le cadre d'un processus de gestion des risques (ISO/DIS 10993-1:2024)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	5
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745	6
Vorwort	11
Einleitung	13
1 Anwendungsbereich	15
2 Normative Verweisungen	16
3 Begriffe	17
4 Allgemeine Grundsätze	23
4.1 Biologische Beurteilung im Rahmen eines Risikomanagements nach ISO 14971	23
4.2 Lebenszyklus eines Medizinprodukts	25
4.3 Tierwohl	26
5 Prozess der biologischen Beurteilung	26
5.1 Überblick	26
5.2 Plan für die biologische Beurteilung	26
6 Analyse des biologischen Risikos	28
6.1 Allgemeiner Ansatz	28
6.2 Ermittlung von Merkmalen im Zusammenhang mit der biologischen Sicherheit	29
6.3 Ermittlung biologischer Gefährdungen, biologischer Gefährdungssituationen und möglicher biologischer Schäden	30
6.4 Kategorisierung von Medizinprodukten und Festlegung des Umfangs der Bewertung	31
6.4.1 Allgemeines	31
6.4.2 Kategorien der Expositionsdauer	32
6.4.3 Berechnung der Expositionsdauer für Medizinprodukte mit täglichem Gewebekontakt	32
6.4.4 Berechnung der Expositionsdauer für Medizinprodukte mit intermittierendem Gewebekontakt	33
6.4.5 Körperkontakt und zu berücksichtigende biologische Effekte	33
6.5 Zur Bewertung ermittelte biologische Effekte	37
6.5.1 Gesamtansatz	37
6.5.2 Zytotoxizität	38
6.5.3 Sensibilisierung	38
6.5.4 Irritation	38
6.5.5 Systemische Toxizität	38
6.5.6 Lokale Effekte nach Gewebekontakt	39
6.5.7 Genotoxizität	40
6.5.8 Karzinogenität	40
6.5.9 Hämkompatibilität	41
6.5.10 Sonstige biologische Effekte	41
6.5.11 Sonstige zu berücksichtigende Faktoren	42
6.6 Lückenanalyse	45
6.6.1 Allgemeines	45
6.6.2 Medizinprodukte, die nach früheren Versionen der Norm beurteilt wurden	45
6.7 Bioäquivalenz	45
6.8 Prüfung	47
6.8.1 Allgemeine Grundsätze	47
6.8.2 Biologische, physikalische und chemische Prüfungen	48
6.8.3 Prüfung auf Abbau	49
6.8.4 Toxikokinetische Untersuchungen	50
6.9 Einschätzung des biologischen Risikos	50
7 Biologische Beurteilung	50

8	Kontrolle des <i>biologischen Risikos</i>	51
9	Bericht über die biologische Beurteilung	52
10	Tätigkeiten während und nach der Herstellung	52
Anhang A (informativ) <i>Materialauswahl und -charakterisierung zur Unterstützung der biologischen Beurteilung eines Medizinprodukts</i>		54
A.1	Hintergrundinformationen	54
A.2	<i>Materialauswahl</i>	54
A.3	<i>Materialcharakterisierung</i>	54
A.3.1	Chemische Charakterisierung	54
A.3.2	Verwendung von Daten zur chemischen Charakterisierung bei einer biologischen Beurteilung	54
A.3.3	Proprietäre <i>Materialformulierungen</i>	55
A.3.4	Physikalische Charakterisierung	55
A.3.5	Auswirkungen der Herstellungsprozesse	56
Anhang B (informativ) <i>Begründung für wesentliche Änderungen hinsichtlich der in Tabelle 1 bis Tabelle 4 aufgeführten biologischen Effekte</i>		57
B.1	Einleitung	57
B.2	Änderungen bezüglich der Kontaktkategorien von Produkten	57
B.3	Änderungen hinsichtlich der Anforderungen an die Bewertung der Genotoxizität und der Karzinogenität	57
B.3.1	Überblick	57
B.3.2	Genotoxizitätsbewertung von Medizinprodukten mit längerem Kontakt (> 1 Tag — 30 Tage)	58
B.3.3	Bewertung der Karzinogenität von Medizinprodukten mit Langzeitkontakt (> 30 Tage)	58
B.4	Streichung der materialbedingten Pyrogenität aus Tabelle 1 bis Tabelle 4	58
Anhang C (informativ) <i>Mögliche Ansätze für die Einschätzung des biologischen Risikos</i>		59
C.1	Einleitung	59
C.2	Einschätzung des Schweregrads	59
C.3	Schätzung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens	60
Literaturhinweise		61

Bilder

Bild 1 — Risikomanagement-Rahmen nach ISO 14971	24
Bild 2 — Prozess der Durchführung einer biologischen Beurteilung	28
Bild 3 — Bioäquivalenz — Darstellung der Zusammenhänge	46
Bild 4 — Darstellung des Verfahrens zur Feststellung von Bioäquivalenz	47

Tabellen

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [Abl. L 117] und zu System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen	7
Tabelle ZA.2 — Anwendbare Normen, um die Konformitätsvermutung, wie in diesem Anhang ZA beschrieben, zu begründen	7
Tabelle 1 — <i>Biologische Effekte</i> , die bei <i>Medizinprodukten</i> in Kontakt mit intakter Haut zu berücksichtigen sind	34
Tabelle 2 — <i>Biologische Effekte</i> , die bei <i>Medizinprodukten</i> in Kontakt mit intakten Schleimhäuten zu berücksichtigen sind	35

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

Tabelle 3 — *Biologische Effekte*, die bei *Medizinprodukten* zu berücksichtigen sind, die Kontakt entweder mit verletzten oder geschädigten Oberflächen (Haut oder Schleimhäuten) oder mit inneren Geweben außer zirkulierendem Blut haben 36

Tabelle 4 — *Biologische Effekte*, die bei *Medizinprodukten* in Kontakt mit zirkulierendem Blut zu berücksichtigen sind 37

Tabelle 5 — Für biologische Prüfungen anwendbare Dokumente der Normenreihe ISO 10993 . . 49

Tabelle A.1 — Beispiel einer Schweregradskala 59

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 10993-1:2024) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 10993-1:2020 ersetzen.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 10993-1:2024 wurde von CEN als prEN ISO 10993-1:2024 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

Anhang ZA (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen des von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages M/575 erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 vom 5. April 2017 über Medizinprodukte [Abl. L 117] und der System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen, bereitzustellen.

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Verordnung in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZA.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm und die Anwendung der Ausgabe der normativ in Bezug genommenen Normen in Tabelle ZA.2 innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen dieser Verordnung und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

Sofern eine Definition in dieser Norm von einer Definition desselben Begriffs in der Verordnung (EU) 2017/745 abweicht, werden die Unterschiede im vorliegenden Anhang Z angegeben. Wird diese Norm zur Unterstützung der in der Verordnung (EU) 2017/745 festgelegten Anforderungen verwendet, haben die Definitionen in der vorgenannten Verordnung Vorrang.

Handelt es sich bei der Europäischen Norm um eine Übernahme einer Internationalen Norm, kann der Anwendungsbereich dieses Dokuments vom Anwendungsbereich der Europäischen Verordnung, die sie unterstützt, abweichen. Da der Anwendungsbereich der anwendbaren regulatorischen Anforderungen von Land zu Land und von Region zu Region unterschiedlich ist, kann die Norm die europäischen regulatorischen Anforderungen nur in dem Umfang des Anwendungsbereichs der Verordnung ((EU) 2017/745) über Medizinprodukte unterstützen.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Verordnung (EU) 2017/745 stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderung, Risiken „so weit wie möglich verringert“, „auf das niedrigstmögliche Maß verringert“, „so weit wie möglich und angemessen verringert“, „beseitigt oder so weit wie möglich verringert“, „eliminiert oder so weit wie möglich verringert“ „beseitigt oder so weit wie möglich minimiert“ oder „minimiert“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des **akzeptablen Risikos** muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21 und 22 der Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Wenn eine grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung nicht in der Tabelle ZA.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

ANMERKUNG 4 Die in Tabelle ZA.1 aufgeführten grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen betreffen ausschließlich die biologische Sicherheit bei Patienten.

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [Abl. L 117] und zu System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen

Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
10.1. a)	4.1, 4.2, 6.5, 8, 10	Diese Anforderung wird von diesem Dokument nur teilweise abgedeckt, da die Norm keine Anforderungen an die Leistung enthält. Die Entflammbarkeit wird nicht abgedeckt.
10.1. b) und d)	4.1, 4.2, 5.2, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 10	Diese Anforderungen werden von diesem Dokument nur teilweise abgedeckt, da die Norm keine Anforderungen an die Leistung enthält.
10.2	4.1, 4.2, 5.2, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 8, 10	Personen, die am Transport, an der Lagerung und an der Anwendung von Medizinprodukten beteiligt sind, sind nicht abgedeckt, es sei denn, der Anwender ist selbst der Patient.
10.4.1 (erster Absatz)	4.1, 4.2, 5.2, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 8, 10	
10.6	4.1, 4.2, 6.2, 6.3, 6.5, 10	

Tabelle ZA.2 — Anwendbare Normen, um die Konformitätsvermutung, wie in diesem Anhang ZA beschrieben, zu begründen

Spalte 1 Verweisung in Abschnitt 2	Spalte 2 Ausgabe der Internationalen Norm	Spalte 3 Titel	Spalte 4 Entsprechende Ausgabe der Europäischen Norm
ISO 10993-2	ISO 10993-2:2022	Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements	EN ISO 10993-2:2022
ISO 10993-3	ISO 10993-3:2014	Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity	EN ISO 10993-3:2014
ISO 10993-4	ISO 10993-4:2017	Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interactions with blood	EN ISO 10993-4:2017

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

Tabelle ZA.2 (fortgesetzt)

Spalte 1 Verweisung in Abschnitt 2	Spalte 2 Ausgabe der Internationalen Norm	Spalte 3 Titel	Spalte 4 Entsprechende Ausgabe der Europäischen Norm
ISO 10993-5	ISO 10993-5:2009	Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity	EN ISO 10993-5:2009
ISO 10993-6	ISO 10993-6:2016	Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation	EN ISO 10993-6:2016
ISO 10993-9	ISO 10993-9:2021	Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products	EN ISO 10993-9:2019
ISO 10993-10	ISO 10993-10:2021	Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for skin sensitization	EN ISO 10993-10:2023
ISO 10993-11	ISO 10993-11:2017	Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity	EN ISO 10993-11:2018
ISO 10993-12	ISO 10993-12:2021	Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials	EN ISO 10993-12:2021
ISO 10993-13	ISO 10993-13:2010	Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices	EN ISO 10993-13:2010
ISO 10993-14	ISO 10993-14:2001	Biological evaluation of medical devices — Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics	EN ISO 10993-14:2009
ISO 10993-15	ISO 10993-15:2019	Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys	EN ISO 10993-15:2023

Tabelle ZA.2 (fortgesetzt)

Spalte 1 Verweisung in Abschnitt 2	Spalte 2 Ausgabe der Internationalen Norm	Spalte 3 Titel	Spalte 4 Entsprechende Ausgabe der Europäischen Norm
ISO 10993-16	ISO 10993-16:2017	Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables	EN ISO 10993-16:2017
ISO 10993-17	ISO 10993-17:2023	Biological evaluation of medical devices — Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents	EN ISO 10993-17:2023
ISO 10993-18	ISO 10993-18:2020	Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process	EN ISO 10993-18:2020 EN ISO 10993-18/A1: 2023
ISO/TS 10993-19	ISO/TS 10993-19:2020	Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials	Die anwendbare Ausgabe der Norm ist in Spalte 2 angegeben
ISO/TS 10993-20	ISO/TS 10993-20:2006	Biological evaluation of medical devices — Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices	Die anwendbare Ausgabe der Norm ist in Spalte 2 angegeben
ISO 10993-23	ISO 10993-23:2021	Biological evaluation of medical devices — Part 23: Tests for irritation	EN ISO 10993-23:2021
ISO 14971:2019	ISO 14971:2019	Medical devices — Application of risk management to medical devices	EN ISO 14971:2019 EN ISO 14971:2019/A11:2021

Die in Spalte 1 der Tabelle ZA.2 aufgeführten Dokumente werden in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes normativ zitiert, d. h. sie sind für seine Anwendung erforderlich. Das Erreichen der Konformitätsvermutung unterliegt der Anwendung der in Spalte 4 aufgeführten Normausgabe oder, wenn keine Ausgabe einer Europäischen Norm existiert, der in Spalte 2 der Tabelle ZA.2 angegebenen Ausgabe der Internationalen Norm.

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, solange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

WARNHINWEIS 2 — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsorganisationen (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Themen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC Directives, Teil 2, erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

ISO weist auf die Möglichkeit hin, dass die Anwendung dieses Dokuments mit der Verwendung eines oder mehrerer Patente verbunden sein kann. ISO bezieht jedoch in dieser Hinsicht keinerlei Stellung bezüglich Nachweis, Gültigkeit oder Anwendbarkeit jeglicher beanspruchten Patentrechte. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Dokuments lag ISO keine Mitteilung über ein Patent bzw. mehrere Patente vor, welche/s zur Umsetzung dieses Dokuments erforderlich sein könnte/n. Anwender werden jedoch darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise nicht der aktuelle Informationsstand ist. Dieser kann jedoch der Patentdatenbank unter www.iso.org/patents entnommen werden. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der *Anwender* und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 *Biological and clinical evaluation of medical devices*, in Zusammenarbeit mit dem Europäischen Komitee für Normung (CEN), Technisches Komitee CEN/TC 206, *Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten*, in Übereinstimmung mit der Vereinbarung zur technischen Zusammenarbeit zwischen ISO und CEN (Wiener Vereinbarung) erarbeitet.

Diese sechste Ausgabe ersetzt die fünfte Ausgabe (ISO 10993-1:2018), die technisch überarbeitet wurde.

Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- Die Norm wurde völlig neu gegliedert und der Titel wurde geändert, um ihn an den in ISO 14971 dargestellten Rahmen für das *Risikomanagement* anzupassen.
- Es wurde zusätzlicher Inhalt hinzugefügt, um detailliertere Leitlinien bereitzustellen und die Berechnung der Expositionsdauer zu erläutern.
- Es wurde zusätzlicher Inhalt hinzugefügt, um detailliertere Leitlinien zur Beschreibung des Produkts und zur Ermittlung der *biologischen Gefährdungen* bereitzustellen.
- Die Bezeichnung *biologische Effekte* (zuvor als biologische Endpunkte bezeichnet) wurde geändert.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

- Der Ausdruck „von außen in Kontakt kommend“ wurde im normativen Text durch Formulierungen ersetzt, die sich auf den speziellen Gewebekontakt der Produktkomponenten beziehen.
- Der Begriff „Implantationseffekte“ wurde zu „lokale Effekte nach Gewebekontakt“ geändert, da einige nicht implantierte Produkte diese Art von Beurteilung ebenfalls erfordern.
- Anhang A wurde überarbeitet, wobei ein Großteil des Inhalts in den normativen Teil verschoben wurde. Der verbleibende Text in Anhang A beschränkt sich nun auf die Bereitstellung von Leitlinien für die Charakterisierung von *Materialien*.
- Im neuen Anhang B werden die Gründe für die in Tabelle 1 bis Tabelle 4 aufgeführten Änderungen bei den *biologischen Effekten* erläutert.
- Der neue Anhang C enthält einen Leitfaden für mögliche Ansätze bei der *Einschätzung des biologischen Risikos*.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 10993 ist auf der ISO-Internetseite abrufbar.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des *Anwenders* gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Einleitung

Das Hauptziel dieses Dokuments besteht in der Bereitstellung von Leitlinien und Anforderungen für die *biologische Beurteilung* eines *fertigen Medizinprodukts* im Rahmen eines Prozesses des *Risikomanagements*, um Menschen vor *biologischen Risiken* zu schützen, die sich aus der Verwendung von *Medizinprodukten* ergeben. Bei der *biologischen Beurteilung* wird das geschätzte *biologische Risiko* mit vorgegebenen Risikokriterien verglichen, um die Annehmbarkeit des *biologischen Risikos* im Rahmen des *Risikomanagements* insgesamt zu bestimmen.

Die *biologische Beurteilung* befasst sich in erster Linie mit der *biologischen Sicherheit* von *Medizinprodukten*, wobei die mit *biologischen Gefährdungen* verbundenen Risiken betrachtet werden. Dennoch können einige Tätigkeiten, die im Rahmen der *biologischen Beurteilung* durchgeführt werden, neben der Beurteilung der Langzeitsicherheit auch Informationen über die Produktleistung liefern, so z. B. die Verwendung von Modellen funktioneller *Implantate* zur Beurteilung von Langzeitreaktionen wie dem Einwachsen von Gewebe. Die *biologische Beurteilung*, wie sie in diesem Dokument beschrieben wird, entspricht der *Bewertung der Biokompatibilität*.

Die *biologische Beurteilung* wird an dem *fertigen Medizinprodukt*, so wie es zur Verwendung vorgesehen ist, durchgeführt. Die beschriebenen Grundsätze und Methoden können auch bei der Bewertung von *Material-Kandidaten* oder Prototypprodukten während des Entwicklungsprozesses eines *Medizinprodukts* hilfreich sein, und die aus solchen Bewertungen gewonnenen Daten können bei der Beurteilung des *fertigen Medizinprodukts* von Nutzen sein.

Die Gestaltung von *Medizinprodukten* ist sehr vielfältig, wobei ein *Medizinprodukt* am einen Ende des Spektrums nur aus einem *Material* besteht, das in mehr als einer physikalischen Form vorliegen kann, während es am anderen Ende einen komplexen Artikel darstellt, der aus mehreren Komponenten aus unterschiedlichen *Materialien* besteht. Die *biologische Sicherheit* kann nicht isoliert von der Gesamtgestaltung des *Medizinprodukts* betrachtet werden und kann es erfordern, dass widersprüchliche Anforderungen miteinander in Einklang gebracht werden. So kann beispielsweise die Wahl des hinsichtlich seiner *biologischen Sicherheit* besten *Materials* dazu führen, dass das resultierende *Medizinprodukt* weniger funktional ist.

Die Bewertung der *biologischen Sicherheit* erfolgt auch im Zusammenhang mit der spezifischen *bestimmungsgemäßen Verwendung* des jeweiligen *Medizinprodukts*. *Materialien* können in einem *Medizinprodukt* sicher sein, in einem anderen aber nicht. Es ist unmöglich, allgemeine Schlussfolgerungen über die Sicherheit eines bestimmten *Materials* für sämtliche medizinische Anwendungen zu ziehen. Durch ein *Material* verursachte biologische Reaktionen, die bei einer Anwendung als nachteilig betrachtet werden, gelten möglicherweise bei einer anderen Anwendung nicht als nachteilig.

Sind biologische Prüfungen zur Durchführung einer umfassenden *biologischen Beurteilung* erforderlich, stützen sich diese Prüfungen auf In-vitro-, Ex-vivo- oder In-vivo-Modelle. Die Interpretation der Ergebnisse biologischer Prüfungen erfordert Vorsicht, da die inhärente Variabilität der biologischen Reaktionen zwischen verschiedenen Spezies und Individuen dazu führt, dass die in Tier- oder Zellkulturmodellen beobachtete biologische Reaktion von der bei der klinischen Anwendung beobachteten abweichen kann. Unterschiede in der Reaktion auf das gleiche *Material* zwischen Individuen haben zur Folge, dass bei einigen Individuen selbst bei gut erprobten *Materialien* unerwünschte Reaktionen auftreten können. Daher ist die *biologische Beurteilung* eine Maßnahme des *Risikomanagements*. Wenn sie bei der Bewertung von *Material-Kandidaten* oder Produktprototypen während des Entwicklungsprozesses eines *Medizinprodukts* durchgeführt wird, ermöglicht sie auch die sachkundige und rechtzeitige Erwägung von Risikokontrollmaßnahmen wie die Verwendung alternativer *Materialien*, Herstellungsprozesse oder Gestaltungen.

Die in diesem Dokument beschriebenen Prozesse der *biologischen Beurteilung* stützen sich auf alle verfügbaren Informationsquellen, die für die *biologische Sicherheit* des *Medizinprodukts* von Bedeutung sind, einschließlich nach der Markteinführung erhobener Informationen. Dies ermöglicht eine umfassende Überprüfung des *Medizinprodukts*, die Ermittlung *biologischer Gefährdungen* und daraus möglicherweise resultierender *biologischer Schäden* sowie die Einschätzung der damit verbundenen Risiken. Dieser umfassende Ansatz erlaubt die Feststellung etwaiger Lücken in den vorliegenden Daten sowie der daraus folgenden Notwendigkeit zusätzlicher Beurteilungen (z. B. chemische Analyse und Gefährdungsermittlung oder biologische Prüfungen zur Präzisierung der Einschätzung des *biologischen Risikos*).

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

Dieses Dokument wird durch eine breite Palette von Prüfverfahren und anderen Anleitungen ergänzt, die in anderen Dokumenten der Normenreihe ISO 10993 sowie in anderen Normen veröffentlicht sind. *Anwender* sollten, sofern verfügbar, auch gezieltere Anleitungen berücksichtigen, die in produktspezifischen Normen enthalten sind. Bei einigen neuartigen oder ungewöhnlichen *Materialien* oder Technologien kann es schwierig sein, die in der Normenreihe ISO 10993 beschriebenen etablierten Verfahren anzuwenden. Dieses Dokument lässt die Anwendung alternativer Verfahren zu, wenn dies wissenschaftlich begründet ist.

Das Tierwohl ist äußerst wichtig, und die Auswahl von Prüfverfahren sowie die Weiterentwicklung der Prüfungen im Rahmen der Normenreihe ISO 10993 zielen darauf ab, die Verwendung von Tieren für biologische Prüfungen weiter zu reduzieren, zu verbessern und, wenn möglich, zu ersetzen.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die Anforderungen und allgemeinen Grundsätze fest, die für die *biologische Beurteilung* von *Medizinprodukten* im Rahmen eines *Risikomanagement*-Prozesses nach ISO 14971 gelten. Dieses Dokument gilt für die Beurteilung von *Medizinprodukten*, die in *direkten Kontakt* oder *indirekten Kontakt* kommen mit:

- dem Körper des Patienten im Rahmen der *bestimmungsgemäßen Verwendung* oder einer *vernünftigerweise vorhersehbaren Fehlanwendung* oder
- dem Körper anderer *Anwender*, bei denen es sich nicht um Patienten handelt, wenn das *Medizinprodukt* für den persönlichen Schutz vorgesehen ist (z. B. medizinische Handschuhe, Masken).

Durch eine *biologische Beurteilung* wird die *biologische Sicherheit* eines *Medizinprodukts* unter Betrachtung der *biologischen Risiken* beurteilt, die verbunden sind mit:

- den *Bestandteilen* eines *Medizinprodukts* und
- den Wechselwirkungen zwischen Produkt und Geweben (einschließlich physikalischer Effekte).

Die in diesem Dokument festgelegte *biologische Beurteilung* kann die *biologische Sicherheit* des *Medizinprodukts* während seines gesamten *Lebenszyklus* von der Konzeption und Entwicklung über die Erstanwendung des *fertigen Medizinprodukts* bis hin zur endgültigen Außerbetriebnahme bzw. Beendigung der Verwendung betreffen. Bei der Beurteilung werden sowohl die *biologische Sicherheit* des fertigen Produkts bei der ersten Verwendung als auch die Bedeutung etwaiger Veränderungen des *Medizinprodukts*, die im Laufe des *Lebenszyklus* auftreten können, berücksichtigt. Die Bewertung der Risiken im Zusammenhang mit den Umweltauswirkungen der Außerbetriebnahme von *Medizinprodukten* fällt jedoch nicht in den Anwendungsbereich dieses Dokuments. Diese Version der Norm schreibt keine erneute Prüfung von *Medizinprodukten* vor, die bereits auf dem Markt sind und ein etabliertes und annehmbares Sicherheitsprofil aufweisen (siehe 6.6.2).

Dieses Dokument kann bei einer klinischen oder Gebrauchstauglichkeitsbewertung von *Medizinprodukten* von Nutzen sein. So ist beispielsweise die *biologische Beurteilung* eine Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung. Dies bedeutet, dass die in dieser Norm dargestellten Grundsätze sowohl auf die Bewertung von Prototypen oder Produkten im Entwicklungsstadium als auch auf *fertige Medizinprodukte* angewendet werden können.

Andere Teile der Normenreihe ISO 10993 befassen sich mit speziellen Aspekten der *biologischen Beurteilung*, wie z. B. der chemischen Charakterisierung, biologischen Prüfung, Probenvorbereitung, dem Tierschutz und der toxikologischen Risikobewertung.

Für einige Arten von *Medizinprodukten* können spezifische Anforderungen aus anderen Normen (außerhalb der Normenreihe ISO 10993) herangezogen werden, wobei im Falle von Unterschieden zwischen den Anforderungen der Normenreihe ISO 10993 und denen in anderen Normen die jeweilige Vorgehensweise zu begründen ist. Beispielsweise enthält die Normenreihe ISO 18562 spezifische Anforderungen an die *biologische Beurteilung* von *Medizinprodukten* für Atemgaswege, und ISO 7405 enthält spezifische Anforderungen an die *biologische Bewertung* von Dentalprodukten.

Die Bewertung von Risiken im Zusammenhang mit Infektionserregern (z. B. Bakterien, Schimmelpilze, Hefen, Viren, Erreger der transmissiblen spongiformen Enzephalopathie (TSE)) fällt nicht in den Anwendungsbereich dieses Dokuments.

ANMERKUNG 1 Die Bewertung von bakteriellen Endotoxinen wird in ISO 11737-3 behandelt.

ANMERKUNG 2 Die Bewertung von Risiken im Zusammenhang mit Viren, TSE-Erregern und anderen Krankheitserregern wird in der Normenreihe ISO 22442 behandelt, die Anforderungen an die Risikobeurteilung von *Materialien* tierischen Ursprungs enthält.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)**2 Normative Verweisungen**

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

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 interactions 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 10993-9, *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 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: Toxicological risk assessment of medical device constituents*

ISO 10993-18, *Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process*

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 10993-23, *Biological evaluation of medical devices — Part 23: Tests for irritation*

ISO 14971:2019, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <https://www.electropedia.org/>

3.1

Biokompatibilität

Fähigkeit eines *Medizinprodukts* (3.25) oder *Materials* (3.24), mit einer angemessenen Host-Reaktion Leistung in einer spezifischen Anwendung zu erbringen

3.2

biologischer Effekt

beobachtbare oder messbare Änderung bei einem lebenden Organismus infolge der Exposition gegenüber den physikalischen Merkmalen oder einem chemischen *Bestandteil* (3.13) eines *Medizinprodukts* (3.25) sowie gegenüber einem physikalischen oder biologischen Arbeitsstoff

3.3

Bioäquivalenz

Umstand, dass die Zusammensetzung, die physikalischen Merkmale und der Herstellungsprozess eines neuen *Medizinprodukts* (3.25) oder *Materials* (3.24) nachweislich mit denen eines bestehenden Komparator-*Medizinprodukts* (3.25) vergleichbar sind, für das bereits Daten vorliegen, die belegen, dass die *biologische Sicherheit* (3.10) bei einer maßgeblichen Art und Dauer des Körperkontakts gegeben ist und keine neuen oder erhöhten *biologischen Risiken* (3.7) für das neue *Medizinprodukt* (3.25) bestehen

3.4

biologische Beurteilung

Bewertung der Biokompatibilität

Prozess des Vergleichens des *biologischen Risikos* (3.7) eines *Medizinprodukts* (3.25) mit definierten Kriterien, um die Akzeptanz des *biologischen Risikos* (3.7) zu bestimmen

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.14, modifiziert – Die Benennung „Risikobewertung“ wurde durch die Benennungen „biologische Beurteilung“ und „Bewertung der Biokompatibilität“ ersetzt; in der Definition wurde „Risikobewertung“ vor „Prozess“ entfernt, „eingeschätzten Risikos“ wurde durch „biologischen Risikos“ ersetzt, „gegebenen Risikokriterien“ wurde durch „definierten Kriterien“ ersetzt und „Risikobewertung“ wurde durch „biologisches Risiko“ ersetzt.]

3.5

biologischer Schaden

unerwünschter *biologischer Effekt* (3.2) im Zusammenhang mit einem *Medizinprodukt* (3.25) oder Wechselwirkungen von *Materialien* (3.24), die sich aus der Exposition gegenüber einer *biologischen Gefährdung* (3.6) ergeben

3.6

biologische Gefährdung

potentielle Quelle eines *biologischen Schadens* (3.5)

Anmerkung 1 zum Begriff: Biologische Gefährdungen, die für die bestimmungsgemäße Verwendung (3.20) von Bedeutung sind, können entweder durch die Exposition gegenüber einem Bestandteil (3.13) eines Medizinprodukts (3.25) oder durch die physikalischen Merkmale (z. B. Textur, Steifigkeit, Konfiguration) des Medizinprodukts (3.25) entstehen.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 prEN ISO 10993-1:2024 (D)

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.4, modifiziert – In der Benennung wurde „biologische“ vor „Gefährdung“ eingefügt, in der Definition wurde „biologischen“ vor „Schaden“ eingefügt und der Wortlaut entsprechend angepasst, und Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.7

biologisches Risiko

Kombination der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines *biologischen Schadens* (3.5) und dem Schweregrad dieses *biologischen Schadens* (3.5)

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.18, modifiziert – In der Benennung wurde „biologisches“ vor „Risiko“ eingefügt und in der Definition wurde „biologischen“ vor „Schadens“ eingefügt.]

3.8

Analyse des biologischen Risikos

systematische Verwendung von verfügbaren Informationen zur Identifizierung *biologischer Gefährdungen* (3.6) und Einschätzung *biologischer Risiken* (3.7)

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.19, modifiziert – In der Benennung und in der Definition wurde mehrfach „biologisch“ mit den erforderlichen sprachlichen Anpassungen hinzugefügt.]

3.9

Beurteilung des biologischen Risikos

Gesamtheit des Prozesses, der eine *Analyse des biologischen Risikos* (3.8) und eine Bewertung des *biologischen Risikos* (3.7) umfasst

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.20, modifiziert – In der Benennung und in der Definition wurde mehrfach „biologisch“ mit den erforderlichen sprachlichen Anpassungen hinzugefügt.]

3.10

biologische Sicherheit

Freiheit von unvermeidbaren *biologischen Risiken* (3.7) im Zusammenhang mit der *bestimmungsgemäßen Verwendung* (3.20) oder einer *vernünftigerweise vorhersehbaren Fehlanwendung* (3.31)

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.26, modifiziert – In der Benennung wurde „biologische“ vor „Sicherheit“ und in der Definition wurde „biologischen“ vor „Risiken“ eingefügt. Das Konzept der „vernünftigerweise vorhersehbaren Fehlanwendung“ wurde hinzugefügt.]

3.11

biologische Gefährdungssituation

Umstände, die zur Exposition gegenüber einer oder mehreren biologischen *Gefährdungen* (3.6) führen

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.5, modifiziert – In der Benennung wurde „biologische“ vor „Gefährdungssituation“ eingefügt, in der Definition wurde „unter denen Menschen, Güter oder die Umwelt einer oder mehreren Gefährdungen ausgesetzt sind“ durch „die zur Exposition gegenüber einer oder mehreren biologischen Gefährdungen führen“ ersetzt, und Anmerkung 1 zum Begriff wurde gelöscht.]

3.12

Konfiguration

Geometrie

Form, Größe und entsprechende Anordnung der Teile des *Medizinprodukts* (3.25)

3.13**Bestandteil**

Chemikalie, die in oder an einem fertigen *Medizinprodukt* (3.25) oder dessen *Herstellungswerkstoffen* (3.24) vorhanden ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese können absichtlich oder unabsichtlich zugesetzte Chemikalien oder Verbindungen wie Zusatzstoffe (z. B. Weichmacher, Gleitmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien, Farbstoffe, Füllstoffe), Rückstände aus dem Herstellungsprozess (z. B. Monomere, Katalysatoren, Lösemittel, Sterilisations- und Reinigungsmittel), Abbauprodukte, Reaktionsprodukte oder Verunreinigungen oder Fremdstoffe sein.

[QUELLE: ISO 10993-17:2023, 3.4, modifiziert – In Anmerkung 1 zum Begriff wurde „Bestandteile“ entfernt, „Reaktionsprodukte“ hinzugefügt und „(z. B. Bei- oder Nebenprodukte)“ gelöscht.]

3.14**Kontakttag**

jeder Tag, an dem ein *Medizinprodukt* (3.25) oder eine Komponente eines solchen in Kontakt mit Geweben oder zirkulierendem Blut kommt, ungeachtet der Dauer dieses Kontakts am betreffenden Tag

3.15**direkter Kontakt**

physikalischer Kontakt eines *Medizinprodukts* (3.25) oder einer Komponente eines solchen mit Geweben oder zirkulierendem Blut

3.16**extrahierbare Substanz**

Bestandteil (3.13), der aus einem *Medizinprodukt* (3.25) oder *Material* (3.24) freigesetzt wird, wenn dieses unter Anwendung von Labor-Extraktionsbedingungen und Trägersubstanzen extrahiert wird

[QUELLE: ISO 10993-18:2020, 3.16]

3.17**fertiges Medizinprodukt**

Medizinprodukt (3.25) das sich, nach allen Herstellungsprozessen wie Verpackung, Lagerung und Sterilisation, in seinem für die Verwendung bestimmten Zustand befindet

3.18**Implantat**

Medizinprodukt (3.25) oder Komponente eines solchen, das/die dazu bestimmt ist, mittels eines chirurgischen Eingriffs als Ganzes in den menschlichen Körper eingebracht zu werden oder eine Epitheloberfläche oder die Oberfläche des Auges zu ersetzen und das dazu bestimmt ist, nach dem Verfahren dort zu verbleiben

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Dauer der Implantation hängt von der klinischen Notwendigkeit ab.

3.19**indirekter Kontakt**

Medizinprodukt (3.25) oder Komponente eines solchen, durch das/die ein Fluid (Flüssigkeit oder Gas) oder ein halbfestes Material geleitet wird, bevor das Fluid oder das halbfeste Material in physikalischen Kontakt mit dem Gewebe kommt (in diesem Fall kommt das *Medizinprodukt* (3.25) oder die Komponente nicht selbst physikalisch mit dem Körpergewebe in Kontakt)

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)**3.20****bestimmungsgemäße Verwendung
vorgesehener Zweck**

Anwendung, für die ein Produkt, ein Prozess oder eine Dienstleistung entsprechend den vom *Hersteller* (3.23) bereitgestellten Spezifikationen, Anweisungen und Informationen vorgesehen ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Typische Elemente der *bestimmungsgemäßen Verwendung* sind vorgesehene/-r/-s medizinische Indikation, Patientengruppe, Körperteil oder Gewebeart, mit dem eine Wechselwirkung erfolgt, Anwenderprofil [*Anwender* (3.36)], Verwendungsumgebung und Funktionsprinzip.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 63:2019, 3.4]

3.21**herauslösbare Substanz**

Substanz, die während des klinischen Gebrauchs aus einem *Medizinprodukt* (3.25) oder einem Werkstoff (3.24) freigesetzt wird

[QUELLE: ISO 10993-18:2020, 3.22; Anmerkung 1 zum Begriff wurde gelöscht.]

3.22**Lebenszyklus**

Abfolge aller Phasen im Leben eines *Medizinprodukts* (3.25) von der anfänglichen Konzeption bis zur endgültigen Außerbetriebnahme und Entsorgung

Anmerkung 1 zum Begriff: Phasen des Lebenszyklus können „Nutzungsdauer“, „Gebrauchsdauer“, „Lebensdauer“ oder andere Bezeichnungen, die in verschiedenen Normen verwendet werden, umfassen.

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.8; Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.23**Hersteller**

natürliche oder juristische Person, die für das Design oder die Herstellung eines *Medizinprodukts* (3.25) verantwortlich ist und die Absicht besitzt, das *Medizinprodukt* (3.25) unter ihrem Namen für den Gebrauch bereitzustellen, unabhängig davon, ob dieses *Medizinprodukt* (3.25) von dieser Person selbst oder in deren Auftrag von (einer) anderen Person(en) entwickelt oder hergestellt worden ist

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.9, modifiziert – Alle Anmerkungen zum Begriff wurden gelöscht.]

3.24**Material**

synthetische oder natürliche Substanz, einschließlich Kunststoffe, Metalle oder Legierungen, Keramiken oder Verbundmaterialien, Gewebe, die als *Medizinprodukt* (3.25) oder Teil eines solchen verwendet werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies kann Herstellungsmaterialien, Formulierungszusätze oder Herstellungshilfsstoffe umfassen.

3.25**Medizinprodukt**

alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Maschinen, Geräte, *Implantate* (3.18), In-vitro-Reagenzien, Software, *Materialien* (3.24) oder anderen ähnlichen oder damit in Zusammenhang stehenden Elemente, die vom *Hersteller* (3.23) zur Anwendung für Menschen für folgende medizinische Zwecke bestimmt sind:

- Diagnose, Vorbeugung, Überwachung, Behandlung oder Linderung der Krankheit;
- Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Entschädigung für eine Verletzung;

- Untersuchung, Ersatz, Änderung oder Unterstützung der Anatomie oder eines physiologischen Prozesses;
- Unterstützung oder Erhalt eines Lebens;
- Kontrolle der Konzeption;
- Desinfizierung eines *Medizinprodukts* (3.25);
- Bereitstellung von Informationen mittels In-vitro-Untersuchung von Probestücken des menschlichen Körpers

und die ihre primären vorgesehenen Tätigkeiten im oder am menschlichen Körper durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Mittel nicht erreichen, aber in ihrer bestimmungsgemäßen Funktion durch solche Mittel unterstützt werden dürfen.

Anmerkung 1 zum Begriff: Anmerkung zum Begriff: Produkte, die in einigen Fällen der Rechtsprechung als Medizinprodukte angesehen werden können, in anderen jedoch nicht, können sein:

- Desinfektionsmittel;
- Hilfen für Menschen mit Behinderungen;
- *Medizinprodukte* (3.25), die Gewebe tierischen oder menschlichen Ursprungs beinhalten;
- *Medizinprodukte* (3.25) für die In-vitro-Befruchtung oder assistierte Reproduktionsverfahren.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 63:2019, 3.7]

3.26

Medizinproduktgruppe

Gruppe von *Medizinprodukten* (3.25), hergestellt durch oder für dieselbe Organisation, und welche die gleichen grundlegenden Design- und Leistungseigenschaften, *Materialien* (3.24) und Herstellungsprozesse im Zusammenhang mit Sicherheit, *bestimmungsgemäßem Gebrauch* (3.20) und Wirkungsweise aufweisen

[QUELLE: ISO 13485:2016, 3.12, modifiziert – „*Materialien* und Herstellungsprozesse“ hinzugefügt.]

3.27

Nanomaterial

Material (3.24) mit einer beliebigen äußeren Abmessung im Nanobereich oder mit einer internen Struktur oder Oberflächenstruktur im Nanobereich, wobei der Nanobereich zwischen ungefähr 1 nm bis 100 nm liegt

[QUELLE: ISO/TR 10993-22:2017, 3.7, modifiziert – Die Anmerkungen zum Begriff wurden gelöscht und in der Definition für *Nanomaterial* wurde der Nanobereich festgelegt.]

3.28

ohne Kontakt

zeigt an, dass ein *Medizinprodukt* (3.25) oder eine Komponente eines solchen weder *direkten Kontakt* (3.14) noch *indirekten Kontakt* (3.19) mit Geweben, einschließlich Blut, hat

3.29

neuartiges Material

Material (3.24), das zuvor noch nicht in einem *Medizinprodukt* (3.25) verwendet worden ist

3.30

physikalische und chemische Information

Wissen bezüglich eines *fertigen Medizinprodukts* (3.25) oder *Materials* (3.24), wie beispielsweise Anbieter und geometrische, chemische und physikalische Eigenschaften

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 prEN ISO 10993-1:2024 (D)

3.31

vernünftigerweise vorhersehbare Fehlanwendung

Verwendung eines *Medizinprodukts* (3.25) in einer Weise, die vom *Hersteller* (3.23) nicht vorgesehen war, aber aus leicht vorhersehbarem menschlichem Verhalten resultieren kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Zu leicht vorhersehbarem menschlichen Verhalten gehört das Verhalten aller *Anwender* (3.36), z. B. nicht fachkundige und fachkundige *Anwender* (3.36).

Anmerkung 2 zum Begriff: *Vernünftigerweise vorhersehbare Fehlanwendung* kann absichtlich oder unabsichtlich geschehen.

[QUELLE: ISO/14971:2019, 3.15, modifiziert – „Produktes“ wurde zu „Medizinprodukts“ geändert.]

3.32

Risikoeinschätzung

Prozess, in dem der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens und dem Schweregrad dieses Schadens Werte zugeordnet werden

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.22.]

3.33

Risikomanagement

systematische Anwendung von Managementrichtlinien, Verfahren und Praktiken für die Aufgaben der Analyse, Bewertung, Beherrschung und Überwachung von *biologischen Risiken* (3.7)

[QUELLE: ISO/IEC Guide 63:2019, 3.15, modifiziert – Vor „Risiken“ wurde „biologischen“ eingefügt.]

3.34

gesamte Expositionszeit

Zeitspanne in Tagen, in der ein *Medizinprodukt* (3.25) als mit Gewebe in Kontakt befindlich betrachtet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Abhängig von der Art der Verwendung des Produkts kann diese berechnet werden entweder als:

- Kalendertage zwischen der ersten und der letzten Anwendung eines Medizinprodukts oder eines Ersatzprodukts desselben *Medizinprodukts* (3.25) bei einem einzigen Patienten oder als
- Anzahl der *Kontakttage* zwischen der ersten und der letzten Verwendung eines *Medizinprodukts* (3.25)

[QUELLE: ISO/DIS 18562-1:2022, 3.38, modifiziert – In der Definition wurde zu Tagen „Kontakt-“ hinzugefügt und Anmerkung 1 und Anmerkung 2 sowie „Zubehör“ wurden entfernt.]

3.35

Toxizität

Eigenschaft eines *Bestandteils* (3.13), unter bestimmten Expositions- oder Dosisbedingungen einen *biologischen Schaden* (3.5) zu verursachen

3.36

Anwender

Person, die mit einem *Medizinprodukt* (3.25) während seiner Verwendung in Kontakt [einschließlich *indirekten Kontakt* (3.19)] kommt, was Patienten sowie Personen, die das Produkt während seiner Verwendung bedienen oder handhaben müssen, einschließt

4 Allgemeine Grundsätze

4.1 *Biologische Beurteilung* im Rahmen eines Risikomanagements nach ISO 14971

Die *biologische Beurteilung* (*Biokompatibilitätsbewertung*) eines *Medizinprodukts* wird im Rahmen eines *Risikomanagement*-Prozesses nach ISO 14971 (siehe Bild 1) durchgeführt, der die Ermittlung *biologischer Gefährdungen*, die Einschätzung der damit verbundenen *biologischen Risiken* und die Bestimmung ihrer Annehmbarkeit umfasst (siehe 5.2).

Die *biologische Beurteilung* muss von sachkundigen und erfahrenen Fachleuten geplant (siehe 5.2), durchgeführt und in Berichten erfasst werden, die durch Ausbildung, Schulung, Fertigkeiten und Erfahrung hinreichend qualifiziert und in der Lage sind, fundierte Entscheidungen auf der Grundlage wissenschaftlicher Daten und der Kenntnis der entsprechenden *Medizinprodukte* zu treffen. Die Qualifikation der Bewerter muss dokumentiert werden (siehe Abschnitt 9).

Um die Beziehung zwischen ISO 14971 und der Normenreihe ISO 10993 zu verstehen, ist es nützlich, die *Risikomanagement*-Terminologie aus ISO 14971 wie folgt anzuwenden:

- *Biologische Gefährdungen* können durch das Vorhandensein von *Bestandteilen*, die sich in oder an dem *Medizinprodukt* befinden, oder durch physikalische Eigenschaften des *Medizinprodukts* entstehen.
- Eine biologische Gefährdungssituation tritt auf, wenn der direkte oder indirekte Kontakt mit einem *Medizinprodukt* eine Exposition gegenüber einem gefährlichen Merkmal oder Bestandteil verursacht.
- Die biologische Gefährdungssituation birgt das Risiko eines unerwünschten biologischen Effekts (biologischer Schaden).
- Das *biologische Risiko* ist die Kombination aus der Wahrscheinlichkeit des Auftretens und dem Schweregrad des unerwünschten *biologischen Effekts*, die sich aus der Exposition gegenüber dem gefährlichen Merkmal oder *Bestandteil* ergibt.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

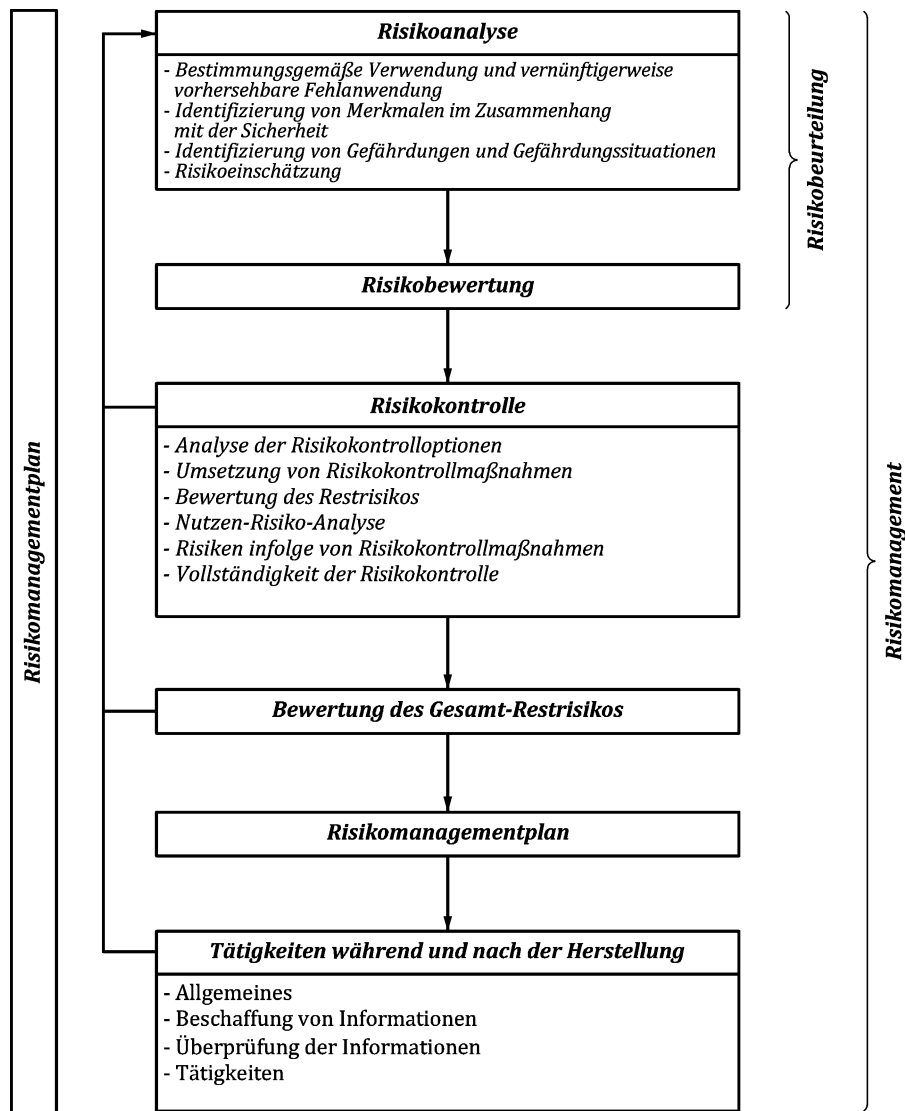


Bild 1 — Risikomanagement-Rahmen nach ISO 14971

Im Folgenden wird die Anwendung der Grundsätze des *Risikomanagements* nach ISO 14971 auf die Bewertung der *biologischen Sicherheit* zusammengefasst.

Die *Analyse des biologischen Risikos* erfordert:

- Beschreibung und Kategorisierung des *Medizinprodukts* einschließlich seiner *Konfiguration*, Zusammensetzung, physikalischen Merkmale und seines Körperkontakts während der Anwendung (unter Berücksichtigung einer *vernünftigerweise vorhersehbaren Fehlanwendung*) (siehe 6.4);
- Ermittlung von Merkmalen im Zusammenhang mit der *biologischen Sicherheit* auf der Grundlage der chemischen und physikalischen Informationen (die sich aus dem möglichen Vorhandensein toxischer *Bestandteile* oder gefährlichen physikalischen Merkmalen ergeben) (siehe 6.2);
- Ermittlung der *biologischen Effekte*, die für die Art und Dauer der Verwendung von Bedeutung sind (siehe 6.3, 6.4.5);
- Ermittlung *biologischer Gefährdungen*, *biologischer Gefährdungssituationen* und möglicher *biologischer Schäden*, die sich aus der Verwendung des *Medizinprodukts* ergeben (siehe 6.3).

Die *Einschätzung des biologischen Risikos* erfordert die Berücksichtigung der wahrscheinlichen Exposition gegenüber gefährlichen *Bestandteilen* oder der Effekte der physikalischen Merkmale des *Medizinprodukts*. Wenn die vorhandenen Daten nicht ausreichen, können weitere physikalische/chemische oder biologische Prüfungen (siehe 6.8) erforderlich sein, um das *biologische Risiko* einzuschätzen (siehe 6.9).

Die *biologische Beurteilung* ist das Abwägen der Annehmbarkeit der geschätzten *biologischen Risiken* (siehe Abschnitt 7).

Die Kontrolle des biologischen Risikos (siehe Abschnitt 8) umfasst alle Maßnahmen, die ergriffen werden, um festgestellte *biologische Risiken* zu mindern. Die Maßnahmen zur Risikokontrolle sollten in der folgenden Rangfolge angewendet werden:

- 1) inhärent sichere Gestaltung und Herstellung;
- 2) Schutzmaßnahmen im Medizinprodukt selbst oder im Herstellungsprozess;
- 3) sicherheitsbezogene Informationen und gegebenenfalls Schulung von *Anwendern*.

Eine erneute Analyse der *biologischen Risiken* (einschließlich einer erneuten Prüfung) kann erforderlich sein, um zu bestätigen, dass das ermittelte *biologische Risiko* gemindert wurde und dass durch die Umsetzung der Maßnahmen zur Kontrolle der *biologischen Risiken* keine unannehmbaren neuen Risiken entstanden sind (siehe Abschnitt 8).

Die Bewertung des Gesamt-Restrisikos wird nach der Umsetzung aller Risikokontrollen durchgeführt (siehe ISO 14971:2019, Abschnitt 8).

Der Prozess der *biologischen Beurteilung* muss durch einen Bericht über die *biologische Beurteilung* dokumentiert werden, der die Ergebnisse und Schlussfolgerungen bezüglich der *biologischen Sicherheit* des fertigen *Medizinprodukts* enthält (siehe Abschnitt 9).

Tätigkeiten während und nach der Herstellung schließen die Überwachung der Rückmeldungen von *Anwendern* bzw. Patienten nach der Markteinführung und die Bewertung beobachteter unerwünschter *biologischer Effekte* ein (siehe Abschnitt 10). Diese Informationen werden verwendet, um die *biologische Beurteilung* zu aktualisieren und zu überarbeiten und fließen gegebenenfalls in die Kontrolle des *biologischen Risikos* ein, z. B. durch Änderungen der Gestaltung (siehe Abschnitt 8).

4.2 Lebenszyklus eines Medizinprodukts

Die *biologische Sicherheit* eines *Medizinprodukts* muss vom *Hersteller* über den gesamten *Lebenszyklus* eines *Medizinprodukts* beurteilt werden.

Die erste Überlegung bei der Auswahl von *Materialien* für die Herstellung von Medizinprodukten muss die Eignung für den jeweiligen Einsatzzweck des Medizinprodukts betreffen, wobei die Merkmale und Eigenschaften des *Materials*, einschließlich seiner chemischen, toxikologischen, physikalischen, elektrischen, morphologischen und mechanischen Eigenschaften, zu berücksichtigen sind. Weiterführende Leitlinien zur Auswahl von *Materialien* finden sich in A.2.

Der *Hersteller* muss die Möglichkeit einer Veränderung der Merkmale des *Medizinprodukts* während des Transports, der Lagerung oder der Verwendung berücksichtigen, einschließlich der Möglichkeit eines chemischen oder physikalischen Abbaus oder möglicher Fälle von physikalischem Versagen, die eine Exposition gegenüber zuvor nicht bewerteten *Materialien* oder *Bestandteilen* verursachen.

Im Fall von wiederverwendbaren Produkten müssen bei der Bewertung der *biologischen Sicherheit* die Aufbereitungszyklen auf Grundlage der erwarteten Gebrauchsdauer einbezogen werden. Wird die Höchstzahl von Aufbereitungszyklen vom *Hersteller* nicht angegeben, müssen die Maßnahmen zur Kontrolle des *biologischen Risikos* begründet und dokumentiert werden.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 prEN ISO 10993-1:2024 (D)

Nach der Markteinführung erhaltene Daten können zeigen, dass die *biologische Sicherheit* des *fertigen Medizinprodukts* sich von der während seiner Entwicklung angenommenen Sicherheit unterscheiden kann. Daher müssen *biologische Beurteilungen* im Rahmen des Gesamtprozesses des *Risikomanagements* auf der Grundlage der nach der Markteinführung gesammelten Erfahrungen und bei Feststellung neuer oder veränderter *biologischer Risiken* überprüft und aktualisiert werden.

4.3 Tierwohl

Die Durchführung neuer biologischer In-vivo-Prüfungen muss auf das für die *biologische Beurteilung* unbedingt erforderliche Mindestmaß begrenzt werden. Bei der *biologischen Beurteilung* müssen, wenn möglich, die nachstehend angegebenen Maßnahmen in der folgenden Reihenfolge umgesetzt werden:

- Präzisierung der *Einschätzung des biologischen Risikos* durch Einbeziehung einer weitergehenden physikalischen oder chemischen Charakterisierung bzw. Literatur/Datenanalyse;
- Ersetzen von Tierversuchen durch alternative In-vitro- oder In-silico-Techniken, wenn die Relevanz der mit diesen Verfahren erhaltenen Informationen gegenüber In-vivo-Modellen gleichwertig ist;
- Reduzieren der Anzahl der verwendeten Tiere auf ein Mindestmaß, wobei Informationen mit weniger Tieren oder mehr Informationen mit derselben Anzahl von Tieren gewonnen werden; und
- Verbesserung der Durchführung von Tierversuchen, sodass Schmerzen und Leiden auf ein Minimum begrenzt werden.

Der gewählte Ansatz muss begründet und dokumentiert werden. ISO 10993-2 stellt einen Leitfaden für Überlegungen zum Tierwohl bereit und gilt für alle in Betracht gezogenen In-vivo-Prüfungen.

In-vivo-Prüfungen dürfen nicht durchgeführt werden, wenn:

- a) valide Ergebnisse aus maßgeblichen nichtklinischen Studien vorliegen, die zuvor mit dem betreffenden *Medizinprodukt* oder einem anderen *Medizinprodukt* mit nachgewiesener *Bioäquivalenz* durchgeführt wurden (siehe 6.7); oder
- b) valide Ergebnisse, die für die im Einzelnen bewerteten *biologischen Effekte* von Bedeutung sind, den vorliegenden klinischen Daten zu dem *Medizinprodukt* oder einem anderen *Medizinprodukt* mit nachgewiesener *Bioäquivalenz* entnommen werden können (siehe 6.7). Bei der Beurteilung der Daten sollte sowohl die Qualität der Daten als auch die Art der verfügbaren klinischen Informationen berücksichtigt werden.

5 Prozess der biologischen Beurteilung

5.1 Überblick

Der Gesamtprozess der Durchführung einer *biologischen Beurteilung* ist in Bild 2 dargestellt.

5.2 Plan für die biologische Beurteilung

Die *biologische Beurteilung* muss geplant werden und der Plan muss dokumentiert werden (siehe auch ISO 14971). Der Plan für die *biologische Beurteilung* sollte Folgendes beinhalten:

- a) eine Beschreibung des *fertigen Medizinprodukts* oder der *Medizinproduktgruppe*, das bzw. die bewertet wird, mit Angaben zu *Herstellungsmaterialien*, *Konfiguration* und *Herstellungsprozessen* (einschließlich Sterilisation);
- b) *bestimmungsgemäße Verwendung*;
- c) vernünftigerweise vorhersehbare Fehlanwendung;

- d) Kategorisierung des *Medizinprodukts* (einschließlich Häufigkeit, Dauer und Art des Gewebekontakts);
- e) Angabe der Annehmbarkeitskriterien für die mit dem *Medizinprodukt* verbundenen *biologischen Risiken*;

BEISPIEL Annehmbarkeitskriterien (siehe Abschnitt 7) können formuliert werden in Bezug auf:

- das Nichtauftreten *biologischer Schäden*;
 - den maximal vertretbaren Schweregrad und die höchste Wahrscheinlichkeit des Auftretens *biologischer Schäden* oder
 - das erwartete Ergebnis einer durchgeführten Prüfung.
- f) eine Lückenanalyse bezüglich des Vorliegens maßgeblicher Daten (siehe 6.6);
 - g) die Strategie und den geplanten Inhalt der *biologischen Beurteilung* des *Medizinprodukts*, einschließlich etwaiger Anforderungen an die Erstellung zusätzlicher Daten;
 - h) Aspekte der biologischen Beurteilung, die bestimmte technische Kompetenzen erfordern (z. B. analytische Prüfung, biologische Prüfung, Toxikologie, Konstruktion) und
 - i) für die *biologische Beurteilung* verantwortliche Person(en).

ANMERKUNG Ein Plan kann ein sich entwickelndes Dokument sein, das als Entwurf beginnt und mit der Erfassung von Informationen präzisiert wird (siehe 6.2, 6.3, 6.6).

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

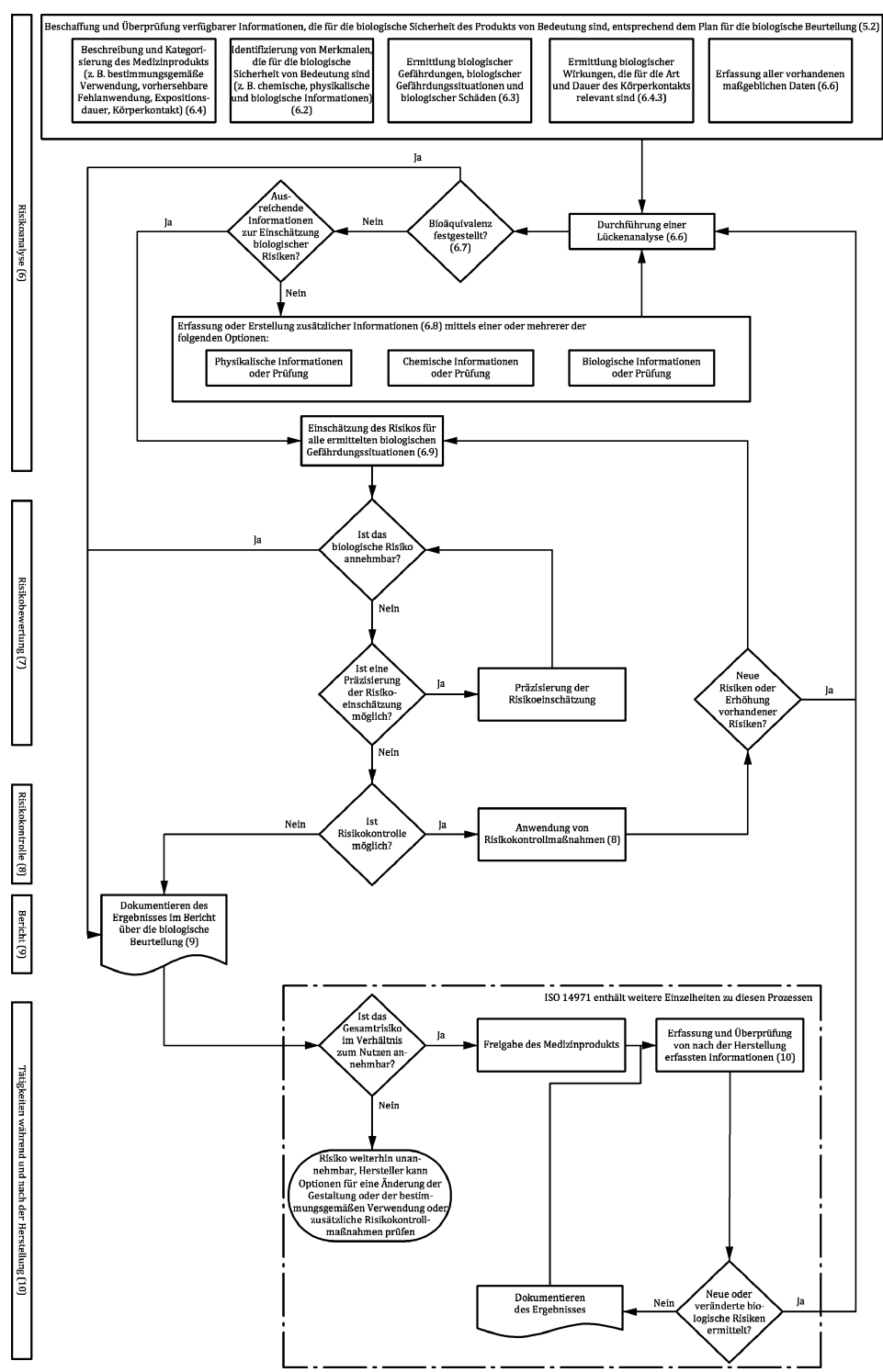


Bild 2 — Prozess der Durchführung einer biologischen Beurteilung

6 Analyse des biologischen Risikos

6.1 Allgemeiner Ansatz

Die *biologische Beurteilung* muss den *Lebenszyklus* des *Medizinprodukts* von der Konzeption und Entwicklung über die Erstanwendung bis hin zur endgültigen Außerbetriebnahme oder Beendigung der Verwendung abdecken. Bei dieser Beurteilung müssen alle verfügbaren maßgeblichen Informationen berücksichtigt werden, ein-

schließlich chemischer und physikalischer Informationen, präklinischer Prüfungen, klinischer Studien, Erfahrungen nach der Markteinführung und sonstiger relevanter Informationen.

Enthält ein *Medizinprodukt* *neuartige Materialien*, zu denen in der Literatur keine ausreichenden toxikologischen Daten vorhanden sind, muss der *Hersteller* für eine *Beurteilung des biologischen Risikos* ausreichende Informationen beschaffen wie in Abschnitt 6.2 ausgeführt.

Die Berücksichtigung von Datenquellen sollte breit angelegt sein. Die Daten dürfen aus *Herstellerinformationen*, öffentlichen behördlichen Informationen wie Datenbanken zu unerwünschten Ereignissen, Kundenrückmeldungen, Toxikologiedatenbanken sowie wissenschaftlicher und klinischer Literatur stammen. Die Informationen können Daten über maßgebliche Medizinprodukte umfassen.

ANMERKUNG 1 Einige der in 6.2 bis 6.5 beschriebenen Prozesse können parallel durchgeführt werden.

ANMERKUNG 2 Der Umfang der Analyse des *biologischen Risikos* kann sehr weit gefasst sein (z. B. bei der Entwicklung eines neuen *Medizinprodukts*, mit dem ein *Hersteller* wenig oder keine Erfahrung hat), oder er kann eingegrenzt sein (z. B. bei der Analyse der Auswirkungen einer Änderung an einem vorhandenen *Medizinprodukt*, zu dem in den Unterlagen des *Herstellers* bereits viele Informationen vorliegen).

6.2 Ermittlung von Merkmalen im Zusammenhang mit der biologischen Sicherheit

Bei der Ermittlung von Merkmalen im Zusammenhang mit der *biologischen Sicherheit* muss den folgenden Eigenschaften des *fertigen Medizinprodukts* besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden:

- Gestaltung und *Herstellungsmaterialien* des Produkts (d. h. alle *Materialien* mit *direktem Kontakt* oder *indirektem Kontakt*) und ihre Wechselwirkungen;
- physikalische Merkmale – einschließlich, aber nicht beschränkt auf – Porosität, Partikelgröße, Form und Oberflächenmorphologie (siehe ISO/TS 10993-19);

ANMERKUNG 1 *Medizinprodukte*, die *Nanomaterialien* enthalten, freisetzen oder daraus bestehen, können aufgrund ihrer potentiell einzigartigen Eigenschaften spezielle Herausforderungen für die *biologische Beurteilung* darstellen (siehe ISO/TR 10993-22);

- Einfluss von Herstellungsprozessen auf *Herstellungsmaterialien* (z. B. Passivierung, Laserbeschriftung, Strahlung);
- Einführung zusätzlicher *Bestandteile* bei der Herstellung (z. B. Zusatzstoffe, Prozessverunreinigungen oder Sterilisationsrückstände);

ANMERKUNG 2 ISO 10993-7 enthält Anforderungen im Zusammenhang mit Ethylenoxid-Sterilisationsrückständen.

- Primärpackmittel, aus deren *Material Bestandteile* in das *Medizinprodukt* gelangen können;

ANMERKUNG 3 In einigen Fällen können *Bestandteile* aus anderen Verpackungskomponenten (z. B. Leim, Klebstoff) durch die Primärverpackung eingebracht werden und das *biologische Risiko* beeinflussen;

- Interaktionen mit anderen *Medizinprodukten* oder Arzneimitteln, die Kontakt zu dem Produkt haben, wodurch *Bestandteile* auf die gewebekontaktierenden Komponenten des *Medizinprodukts* übertragen oder deren physikalische Merkmale beeinflusst werden können;

BEISPIEL Werkzeuge zur Beaufschlagung von Ventilen, zum Crimpen oder Umbiegen.

- Bestandteile*, die auf der Produktoberfläche verfügbar sind oder als *Bestandteile* aus dem *fertigen Medizinprodukt* freigesetzt werden (siehe ISO 10993-17 und ISO 10993-18);

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 prEN ISO 10993-1:2024 (D)

- h) gegebenenfalls mögliche Abbauprodukte (siehe ISO 10993-9 zu allgemeinen Grundsätzen bzw. ISO 10993-13, ISO 10993-14 und ISO 10993-15 zu Abbauprodukten aus Polymeren, Keramiken bzw. Metallen und Legierungen);
- i) Veränderungen hinsichtlich der Leistung und Merkmale des *fertigen Medizinprodukts* während seines *Lebenszyklus*.

Die in die *biologische Beurteilung* einbezogenen Informationen werden in erster Linie durch die Art, Häufigkeit und Dauer des Kontakts (siehe 6.4) und die für das *Medizinprodukt* oder *Material* ermittelten *biologischen Gefährdungen* (siehe 6.5) bestimmt.

Weitere Leitlinien zur *Material*charakterisierung finden sich in Anhang A sowie ISO 10993-18 und ISO/TS 10993-19.

ANMERKUNG 4 ISO/TR 24971:2020, Anhang A behandelt die Ermittlung von Gefährdungen und Merkmalen im Zusammenhang mit der Sicherheit.

6.3 Ermittlung biologischer Gefährdungen, biologischer Gefährdungssituationen und möglicher biologischer Schäden

Die Erfassung *physikalischer und chemischer Informationen* über das *Medizinprodukt* oder eine Komponente eines solchen sowie für die im Herstellungsprozess (einschließlich der Sterilisation) verwendeten *Materialien* ist ein entscheidender erster Schritt der *biologischen Beurteilung*.

Diese Informationen ermöglichen die Ermittlung *biologischer Gefährdungen* in Form des Vorliegens toxischer *Bestandteile* oder gefährlicher physikalischer Merkmale des Produkts.

Aus den Daten zur Charakterisierung des *Medizinprodukts* müssen alle *biologischen Gefährdungen* ermittelt werden. Dies beinhaltet:

- Bestimmung aller vorhandenen gefährlichen *Bestandteile* und, wenn anhand der verfügbaren Informationen möglich, Schätzung der im *fertigen Medizinprodukt* vorhandenen Menge, und
- Bestimmung aller gefährlichen physikalischen Merkmale und der damit verbundenen unerwünschten biologischen Reaktion (*biologischer Schaden*), die das physikalische Merkmal verursachen kann.

Weisen die Daten zur Charakterisierung des Medizinprodukts auf das Vorhandensein eines bekannten gefährlichen *Bestandteils* hin (z. B. eines starken Karzinogens oder Neurotoxins), muss das Risiko zusätzlich zu den anderen *biologischen Effekten*, die der Produktkategorisierung entsprechen, bewertet werden (wie in Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 angegeben).

Mit physikalischen Merkmalen verbundene Gefährdungen können schwieriger zu quantifizieren und zu charakterisieren sein als toxische *Bestandteile* (bei denen eine Schätzung der verfügbaren Masse eine Quantifizierung ermöglicht). Zu den Faktoren, die möglicherweise zu betrachten sind, zählen die Anzahl der in das Gewebe freigesetzten Partikel und Metriken wie Porosität, Textur und Gesamtoberfläche des betreffenden Elements sowie die jeweilige Position im Körper.

Der Umfang der erforderlichen *physikalischen und chemischen Informationen* hängt von der Art und Dauer des Kontakts mit dem *Medizinprodukt* und den ermittelten *biologischen Gefährdungen* ab. Die chemische Charakterisierung muss sich mindestens auf die *Herstellungsmaterialien* sowie auf mögliche Rückstände von Verarbeitungshilfsstoffen oder Zusatzstoffen, die bei der Herstellung verwendet wurden, beziehen. Darüber hinaus sind möglicherweise Informationen zur physikalischen Charakterisierung erforderlich, insbesondere bei implantierten *Medizinprodukten* oder *Medizinprodukten*, die mit Blut in Kontakt kommen. Die physikalische Charakterisierung muss mindestens auf allgemeine Oberflächeneigenschaften und potentiell gefährliche Merkmale eingehen, wenn diese ein *biologisches Risiko* darstellen könnten.

Die Verwendung quantitativer Informationen ermöglicht für jede *biologische Gefährdungssituation* eine quantitative Abschätzung der *biologischen Risiken* (siehe 6.9), jedoch können auch qualitative Informationen für die *Beurteilung des biologischen Risikos* ausreichend sein.

Die *chemische* Charakterisierung muss nach ISO 10993-18 durchgeführt werden. Relevante physikalische Merkmale müssen charakterisiert werden. ISO/TS 10993-19 enthält Leitlinien für die physikalische Charakterisierung.

Wenn unter den Bedingungen der Herstellung, der Sterilisation, des Transports, der Lagerung oder der *bestimmungsgemäßen Verwendung* des *Medizinprodukts* die Möglichkeit eines Abbaus besteht, müssen gegebenenfalls das Vorliegen und die Merkmale der Abbauprodukte untersucht werden, um mit dem Abbau verbundene *biologische Gefährdungen* zu ermitteln (siehe 6.5.11.7 und 6.8.3).

Das Vorliegen einer *biologischen Gefährdung* führt nicht notwendigerweise zu einem *biologischen Schaden*. Die Bestimmung des *biologischen Risikos* erfordert eine Beurteilung, ob eine *biologische Gefährdungssituation* vorliegt.

BEISPIEL für *biologische Gefährdungssituationen* können u. a. sein:

- freigesetzte *Bestandteile*, die bekanntermaßen bioakkumulieren;
- schädliche Zusatzstoffe (z. B. einige Weichmacher, Pigmente), Katalysatoren und andere *Bestandteile* (z. B. nicht umgesetzte Monomere) oder aus *Materialien* freigesetzte gefährliche Partikel;
- Drittkörperverschleiß von kobalthaltigen *Gelenkimplantaten* und dadurch bedingte Freisetzung toxischer Kobaltmengen in das umliegende Gewebe und das Kreislaufsystem.

BEISPIEL die nicht zu *biologischen Gefährdungssituationen* führen, können u. a. sein:

- schädliche Zusatzstoffe, Katalysatoren und andere *Bestandteile* oder gefährliche Partikel, die in nicht abbaubaren *Materialien* enthalten sind, aber während der Verwendung vollständig im *Matrixmaterial* eingeschlossen bleiben;
- toxische Bestandteile von Herzschrittmacherbatterien, die im Inneren des Herzschrittmachers eingeschlossen und physikalisch vom umgebenden Gewebe und Kreislaufsystem getrennt sind.

6.4 Kategorisierung von Medizinprodukten und Festlegung des Umfangs der Bewertung

6.4.1 Allgemeines

Der *Hersteller* muss die *bestimmungsgemäße Verwendung* des betreffenden *Medizinprodukts* dokumentieren. Bei der *bestimmungsgemäßen Verwendung* sollten Informationen wie die vorgesehene/-r/-s medizinische Indikation, Patientengruppe, Körperteil oder Gewebeart, mit dem eine Wechselwirkung erfolgt, Verwendungsumgebung, Funktionsprinzip sowie Art und Dauer des Körperkontakts berücksichtigen.

Bei der Kategorisierung des *Medizinprodukts* müssen die möglichen Auswirkungen einer *vernünftigerweise vorhersehbaren Fehlanwendung* nach ISO 14971 berücksichtigt werden, wenn vorliegende Informationen (z. B. Daten aus der Überwachung nach der Markteinführung, klinische Literatur) darauf hindeuten, dass das Produkt außerhalb seiner *bestimmungsgemäßen Verwendung* eingesetzt werden könnte und diese Fehlanwendung als systematisch eingestuft wird.

Beispiele für eine Fehlanwendung sind u. a.:

- Verwendung über den vom *Hersteller* vorgesehenen Zeitraum hinaus mit der Folge einer längeren Expositionsdauer (siehe 6.4.2);
- Verwendung an einem anderen als dem vom *Hersteller* vorgesehenen Gewebeort (siehe 6.4.5);
- Verwendung bei einer anderen als der vom *Hersteller* vorgesehenen Patientengruppe.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 prEN ISO 10993-1:2024 (D)

Zur Bestimmung des Umfangs und der Vorgehensweise bei der *biologischen Beurteilung* muss das *Medizinprodukt* nach Art und Dauer des Körperkontakts kategorisiert werden. Dies ermöglicht die Ermittlung möglicher *biologischer Effekte* und erleichtert die Auswahl geeigneter Datensätze für die *Einschätzung des biologischen Risikos* und die Bewertung der biologischen Reaktion.

Beim Körperkontakt kann es sich entweder um einen *direkten Kontakt* oder einen *indirekten Kontakt* handeln. *Direkter Kontakt* kann mit physikalischem Kontakt im oder am Körper (z. B. bei einem Hüftimplantat oder einem Wundverband) oder ex vivo (z. B. bei einem Kreislauf zur Sauerstoffversorgung des Bluts, Geräten zur vorübergehenden Lagerung und zum Transport von Organen für die Transplantation) erfolgen. *Indirekter Kontakt* kann durch den Transport von *Bestandteilen* in einem Fluid (Gas oder Flüssigkeit) erfolgen, das vom *Medizinprodukt* zu den Geweben gelangt (z. B. Infusionsgeräte, Beatmungsgeräte).

ANMERKUNG Die Normenreihe ISO 18562 behandelt die *biologische Beurteilung* von Produkten oder Komponenten mit Gaswegen.

Einige *Medizinprodukte*, z. B. solche mit mehreren *bestimmungsgemäßen Verwendungen*, können in mehr als eine Kategorie von Körperkontakt oder Kontaktdauer fallen. In diesen Fällen muss eine Bewertung für alle zutreffenden Kategorien oder für die Worst-Case-Kategorie (ungünstigster Fall, mit entsprechender Begründung) durchgeführt werden.

Bei Medizinprodukten, die in unterschiedliche Kategorien fallende Komponenten enthalten (z. B. eine Komponente mit Langzeitkontakt und ein Einführsystem mit kurzzeitigem Kontakt, das nur während eines chirurgischen Eingriffs zum Einsetzen der Langzeitkomponente verwendet wird), müssen die Komponenten getrennt bewertet werden. So wird beispielsweise ein Einführsystem, das nur während eines chirurgischen Eingriffs zum Einsetzen eines implantierbaren Medizinprodukts verwendet wird, getrennt von diesem bewertet. Wenn mehr als eine Kategorie zutrifft, kann alternativ die Worst-Case-Kategorie auf alle Komponenten angewendet werden, sofern dies begründet wird.

6.4.2 Kategorien der Expositionsdauer

Medizinprodukte müssen nach der voraussichtlichen Dauer des *direkten Kontakts* oder *indirekten Kontakts* kategorisiert werden. Bei beabsichtigter oder vernünftigerweise vorhersehbarer mehrfacher Exposition gegenüber einem Produkt muss die Kategorie der Expositionsdauer auf der Grundlage der *gesamten Expositionszeit* bei einem einzigen Patienten bestimmt werden.

Kann ein *Material* oder *Medizinprodukt* bezüglich der Dauer in mehr als eine Kategorie eingestuft werden, müssen die für die längste Kontaktdauer geltenden Anforderungen wie folgt auf das Produkt angewendet werden:

- a) **kurzzeitige Exposition:** ein *Medizinprodukt* mit einer *gesamten Expositionszeit* von höchstens 1 d;

ANMERKUNG Weitere Leitlinien zur Bewertung von *Medizinprodukten* mit kurzzeitiger Exposition bei sehr kurzer Kontaktdauer sind in 6.5.11.2 ausgeführt.

- b) **längere Exposition:** ein *Medizinprodukt* mit einer *gesamten Expositionszeit* von mehr als 1 d, aber nicht mehr als 30 d, und

- c) **Langzeitexposition:** ein *Medizinprodukt* mit einer *gesamten Expositionszeit* von mehr als 30 d.

6.4.3 Berechnung der Expositionsdauer für *Medizinprodukte* mit täglichem Gewebekontakt

Täglicher Kontakt liegt vor, wenn ein *Medizinprodukt* jeden Tag für einen beliebigen Teil des Tages mit dem Körper in Kontakt kommt. Bei solchen *Medizinprodukten* ist die *gesamte Expositionszeit* die Anzahl der Kalendertage zwischen der ersten und der letzten Verwendung des *Medizinprodukts*.

BEISPIEL 1 Ein Gerät zur Anwendung eines kontinuierlich positiven Atemwegsdrucks (en: Continuous Positive Airway Pressure, CPAP), das lebenslang jeden Tag für 5 Stunden verwendet wird, ist ein *Medizinprodukt* mit Langzeitexposition.

BEISPIEL 2 Ein Einweg-Ernährungs sondenset, das mit einem Ernährungspumpensystem verwendet wird, wird bei einem einzelnen Patienten im Laufe der Behandlung mehrfach ausgetauscht (wobei z. B. eine tägliche Verwendung von 2 h über 14 Tage als längere Exposition bzw. eine tägliche Verwendung von 2 h über mehr als 30 Tage als Langzeitexposition eingestuft würde).

6.4.4 Berechnung der Expositionsdauer für *Medizinprodukte* mit intermittierendem Gewebekontakt

Intermittierender Kontakt liegt vor, wenn bei der Verwendung eines Produkts zwischen aufeinander folgenden Gewebekontakten ein Zeitraum von > 24 h liegt. Dabei kann es sich um die wiederholte Verwendung desselben *Medizinprodukts* oder um ausgetauschte Exemplare des betreffenden *Medizinprodukts* handeln.

Bei solchen *Medizinprodukten* wird die *gesamte Expositionszeit* berechnet, indem die Anzahl der Kalendertage zwischen der ersten und der letzten Verwendung des *Medizinprodukts* addiert wird. Dies gilt unabhängig davon, wie lange ein einzelnes Produkt an einem bestimmten Tag verwendet wird.

BEISPIEL 1 Bei Verwendung eines *Medizinprodukts* in wiederholten Behandlungssitzungen zur chronischen Hämodialyse (z. B. alle 3 Tage für 4 h über einen Zeitraum von 6 Wochen) würden 42 Kalendertage angesetzt, was als Langzeitexposition eingestuft würde.

Ist jedoch die Zeitspanne zwischen den einzelnen Anwendungen so lang, dass eine Bioakkumulation unwahrscheinlich ist, wird die *gesamte Expositionszeit* durch Addition der Anzahl der *Kontaktstage* zwischen der ersten und der letzten Anwendung des *Medizinprodukts* berechnet.

BEISPIEL 2 Bei Verwendung eines *Medizinprodukts* in wiederholten Behandlungssitzungen zur Leukozytapherese (z. B. 1 h Anwendung bis zu dreimal wöchentlich für insgesamt bis zu 10 Sitzungen) in begründeten Fällen würden 10 *Kontaktstage* angesetzt, was als längere Exposition eingestuft würde.

BEISPIEL 3 Bei Verwendung von Überleitsystemen für Infusionspumpen nur wenige Male im Jahr (z. B. Behandlungsdauer von 1 h alle 6 Monate für höchstens 3 Jahre) würden 6 *Kontaktstage* angesetzt, was als längere Exposition eingestuft würde.

Die Vorgehensweise zur Bestimmung der *gesamten Expositionszeit* muss begründet und dokumentiert werden. Sofern gerätespezifische Normen Leitlinien für die Kategorisierung enthalten, sollten diese berücksichtigt werden.

ANMERKUNG Bei bestimmten *Medizinprodukten*, von welchen nach dem Entfernen des *Medizinprodukts* Bestandteile zurückbleiben können, wie z. B. Resorptionssalben oder Einführsysteme mit Gleitmitteln oder Beschichtungen, kann im Anschluss an eine Lückenanalyse (siehe 6.6) eine Neukategorisierung erforderlich sein, bei der eine längere Exposition angesetzt wird.

6.4.5 Körperkontakt und zu berücksichtigende biologische Effekte

6.4.5.1 Allgemeines

Medizinprodukte müssen nach der Art und Dauer ihres Körperkontakts kategorisiert werden. Die *biologischen Effekte*, die mit der jeweiligen Art oder Dauer des Kontakts verbunden sind, werden im Folgenden beschrieben.

6.4.5.2 Medizinprodukte

Hierbei handelt es sich um *Medizinprodukte* (oder Komponenten), die weder *direkten Kontakt* noch *indirekten Kontakt* mit dem Körper haben. Da *Medizinprodukte ohne Kontakt* nicht mit dem Körper in Berührung kommen, ist für solche Produkte keine *biologische Beurteilung* erforderlich.

BEISPIEL Diagnosesoftware, Röntgeneratoren für die medizinische Bildgebung. *Medizinprodukte* für die In-vitro-Diagnostik (IVD) (Assays, Reagenzien und Analysegeräte), die zur Durchführung von Messungen an Gewebeproben außerhalb des Patienten verwendet werden.

ANMERKUNG 1 *Medizinprodukte*, die zur Entnahme von Gewebeproben verwendet werden, wie z. B. Nadeln, Skalpelle oder Lanzetten, gelten als Produkte mit Körperkontakt.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

ANMERKUNG 2 Medizinprodukte, die zur Aufbewahrung einer Gewebeprobe oder Körperflüssigkeit verwendet werden, wie z. B. Organperfusionssysteme, gelten als Produkte mit *indirektem Kontakt*.

6.4.5.3 Medizinprodukte in Kontakt mit intakter Haut

Hierbei handelt es sich um *Medizinprodukte*, die nur mit intakter, nicht geschädigter Haut *direkten Kontakt* oder *indirekten Kontakt* haben.

BEISPIEL Elektroden, externe Prothesen, Klebebänder und Druckverbände.

Für diese *Medizinprodukte* müssen die in Tabelle 1 aufgeführten *biologischen Effekte* bewertet werden.

Tabelle 1 — *Biologische Effekte, die bei Medizinprodukten in Kontakt mit intakter Haut zu berücksichtigen sind*

Dauer	Biologischer Effekt ^{1 2 3}										
	Zytotoxizität (6.5.2)	Sensibilisierung (6.5.4)	Irritation (6.5.3)	Systemische Toxizität (6.5.5)				Lokale Effekte nach Gewebekontakt (6.5.6)	Genotoxizität (6.5.7)	Karzinogenität (6.5.8)	Hämokompatibilität (6.5.9)
				Akut	Subakut	Subchronisch	Chronisch				
A – kurzzeitig (< 1 d)	E	E	E								
B – länger (1 d bis 30 d)	E	E	E								
C – langfristig (> 30 d)	E	E	E								
E = Zu bewertende biologische Effekte.											
<div><div>1</div><div>Es ist wichtig zu betonen, dass bei der Ermittlung eines zu bewertenden Effekts zunächst die vorhandenen Datensätze heranzuziehen sind und nur dann, wenn diese für eine <i>Beurteilung des biologischen Risikos</i> nicht ausreichen, zusätzliche Prüfungen in Erwägung gezogen werden sollten. Diese Tabelle ist keine Checkliste für Prüfungen (siehe 6.6).</div><div>2</div><div>Bei einigen <i>Medizinprodukten</i> kann es angebracht sein, die Bewertung zusätzlicher <i>biologischer Effekte</i> in Erwägung zu ziehen, die nicht in dieser Tabelle aufgeführt sind, z. B. bei <i>Medizinprodukten</i>, die aus einem <i>neuartigen Material</i> hergestellt werden.</div><div>3</div><div>Es ist auch wichtig zu prüfen, ob besondere Umstände vorliegen, die eine Bewertung weiterer <i>biologischer Effekte</i> (siehe 6.5.10) oder die Berücksichtigung anderer Faktoren (siehe 6.5.11) erforderlich machen.</div></div>											

6.4.5.4 Medizinprodukte in Kontakt mit intakter Schleimhaut

Hierbei handelt es sich um *Medizinprodukte*, die mit intakten Schleimhäuten *direkten Kontakt* oder *indirekten Kontakt* haben.

BEISPIEL Kontaktlinsen, Harnblasenkatheter, intravaginale und intrainestinale Medizinprodukte (Magensonden, Sigmoidoskope, Koloskope, Gastroskope), endoskopische Spülsysteme und Schläuche, Trachealkanülen, Bronchoskope, einige Dentalprothesen und kieferorthopädische Vorrichtungen.

Für diese *Medizinprodukte* müssen die in Tabelle 2 aufgeführten *biologischen Effekte* bewertet werden.

Tabelle 2 — *Biologische Effekte, die bei Medizinprodukten in Kontakt mit intakten Schleimhäuten zu berücksichtigen sind*

Dauer	Biologischer Effekt ^{1 2 3}										
	Zytotoxizität (6.5.2)	Sensibilisierung (6.5.4)	Irritation (6.5.3)	Systemische Toxizität (6.5.5)				Lokale Effekte nach Gewebekontakt (6.5.6)	Genotoxizität (6.5.7)	Karzinogenität (6.5.8)	Hämkompatibilität (6.5.9)
				Akut	Subakut	Subchronisch	Chronisch				
A – kurzzeitig (≤ 1 d)	E	E	E								
B – länger (1 d bis 30 d)	E	E	E	E	E			E	E		
C – langfristig (> 30 d)	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
E = Zu bewertende <i>biologische Effekte</i> .											
<div><div>1</div><div>Es ist wichtig zu betonen, dass bei der Ermittlung eines zu bewertenden Effekts zunächst die vorhandenen Datensätze heranzuziehen sind und nur dann, wenn diese für eine Beurteilung des <i>biologischen Risikos</i> nicht ausreichen, zusätzliche Prüfungen in Erwägung gezogen werden sollten. Diese Tabelle ist keine Checkliste für Prüfungen (siehe 6.6).</div><div>2</div><div>Bei einigen <i>Medizinprodukten</i> kann es angebracht sein, die Bewertung zusätzlicher <i>biologischer Effekte</i> in Erwägung zu ziehen, die nicht in dieser Tabelle aufgeführt sind, z. B. bei <i>Medizinprodukten</i>, die aus einem <i>neuartigen Material</i> hergestellt werden.</div><div>3</div><div>Es ist auch wichtig zu prüfen, ob besondere Umstände vorliegen, die eine Bewertung weiterer <i>biologischer Effekte</i> (siehe 6.5.10) oder die Berücksichtigung anderer Faktoren (siehe 6.5.11) erforderlich machen.</div></div>											

6.4.5.5 Medizinprodukte in Kontakt mit verletzten oder geschädigten Oberflächen (Haut oder Schleimhäute) oder inneren Geweben außer zirkulierendem Blut

Dies sind:

- oberflächenkontaktierende *Medizinprodukte*, die mit verletzter oder geschädigter Haut oder Schleimhaut *direkten Kontakt* oder *indirekten Kontakt* haben;

BEISPIEL Wundverbände, Produkte zur Förderung der Wundheilung und Okklusivverbände für Ulzera, Verbrennungen und Granulationsgewebe.

- *Medizinprodukte* mit *direktem Kontakt* oder *indirektem Kontakt* mit Knochen, Dentin, innerem Weichteilgewebe oder Organen;

BEISPIEL

- *Medizinprodukte* mit Kontakt zu Gewebe, Knochen, Zahnmark/Dentin einschließlich Laparoskopien, Drainagesystemen, Zahnfüllmaterialien, Hautklammern, Drähten und Biopsienadeln.
- *Medizinprodukte* mit *indirektem Kontakt*, die als Leitungen für die Lagerung von Flüssigkeiten oder deren Abgabe an Knochen oder Gewebe dienen, einschließlich Schlauchsysteme zur Spülung, Infusion oder Drainage.
- *Medizinprodukte* mit Kontakt zu Knochen, einschließlich orthopädischer Stifte, Platten, Gelenkprothesen, Knochenzemente und intraossärer Geräte.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

— *Medizinprodukte* mit Kontakt zu Weichteilgeweben und Gewebsflüssigkeiten, einschließlich Herzschrittmacher, Arzneimittelspendersysteme, neuromuskuläre Sensoren und Stimulatoren, Sehnenersatz, *Brustimplantate*, künstliche Kehlköpfe, subperiostale *Implantate*, Ligaturklemmen und Intrauterinpressare, die ihre Primärfunktion nicht durch chemische Aktivität erreichen.

Für diese *Medizinprodukte* müssen die in Tabelle 3 aufgeführten *biologischen Effekte* bewertet werden.

Tabelle 3 — Biologische Effekte, die bei Medizinprodukten zu berücksichtigen sind, die Kontakt entweder mit verletzten oder geschädigten Oberflächen (Haut oder Schleimhäuten) oder mit inneren Geweben außer zirkulierendem Blut haben

Dauer	Biologischer Effekt ^{1 2 3}										
	Zytotoxizität (6.5.2)	Sensibilisierung (6.5.4)	Irritation (6.5.3)	Systemische Toxizität (6.5.5)				Lokale Effekte nach Gewebekontakt (6.5.6)	Genotoxizität (6.5.7)	Karzinogenität (6.5.8)	Hämkompatibilität (6.5.9)
				Akut	Subakut	Subchronisch	Chronisch				
A – kurzzeitig (< 1 d)	E	E	E	E							
B – länger (1 d bis 30 d)	E	E	E	E	E			E	E		
C – langzeitig (> 30 d)	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
E = Zu bewertende biologische Effekte.											
<div><div>1</div><div>Es ist wichtig zu betonen, dass bei der Ermittlung eines zu bewertenden Effekts zunächst die vorhandenen Datensätze heranzuziehen sind und nur dann, wenn diese für eine Beurteilung des biologischen Risikos nicht ausreichen, zusätzliche Prüfungen in Erwägung gezogen werden sollten. Diese Tabelle ist keine Checkliste für Prüfungen (siehe 6.6).</div><div>2</div><div>Bei einigen <i>Medizinprodukten</i> kann es angebracht sein, die Bewertung zusätzlicher biologischer Effekte in Erwägung zu ziehen, die nicht in dieser Tabelle aufgeführt sind, z. B. bei <i>Medizinprodukten</i>, die aus einem <i>neuartigen Material</i> hergestellt werden.</div><div>3</div><div>Es ist auch wichtig zu prüfen, ob besondere Umstände vorliegen, die eine Bewertung weiterer biologischer Effekte (siehe 6.5.10) oder die Berücksichtigung anderer Faktoren (siehe 6.5.11) erforderlich machen.</div></div>											

6.4.5.6 Medizinprodukte in Kontakt mit zirkulierendem Blut

Hierbei handelt es sich um *Medizinprodukte*, die *direkten Kontakt* oder *indirekten Kontakt* mit zirkulierendem Blut haben, einschließlich *Medizinprodukten*, in denen Blut für die Anwendung bei Menschen gelagert wird oder die als Leitungen dienen, um dem Blut Flüssigkeiten zuzuführen oder zu entziehen.

BEISPIEL

- Infusions- und Transfusionsausstattungen, Verlängerungsschläuche, Übertragungs- und Bluttransfusionsausstattungen.
- Vorübergehende Elektroden für Herzschrittmacher, Oxygenatoren, Hämoadsorbentien und Immunadsorbentien.
- *Medizinprodukte* mit Komponenten, die innerhalb oder außerhalb des Körpers angewendet werden, wie z. B. intravasculäre Katheter oder Einführsysteme, Schläuche und Zubehör für extrakorporeale Oxygenatoren, Dialysegeräte sowie Dialyseschläuche und -zubehör.

- Herzschrittmacherelektroden und -leitungen innerhalb des kardiovaskulären Systems, künstliche arteriovenöse Fisteln, Herzklappen, Gefäßtransplantate, -prothesen und -stents, interne Arzneimittelabgabekatheter, Gefäß- und Herzimplantate sowie Herzunterstützungssysteme.

Produkte, die nur mit blutendem Gewebe in Kontakt kommen (z. B. Hernienreparaturtransplantate oder nicht zur Blutstillung bestimmte Wundauflagen) sind nicht Bestandteil dieser Kategorie.

Für *Medizinprodukte*, die in Kontakt mit zirkulierendem Blut kommen, müssen die in Tabelle 4 aufgeführten *biologischen Effekte* bewertet werden.

Tabelle 4 — Biologische Effekte, die bei Medizinprodukten in Kontakt mit zirkulierendem Blut zu berücksichtigen sind

Dauer	Biologischer Effekt ^{1 2 3}										
	Zytotoxizität (6.5.2)	Sensibilisierung (6.5.4)	Irritation (6.5.3)	Systemische Toxizität (6.5.5)				Lokale Effekte nach Gewebekontakt (6.5.6)	Genotoxizität (6.5.7)	Karzinogenität (6.5.8)	Hämkompatibilität (6.5.9)
				Akut	Subakut	Subchronisch	Chronisch				
A – kurzzeitig (< 1 d)	E	E	E	E					E ⁵		E
B – länger (1 d bis 30 d)	E	E	E	E	E			E ⁴	E		E
C – langfristig (> 30 d)	E	E	E	E	E	E	E	E ⁴	E	E	E
E = Zu bewertende <i>biologische Effekte</i> .											
<div><div>1</div><div>Es ist wichtig zu betonen, dass bei der Ermittlung eines zu bewertenden Effekts zunächst die vorhandenen Datensätze heranzuziehen sind und nur dann, wenn diese für eine <i>Beurteilung des biologischen Risikos</i> nicht ausreichen, zusätzliche Prüfungen in Erwägung gezogen werden sollten. Diese Tabelle ist keine Checkliste für Prüfungen (siehe 6.6).</div><div>2</div><div>Bei einigen <i>Medizinprodukten</i> kann es angebracht sein, die Bewertung zusätzlicher <i>biologischer Effekte</i> in Erwägung zu ziehen, die nicht in dieser Tabelle aufgeführt sind, z. B. bei <i>Medizinprodukten</i>, die aus einem <i>neuartigen Material</i> hergestellt werden.</div><div>3</div><div>Es ist auch wichtig zu prüfen, ob besondere Umstände vorliegen, die eine Bewertung weiterer <i>biologischer Effekte</i> (siehe 6.5.10) oder die Berücksichtigung anderer Faktoren (siehe 6.5.11) erforderlich machen.</div><div>4</div><div>Wird nur betrachtet bei <i>Medizinprodukten</i>, die neben dem Kontakt mit zirkulierendem Blut auch <i>direkten Kontakt</i> mit anderen Geweben haben.</div><div>5</div><div>Nur bei implantierbaren <i>Medizinprodukten</i>, bei <i>Medizinprodukten</i>, die <i>neuartige Materialien</i> enthalten, und <i>Medizinprodukten</i>, die in extrakorporalen Kreisläufen verwendet werden.</div></div>											

6.5 Zur Bewertung ermittelte biologische Effekte

6.5.1 Gesamtansatz

Dieser Unterabschnitt enthält einen Leitfaden zum Bewertungsansatz für jeden der ermittelten *biologischen Effekte* und zu Umständen, die möglicherweise Änderungen am Ansatz für die *biologische Beurteilung* erfordern.

Für ein gegebenes *Medizinprodukt* müssen alle als relevant ermittelten *biologischen Effekte* bei der *biologischen Beurteilung* berücksichtigt werden, und der gewählte Ansatz muss begründet und dokumentiert werden.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

Tabelle 1 bis Tabelle 4 stellen einen Rahmen für die *biologische Beurteilung* eines *Medizinprodukts* bereit. Wenn in diesen Tabellen angegeben ist, dass ein *biologischer Effekt* berücksichtigt werden muss, sollten vorhandene Datensätze, die für die entsprechende Wirkung relevant sind, überprüft werden, um festzustellen, ob sie für die Einschätzung der *biologischen Risiken* geeignet sind oder ob zusätzliche Informationen oder Prüfungen für eine zuverlässige Einschätzung des *biologischen Risikos* erforderlich sind (siehe 6.9).

Falls produktspezifische Normen vorhanden sind, die spezifische Anforderungen und Empfehlungen hinsichtlich der *biologischen Beurteilung* oder möglicher *biologischer Schäden* enthalten, sollten diese bei der Entwicklung des Ansatzes für die Beurteilung berücksichtigt werden.

Begründungen für Änderungen der Anforderungen an die Bewertung einiger in Tabelle 1 bis Tabelle 4 aufgeführter *biologischer Effekte* gegenüber der vorigen Version dieser Norm sind in Anhang B angegeben.

6.5.2 Zytotoxizität

Die Bewertung der Zytotoxizität ist ein sinnvoller Einstieg zur Untersuchung eines *Medizinprodukts* auf potenzielle unerwünschte *biologische Effekte*. Daher müssen alle *Medizinprodukte*, die in *direkten Kontakt* oder *indirekten Kontakt* mit dem Körper kommen, ungeachtet der Kontaktdauer auf ihr zytotoxisches Potential hin bewertet werden.

ANMERKUNG 1 Wird bei dieser ersten Bewertung kein zytotoxisches Potential festgestellt, bedeutet dies nicht, dass andere ermittelte *biologische Effekte* nicht bewertet werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Zytotoxizitätsdaten werden im Zusammenhang mit anderen *Biokompatibilitätsdaten* und der *bestimmungsgemäßen Verwendung* des Produkts beurteilt. Jeder zytotoxische Effekt kann bedenklich sein. Er ist jedoch in erster Linie ein Hinweis auf eine potentielle *In-vivo-Toxizität*, und das Produkt kann nicht unbedingt allein aufgrund der Zytotoxizitätsdaten als ungeeignet für eine bestimmte klinische Anwendung eingestuft werden (siehe ISO 10993-5).

6.5.3 Sensibilisierung

Exposition gegenüber *Bestandteilen*, die in oder am *Medizinprodukt* vorhanden sind, kann zu Sensibilisierung führen und diese wiederum zu allergischen Reaktionen.

Daher müssen alle *Medizinprodukte*, die in *direkten Kontakt* oder *indirekten Kontakt* mit dem Körper kommen, ungeachtet der Kontaktdauer auf Sensibilisierung hin bewertet werden.

ANMERKUNG Weitere Leitlinien zu allergischen Reaktionen finden sich in 6.5.10.2 über Immuntoxizität.

6.5.4 Irritation

Irritation kann auftreten entweder aufgrund des Vorhandenseins eines reizenden *Bestandteils* im oder am *Medizinprodukt* oder infolge einer physikalischen Wechselwirkung, beispielsweise durch Kontakt mit Partikeln, die aus einem Irritation auslösenden Produkt freigesetzt werden, oder durch physikalische Wechselwirkungen mit der Oberfläche eines *Medizinprodukts*.

Daher müssen alle *Medizinprodukte*, die in *direkten Kontakt* oder *indirekten Kontakt* mit dem Körper kommen, ungeachtet der Kontaktdauer auf Irritation hin bewertet werden.

BEISPIEL Komponenten eines Medizinprodukts, die in *indirekten Kontakt* mit Blut kommen (z. B. Infusionssysteme), können reizende Substanzen in den Blutkreislauf einbringen, was im Rahmen der *Beurteilung des biologischen Risikos* untersucht werden sollte.

6.5.5 Systemische Toxizität

Medizinprodukte, die *Bestandteile* oder Partikel in den systemischen Kreislauf, das Lymphsystem oder die Cerebrospinalflüssigkeit einbringen können, müssen auf das *biologische Risiko* einer Schädigung durch systemische Toxizität hin bewertet werden.

Bei einer allgemeinen Bewertung der systemischen *Toxizität* (d. h. der akuten, subakuten, subchronischen und chronischen systemischen *Toxizität*) muss das Potential für unerwünschte biologische Reaktionen in Geweben im gesamten Körper berücksichtigt werden. Dabei müssen Organsysteme einbezogen werden, die für die klinische Anwendung des *Medizinprodukts* relevant sind, sowie andere Organe, bei denen chemikalienspezifische Toxizitäten eine Rolle spielen können.

Die Dauer des Körperkontakts ist eine wichtige Determinante der systemischen *Toxizität*, und mit zunehmender Dauer des Körperkontakts ist eine umfassendere Bewertung erforderlich. Die Bewertung der systemischen *Toxizität* erfordert einen mehrstufigen Ansatz wie folgt.

Sofern Medizinprodukte weder aus *neuartigen Materialien* hergestellt werden noch für die Anwendung bei empfindlichen Patientengruppen (z. B. Neugeborenen) vorgesehen sind, ist eine Bewertung der systemischen *Toxizität* in der Regel nicht erforderlich:

- bei Kontakt mit intakter Haut für eine beliebige Dauer oder
- bei kurzzeitigem Kontakt mit Schleimhäuten.

Treffen jedoch andere in 6.5.11 dargelegte Faktoren auf das *Medizinprodukt* zu, kann eine Bewertung der systemischen *Toxizität* erforderlich sein.

Alle anderen Medizinprodukte, die mit dem Körper in Kontakt kommen, müssen bezüglich ihrer akuten systemischen *Toxizität* bewertet werden.

Medizinprodukte, die länger mit dem Körper in Kontakt kommen, müssen auch auf ihre subakute systemische *Toxizität* hin bewertet werden.

ANMERKUNG Im Falle eines Kontakts von > 14 d kann subchronische *Toxizität* von Bedeutung sein.

Medizinprodukte, die länger mit dem Körper in Kontakt kommen, müssen auch bezüglich ihrer subakuten, subchronischen und chronischen systemischen *Toxizität* bewertet werden.

Die systemische *Toxizität* kann im Rahmen einer toxikologischen Risikobewertung der Informationen zur chemischen Charakterisierung des *Medizinprodukts* bewertet werden. Weitere Leitlinien sind in ISO 10993-17 und ISO 10993-18 enthalten.

Wenn jedoch eine Prüfung als notwendig erachtet wird, können die aus umfassenden Implantationsbeurteilungen gewonnenen Informationen auch zur Bewertung der systemischen *Toxizität* geeignet sein, wenn genügend Tiere, Dosierungen und Zeitpunkte einbezogen und beurteilt werden. Es ist nicht immer erforderlich, getrennte Untersuchungen zur akuten, subakuten, subchronischen und chronischen systemischen *Toxizität* durchzuführen. Bei solchen Untersuchungen kann, wenn sie sachgerecht konzipiert und begründet sind, die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der lokalen Effekte nach Gewebekontakt auch kombiniert erfolgen.

6.5.6 Lokale Effekte nach Gewebekontakt

Implantationsstudien dienen der Untersuchung lokaler Gewebereaktionen auf das physische Vorhandensein von *Medizinprodukten* oder Partikeln sowie auf *Bestandteile*, die bei Kontakt mit dem Produkt in das Gewebe gelangen können.

Wenn ein *Medizinprodukt* in *direkten Kontakt* mit bestimmten Geweben oder Organen kommt, sollten die spezifischen Effekte auf diese Gewebe oder Organe betrachtet werden.

Dabei sollten die relevanten Implantationspositionen berücksichtigt werden. Beispielsweise sollten *Medizinprodukte*, die mit intakten Schleimhäuten in Kontakt kommen, im Idealfall im Kontakt mit intakten Schleimhäuten untersucht/betrachtet werden. *Implantationsstudien* können so konzipiert sein, dass gleichzeitig eine Einschätzung des Risikos *biologischer Schäden* und eine Beurteilung der Produktleistung erfolgt.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 prEN ISO 10993-1:2024 (D)

Die Dauer des Kontakts ist wichtig für die Bewertung der lokalen Effekte nach Gewebekontakt, und mit zunehmender Dauer des Körperkontakts ist eine umfassendere Bewertung erforderlich.

Sofern *Medizinprodukte* weder aus *neuartigen Materialien* hergestellt werden noch für die Anwendung bei empfindlichen Patientengruppen (z. B. Neugeborenen) vorgesehen sind, ist eine Bewertung der lokalen Effekte nach Gewebekontakt in der Regel nicht erforderlich:

- bei Kontakt mit intakter Haut für eine beliebige Dauer oder
- bei kurzzeitigem Kontakt mit beliebigen Geweben, einschließlich zirkulierendem Blut.

Treffen jedoch andere in 6.5.11 erläuterte Faktoren auf das Produkt zu, kann eine Bewertung der lokalen Effekte erforderlich sein. Eine Bewertung der lokalen Effekte nach Gewebekontakt ist für *Medizinprodukte* erforderlich, die länger oder langfristig mit Geweben, einschließlich zirkulierendem Blut, in Kontakt kommen.

6.5.7 Genotoxizität

Eine Bewertung der Genotoxizität wird durchgeführt, um zu bestimmen, ob *Bestandteile* vorhanden sind, die zu unerwünschten Effekten im Zusammenhang mit Genotoxizität führen können.

Die Dauer des Kontakts ist wichtig für die Bewertung der Genotoxizität, und mit zunehmender Dauer des Körperkontakts ist eine umfassendere Bewertung erforderlich.

Sofern *Medizinprodukte* weder aus *neuartigen Materialien* hergestellt werden noch für die Anwendung bei empfindlichen Patientengruppen (z. B. Neugeborenen) vorgesehen sind, ist eine Bewertung der Genotoxizität in der Regel nicht erforderlich:

- bei Kontakt mit intakter Haut für eine beliebige Dauer oder
- bei kurzzeitigem Kontakt mit Gewebe, mit Ausnahme von implantierbaren *Medizinprodukten*, die mit zirkulierendem Blut in Kontakt kommen, oder von *Medizinprodukten*, die Teil von extrakorporalen Kreisläufen sind.

Treffen jedoch andere in 6.5.11 erläuterte Faktoren auf das *Medizinprodukt* zu, kann eine Bewertung der Genotoxizität erforderlich sein. Eine Bewertung der Genotoxizität ist für *Medizinprodukte* erforderlich:

- bei längerem Kontakt oder Langzeitkontakt mit Geweben, einschließlich zirkulierendem Blut;
- bei kurzzeitigem Kontakt mit zirkulierendem Blut, wenn sie implantierbar oder Teil eines extrakorporalen Kreislaufs sind.

Enthält das *Medizinprodukt* jedoch *Bestandteile*, die bekanntermaßen genotoxisch sind, sollte das Potential für diesbezüglich relevante Schäden bei der *Beurteilung des biologischen Risikos* unabhängig von der Art oder Dauer des Körperkontakts berücksichtigt werden. Weitere Leitlinien sind in ISO 10993-3 enthalten.

6.5.8 Karzinogenität

Karzinogenität ist bei *Medizinprodukten* bedenklich und kann resultieren aus:

- genotoxischen Mechanismen wie der Exposition gegenüber genotoxischen *Bestandteilen* oder
- nicht genotoxischen Mechanismen wie der Induktion von Zellproliferation oder chronischer Entzündung [1] [10] [11] [12].

Sofern *Medizinprodukte* weder aus *neuartigen Materialien* hergestellt werden noch für die Anwendung bei empfindlichen Patientengruppen (z. B. Neugeborenen) vorgesehen sind, ist eine Bewertung der Karzinogenität in der Regel nicht erforderlich. Treffen jedoch andere in 6.5.11 dargelegte Faktoren auf das Produkt zu, kann eine Bewertung der Karzinogenität erforderlich sein.

Medizinprodukte, die langfristig mit anderen Geweben, einschließlich zirkulierendem Blut, in Kontakt kommen, müssen in Bezug auf die Karzinogenität bewertet werden.

Die In-vivo-Bewertung der Karzinogenität ist komplex und zeitaufwendig. Falls kein signifikantes Krebsrisiko vorhanden ist, werden Karzinogenitätsprüfungen für *Medizinprodukte* nur selten als angemessen betrachtet. Eine umfassende chemische Charakterisierung kann eine robustere Grundlage für die Bewertung der Karzinogenität bieten. Enthält das *Medizinprodukt* jedoch *Bestandteile*, die bekanntermaßen karzinogen sind, sollte das Potential für diesbezüglich relevante Schäden bei der *Beurteilung des biologischen Risikos* unabhängig von der Art oder Dauer des Körperkontakts berücksichtigt werden. Weitere Leitlinien sind in ISO 10993-3 enthalten.

6.5.9 Hämokompatibilität

Produkte, die in *direkten Kontakt* oder *indirekten Kontakt* mit zirkulierendem Blut kommen (unabhängig von der Dauer des Kontakts), können unerwünschte Wechselwirkungen mit dem Blut verursachen, wie z. B. Hämolyse und Thrombose, und müssen bezüglich ihrer Hämokompatibilität bewertet werden.

Die Hämokompatibilität wird sowohl von den *Bestandteilen* als auch von den Oberflächeneigenschaften und der Blutströmung um das Medizinprodukt herum beeinflusst. Daher ist es wichtig, die maßgeblichen chemischen und physikalischen Merkmale von Produkten, die mit Blut in Kontakt kommen, zu kennen, die bei der *Beurteilung des biologischen Risikos* berücksichtigt werden müssen. Weitere Leitlinien sind in ISO 10993-4 enthalten.

6.5.10 Sonstige *biologische Effekte*

6.5.10.1 Berücksichtigung sonstiger Effekte

Zusätzlich zu den spezifischen *biologischen Effekten*, die in Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 beschrieben sind, muss der *Hersteller* prüfen, ob es sonstige *biologische Effekte* gibt, die für sein *Medizinprodukt* von Bedeutung sind.

Im Folgenden werden spezielle Beispiele genannt, die berücksichtigt werden sollten.

6.5.10.2 Immuntoxizität

Eine Bewertung der Immuntoxizität muss in Betracht gezogen werden, wenn die physikalischen oder chemischen Eigenschaften der *Herstellungsmaterialien* oder Datenquellen auf immuntoxikologische Effekte hindeuten oder wenn das immunogene Potential eines der *Bestandteile* unbekannt ist.

Das Verständnis der Immuntoxikologie ist Gegenstand eines sich entwickelnden Wissenschaftszweigs. ISO/TS 10993-20 enthält Leitlinien zur immuntoxikologischen Bewertung.

6.5.10.3 Neurotoxizität

Medizinprodukte oder ihre *Bestandteile*, die *direkten Kontakt* mit Geweben des zentralen oder peripheren Nervensystems haben oder die in indirekten Kontakt mit Nervengewebe oder Cerebrospinalflüssigkeit kommen, müssen bezüglich ihres neurotoxischen Potentials bewertet werden. Bei der Bewertung einer möglichen Neurotoxizität sollte die potentielle Bedeutung systemischer neurotoxikologischer Effekte infolge der Exposition gegenüber den *Bestandteilen* des *Medizinprodukts* sowie lokaler Effekte auf zentrales oder peripheres Nervengewebe in unmittelbarer Nähe des *Medizinprodukts* berücksichtigt werden.

6.5.10.4 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität muss bei *Medizinprodukten* bewertet werden:

- die *neuartigen Materialien* oder *Materialien* mit bekannter Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität enthalten,

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 prEN ISO 10993-1:2024 (D)

- die bei empfindlichen Personengruppen (z. B. schwangeren oder stillenden Frauen und Föten) angewendet werden, oder
- wenn die Möglichkeit besteht, dass *Materialien* oder *Bestandteile* von Medizinprodukten lokal in den Reproduktionsorganen vorhanden sind.

Bei der Bewertung sollten die möglichen Effekte von *Medizinprodukten*, *Materialien* oder deren Extrakten auf die Reproduktionsfunktion, die Embryonalentwicklung (z. B. durch Exposition gegenüber Teratogenen) sowie die pränatale und frühe postnatale Entwicklung berücksichtigt werden. Diese *biologischen Effekte* können mit einer *Beurteilung des biologischen Risikos* behandelt werden, die die chemische Identifizierung von Verunreinigungen, *extrahierbare Substanzen* oder *herauslösbare Substanzen*, eine Exposition von Patienten gegenüber diesen *Bestandteilen*, die Beweiskraft und, falls verfügbar, Informationen über die Wirkungsweise umfasst.

Bei *Medizinprodukten*, die mit intakter Haut in Berührung kommen, ist eine Bewertung der Reproduktions- und Entwicklungstoxizität in der Regel nicht erforderlich. Treffen jedoch andere in 6.5.11 dargelegte Faktoren auf das *Medizinprodukt* zu, kann eine Bewertung der Reproduktions- und Entwicklungstoxizität erforderlich sein.

Eine umfassende chemische Charakterisierung kann eine Grundlage für die Bewertung des potentiellen Vorhandenseins reproduktions- oder entwicklungstoxischer Substanzen bilden. Enthält das *Medizinprodukt* jedoch *Bestandteile*, die bekanntermaßen solche unerwünschten Effekte auslösen, sollte das Potential für solche Schäden bei der *Beurteilung des biologischen Risikos* unabhängig von der Art oder Dauer des Körperkontakts berücksichtigt werden. Weitere Leitlinien sind in ISO 10993-3 enthalten.

6.5.10.5 Materialbedingte Pyrogenität

Pyrogenität liegt vor, wenn bestimmte chemische oder biologische *Bestandteile* von *Medizinprodukten* eine Fieberreaktion hervorrufen. Chemisch induzierte *materialbedingte* Pyrogenität kommt selten vor und wurde bisher nur bei wenigen *Bestandteilen* nachgewiesen [16].

In vielen Fällen kann es ausreichen, eine Begründung dafür vorzulegen, dass die Zusammensetzung des *fertigen Medizinprodukts* (einschließlich der Verarbeitungshilfsstoffe und der herstellungsbedingten Verunreinigungen) kein signifikantes *biologisches Risiko* einer *materialbedingten* Pyrogenität darstellt. Eine Anleitung zu möglichen Bewertungsansätzen findet sich in ISO 10993-11:2017, Anhang G.

Medizinprodukte, die *Bestandteile*, die bereits früher eine pyrogene Reaktion ausgelöst haben, oder chemische Verbindungen mit unbekanntem pyrogenen Potential (z. B. Verwendung eines *neuartigen Materials*) enthalten, sollten bezüglich *materialbedingter* Pyrogenität bewertet werden.

ANMERKUNG Pyrogenität kann auch auftreten, wenn bakterielle Endotoxine oder mikrobielle Verunreinigungen eine Fieberreaktion hervorrufen. Die Bewertung bezüglich des Vorhandenseins von bakteriellen Endotoxinen und anderen mikrobiellen Pyrogenen liegt außerhalb des Anwendungsbereichs dieses Dokuments und wird in ISO 11737-3 behandelt.

6.5.11 Sonstige zu berücksichtigende Faktoren

6.5.11.1 Berücksichtigung sonstiger Faktoren

Das *biologische Risiko* kann durch bestimmte sonstige Faktoren beeinflusst werden. Wenn einer dieser Faktoren zum Tragen kommt, muss der *Hersteller* den gewählten Ansatz begründen und dokumentieren.

Zu den sonstigen Faktoren zählen unter anderem die folgenden.

6.5.11.2 Produkte mit sehr kurzzeitigem Gewebekontakt

Für *Medizinprodukte*, die nur sehr kurzzeitig, typischerweise weniger als eine Minute, mit dem Körper in Kontakt kommen (z. B. Lanzetten, Injektionsnadeln, Kapillarröhrchen), kann der *Hersteller* gegebenenfalls eine schriftliche Begründung dafür vorlegen, dass kein Potential für *biologische Schäden* besteht. Bei Produkten mit wiederholter Anwendung sollte die *gesamte Expositionszeit* berücksichtigt werden.

Bei *Medizinprodukten*, die nach dem Entfernen des *Medizinprodukts* gewebekontaktierende *Materialien* hinterlassen könnten (z. B. Beschichtungen, Gleitmittel), ist jedoch eine ausführlichere *biologische Beurteilung* erforderlich.

6.5.11.3 Medizinprodukte mit Kontakt zu intakter Haut und geringem Risiko

Ein *Medizinprodukt* oder eine Komponente, das/die die folgenden Bedingungen erfüllt, gilt als Produkt mit geringem *biologischen Risiko*, wenn:

- während der üblichen Handhabung des Produkts Kontakt nur mit der intakten Haut des *Anwenders* besteht und
- die hautkontaktierenden Komponenten aus *Materialien* bestehen, die sich in der Vergangenheit bei Verwendung in Verbraucherprodukten oder anderen *Medizinprodukten* mit ähnlicher Kontaktart und -dauer als sicher erwiesen haben.

Für diese *Medizinprodukte* muss eine schriftliche Erklärung dokumentiert werden, in der die *Materialien*, relevante frühere Verwendungen, etwaige (z. B. bei der klinischen Verwendung ähnlicher *Medizinprodukte*) festgestellte *biologische Risiken* sowie die Gründe dafür angegeben sind, warum die betreffenden *biologischen Risiken* für das betrachtete *Medizinprodukt* nicht gelten.

BEISPIEL Außenflächen und Gehäuse von Geräten, Stromkabel und Steuerschnittstellen wie Tastaturen, Knöpfe, Schalter, Anzeigen und Touchscreens.

6.5.11.4 Resorption über die Haut oder Schleimhäute

Medizinprodukte wie Cremes, Tropfen oder andere topische Zubereitungen können zu einer erheblichen Resorption von *Bestandteilen* über die Haut oder Schleimhäute führen. In diesem Fall muss bei der *biologischen Beurteilung* die Möglichkeit einer systemischen Exposition gegenüber aus dem Produkt freigesetzten *Bestandteilen* berücksichtigt und geprüft werden, ob eine Bewertung auf systemische Effekte erforderlich ist.

6.5.11.5 Materialien, die sich während der klinischen Anwendung verändern

Wenn ein *Medizinprodukt* dafür vorgesehen ist, sich während seiner klinischen Anwendung zu verändern, wie z. B. *Materialien*, die *in situ* polymerisieren oder abgebaut werden, müssen bei der Beurteilung alle verschiedenen Zustände des Produkts berücksichtigt werden. Bei einem resorbierbaren Klebstoff, bei dem eine Polymerisation *in situ* vorgesehen ist, umfassen die verschiedenen Produktzustände beispielsweise die Ausgangskomponenten, die Reaktionszwischenprodukte, das vollständig polymerisierte *Material* und die Abbauprodukte.

6.5.11.6 Materialabbau

Die Auswirkungen des Abbaus, ob beabsichtigt oder nicht, müssen bewertet werden, wenn:

- das *Medizinprodukt* so konzipiert ist, dass es resorbierbar oder abbaubar ist, oder wenn
- die Betrachtung der Zusammensetzung des *fertigen Medizinprodukts* ergibt, dass während der Anwendung Abbauprodukte freigesetzt werden können, oder wenn
- während der Anwendung ein physikalischer Abbau (einschließlich Verschleiß) auftreten kann.

ANMERKUNG Der Abbau kann chemische Zersetzung, Korrosion oder physikalische Zersetzung umfassen. Zu den Abbauprodukten gehören sowohl *Bestandteile* als auch Partikel (siehe 6.5.11.7).

In solchen Fällen müssen die Abbauprodukte und die Parameter, die die Abbaurate und den Umfang des Abbaus beeinflussen, dokumentiert werden. Bei *Medizinprodukten*, deren Abbau vorgesehen ist, muss auch der vorgeschlagene Abbaumechanismus dokumentiert werden.

BEISPIEL

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 prEN ISO 10993-1:2024 (D)

- Abrieb von Totalgelenk-Endoprothesen;
- Freisetzung von Partikeln durch unvollständige Herstellung von Zusatzstoffen.

Spezifische Leitlinien zur Prüfung auf Abbau sind in 6.8.3 enthalten.

6.5.11.7 Partikel

Wenn ein *Medizinprodukt* partikelförmige *Materialien* in Gewebe freisetzen kann (z. B. aus Herstellungsrückständen, durch Abbau- oder Abnutzungsprozesse oder auf sonstige Weise), müssen die Auswirkungen dieser partikelförmigen *Materialien* auf die *biologische Sicherheit* bei der *biologischen Beurteilung* berücksichtigt werden.

Bei der *Beurteilung des biologischen Risikos* durch Partikel müssen die folgenden lokalen und systemischen Effekte berücksichtigt werden:

- Effekte im Zusammenhang mit physikalischen Merkmalen und
- Effekte im Zusammenhang mit der Freisetzung von Substanzen aus den Partikeln.

ANMERKUNG ISO/TS 10993-19 enthält Leitlinien zur physikalisch-chemischen, morphologischen und topografischen Charakterisierung von *Materialien* und ISO/TR 10993-22 enthält spezielle Leitlinien zu *Nanomaterialien*.

6.5.11.8 Toxikokinetik

Der Zweck der Durchführung toxikokinetischer Untersuchungen ist die Beurteilung von Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion, ADME) eines *Bestandteils*.

Die Bewertung der Toxikokinetik muss in Betracht gezogen werden:

- a) wenn das *Medizinprodukt* resorbierbar gestaltet ist oder
- b) wenn das *Medizinprodukt* ein *Implantat* mit Langzeitkontakt ist und ein Abbau oder eine signifikante Korrosion des Produkts nachgewiesen oder wahrscheinlich ist oder
- c) wenn wesentliche Mengen potentiell toxischer oder reaktiver Abbauprodukte oder freisetzbarer *Bestandteile* wahrscheinlich oder bekannterweise während der klinischen Anwendung aus dem *Medizinprodukt* in den Körper gelangen können oder
- d) wenn wesentliche Mengen an Nano-Objekten wahrscheinlich oder bekannterweise während der klinischen Anwendung aus einem *Medizinprodukt* in den Körper freigesetzt werden oder
- e) im Fall von Kombinationsprodukten aus einem Arzneimittel und einem Medizinprodukt.

In diesem Zusammenhang sind wesentliche Mengen von *Bestandteilen* Mengen, die zu einem Risiko für *biologische Schäden* führen können.

Die Freisetzung von Abbauprodukten oder anderen *Bestandteilen* aus Metallen, Legierungen und Keramiken ist in der Regel zu gering, um toxikokinetische Untersuchungen zu rechtfertigen, es sei denn, das *Material* ist dazu bestimmt, sich abzubauen.

Toxikokinetische Untersuchungen sind nicht erforderlich, wenn die klinische Exposition bei den erwarteten Raten der Freisetzung von Abbauprodukten oder anderen *Bestandteilen* nachweislich sicher ist. Zur Stützung dieses Ansatzes können klinische Erfahrungen oder toxikologische Daten herangezogen werden.

Spezifische Leitlinien zu toxikokinetischen Untersuchungen sind in 6.8.4 enthalten.

6.5.11.9 Vorliegen gefährlicher Bestandteile

Wenn *Material*informationen darauf hindeuten, dass ein oder mehrere *Bestandteile* mit bekannter Toxizität in einem *Medizinprodukt* in Mengen vorhanden sind, die toxisch sein könnten, muss das damit verbundene Risiko bei der *biologischen Beurteilung* unabhängig von der Kategorisierung behandelt werden (siehe 6.3).

6.6 Lückenanalyse

6.6.1 Allgemeines

Eine Lückenanalyse ist eine Sichtung der verfügbaren Informationen, um zu prüfen, ob die Informationen ausreichen, um eine *Beurteilung des biologischen Risikos* in Übereinstimmung mit diesem Dokument durchzuführen.

Sie wird nach der anfänglichen Datenerfassung durchgeführt. Mit der Lückenanalyse wird festgestellt, ob die verfügbaren Informationen ausreichen, um entweder *Bioäquivalenz* nachzuweisen (siehe 6.7) oder eine *Einschätzung des biologischen Risikos* durchzuführen (6.9). Wenn die Informationen nicht ausreichen, müssen zusätzliche Informationen gesammelt oder erstellt werden, und die Lückenanalyse muss wiederholt werden.

Als zusätzliche Informationen können die physikalische oder chemische Charakterisierung, eine Zusammenstellung von Daten aus der klinischen Anwendung oder die Ergebnisse der biologischen Prüfung des *fertigen Medizinprodukts* herangezogen werden.

Die Lückenanalyse muss dokumentiert werden.

6.6.2 Medizinprodukte, die nach früheren Versionen der Norm beurteilt wurden

Diese Version der Norm darf nicht herangezogen werden, um eine erneute Prüfung von *Medizinprodukten* vorzuschreiben, die bereits auf dem Markt sind und ein etabliertes und annehmbares Sicherheitsprofil aufweisen. Stattdessen müssen die historischen Informationen geprüft und dokumentiert werden, um zu bestimmen, ob etwaige Unterschiede (z. B. bei dem Medizinprodukt, bei der Art seiner Verwendung, in der zugehörigen Literatur und bei negativen Feststellungen) die Schlussfolgerung zur *biologischen Sicherheit* des zu bewertenden Medizinprodukts beeinflussen. Eine Vorgeschichte der sicheren klinischen Anwendung, die Informationen über die zu betrachtenden *biologischen Effekte* umfasst, kann ausreichend sein, sodass keine weitere *biologische Beurteilung* erforderlich ist. Kommt es jedoch zu einer der beschriebenen Änderungen bei der Herstellung und den Tätigkeiten nach der Herstellung (siehe Abschnitt 10), muss eine Bewertung der mit der Änderung verbundenen *biologischen Risiken* anhand der aktuellen Version dieses Dokuments vorgenommen werden.

6.7 Bioäquivalenz

Die *Bioäquivalenz* eines neuen oder geänderten *Medizinprodukts* kann durch Belege dafür gezeigt werden, dass es einem anderen *Medizinprodukt*, für das bereits Daten zum Nachweis der *biologischen Sicherheit* vorliegen, in folgender Hinsicht ausreichend ähnlich ist:

- Art und Dauer des Körperkontakts;
- Zusammensetzung;
- physikalische Merkmale oder mechanische Eigenschaften, die für die *biologische Sicherheit* von Bedeutung sind, und
- Herstellungsprozesse (einschließlich Verpackung und gegebenenfalls Sterilisation).

Ausreichende Ähnlichkeit ist gegeben, wenn etwaige Unterschiede nicht zu neuen oder erhöhten *biologischen Risiken* führen.

BEISPIEL Ein *Bestandteil* im Vergleichsprodukt ist in dem neuen *Medizinprodukt* in geringerer Menge vorhanden oder in höherer Menge, die aber noch unter einer angemessenen Sicherheitsschwelle liegt.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 prEN ISO 10993-1:2024 (D)

Wird *Bioäquivalenz* beansprucht, muss der Nachweis der Äquivalenz anhand der folgenden Schritte dokumentiert und begründet werden (siehe Bild 3).

- **Chemische Äquivalenz:** Situation, in der die chemischen Merkmale zweier *Materialien* oder *Medizinprodukte* so weit ähnlich sind, dass sich aus der Zusammensetzung und Verarbeitung keine zusätzlichen oder anderen *biologischen Risiken* ergeben (siehe ISO 10993-18).
- **Physikalische Äquivalenz:** Situation, in der die physikalischen Merkmale zweier *Materialien* oder *Medizinprodukte* so weit ähnlich sind, dass sich aus der *Konfiguration*, Morphologie, Topographie und Tribologie keine zusätzlichen oder anderen *biologischen Risiken* ergeben (siehe ISO 10993-19).
- **Materialäquivalenz:** Situation, in der zwei *Materialien* oder *Medizinprodukte* chemische und physikalische Äquivalenz aufweisen.
- **Kontaktäquivalenz:** Situation, in der die klinische Verwendung zweier *Materialien* oder *Medizinprodukte* so weit ähnlich ist, dass die für die Beurteilung entscheidenden *biologischen Effekte* gleich sind.
- **Bioäquivalenz:** Situation, in der zwei *Materialien* oder *Medizinprodukte* **Material-** und **Kontaktäquivalenz** aufweisen.

In Bild 4 ist das Verfahren zur Feststellung der *Bioäquivalenz* zwischen zwei *Medizinprodukten* oder *Materialien* dargestellt.

Wird *Bioäquivalenz* nachgewiesen, ist die *biologische Sicherheit* für das neue oder geänderte *Medizinprodukts* festgestellt.

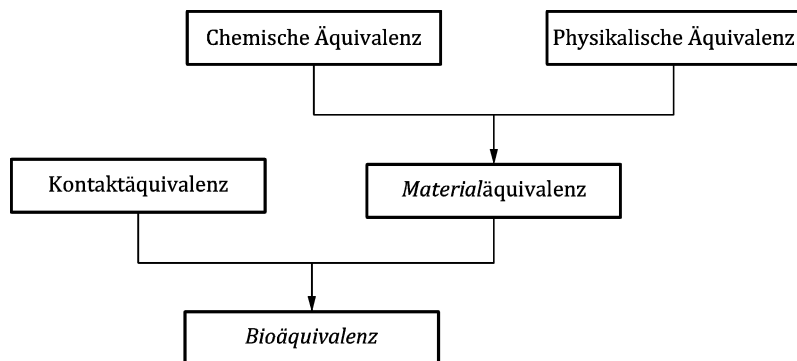


Bild 3 — Bioäquivalenz — Darstellung der Zusammenhänge

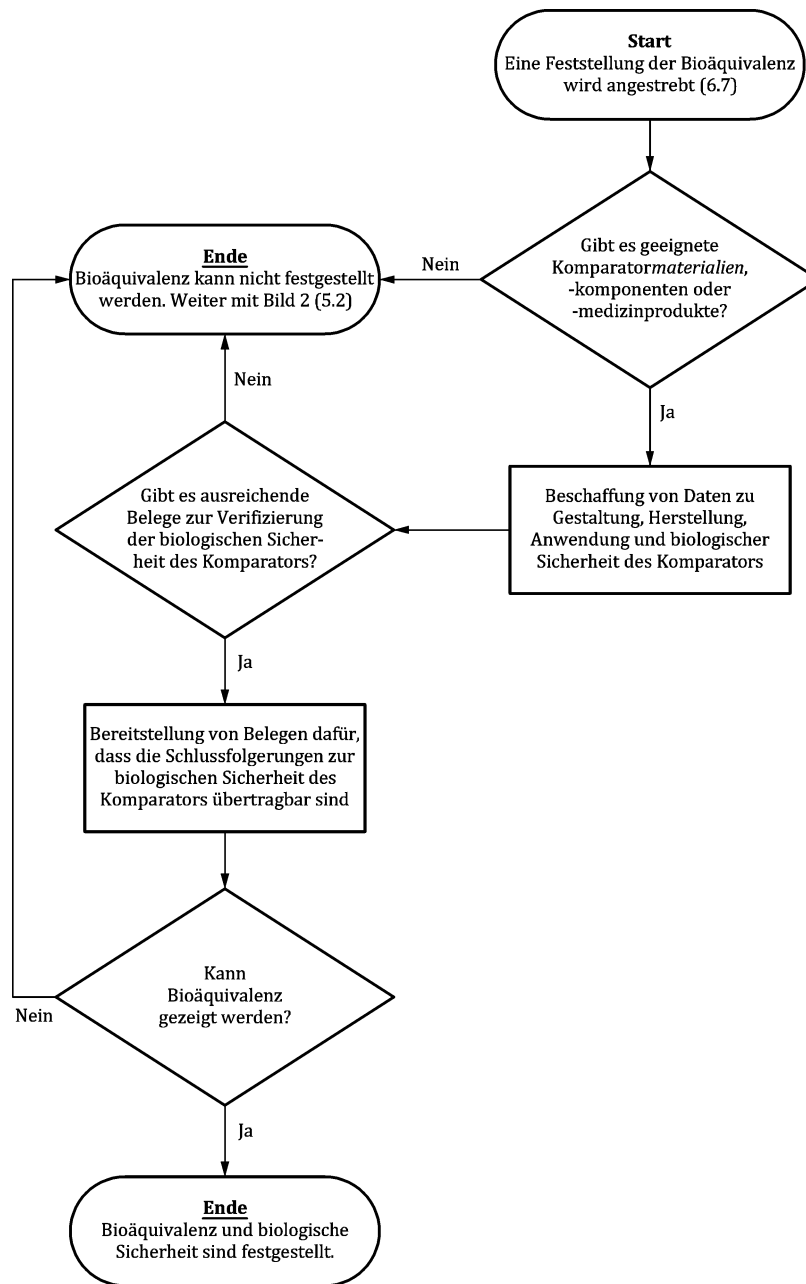


Bild 4 — Darstellung des Verfahrens zur Feststellung von Bioäquivalenz

6.8 Prüfung

6.8.1 Allgemeine Grundsätze

Wenn die vorhandenen Daten zum Nachweis der Sicherheit nicht ausreichen, kann es erforderlich sein, Prüfungen durchzuführen, um zu einer zuverlässigen Einschätzung der *biologischen Risiken* zu gelangen und die *biologische Beurteilung* abschließend durchzuführen.

Wird die Prüfung von *Medizinprodukten* als Teil des gesamten *Risikomanagement*-Prozesses für notwendig erachtet, so gilt Folgendes.

- Die Prüfung muss an dem *fertigen Medizinprodukt* oder an repräsentativen Proben des fertigen Produkts oder an *Materialien*, die auf die gleiche Weise wie das *fertige Medizinprodukt* verarbeitet wurden (gegebe-

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 prEN ISO 10993-1:2024 (D)

nenfalls einschließlich Sterilisation), vorgenommen werden. Eine repräsentative Probe darf ein ungünstigster Fall aus einer *Medizinproduktgruppe* sein. Die Wahl der repräsentativen Probe muss begründet und dokumentiert werden. Beispielsweise sollten bei der Auswahl der Probe Prozessschwankungen oder Änderungen, die während des *Lebenszyklus* des *Medizinprodukts* auftreten können, berücksichtigt werden.

- Wird die Prüfung eines *Medizinprodukts*, das sowohl implantierte als auch nicht implantierte Komponenten umfasst, unter Verwendung eines Extrakts durchgeführt, sollten die implantierten Komponenten – außer in begründeten Fällen – nicht mit den nicht implantierten Komponenten in demselben Prüfmuster kombiniert werden, um eine Verdünnung des implantierten Prüfmusters zu vermeiden.
- Bei der Auswahl der Prüfverfahren muss Folgendes berücksichtigt werden:
 - a) Art, Dauer, Häufigkeit und Bedingungen der Exposition bzw. des Kontakts bei *bestimmungsgemäßer Verwendung* des *Medizinprodukts* und unter Berücksichtigung einer *vernünftigerweise vorhersehbaren Fehlanwendung*;
 - b) die chemischen und physikalischen Merkmale des *fertigen Medizinprodukts*;
 - c) die toxikologische Aktivität aller bekannten *Bestandteile* in der Formulierung des *fertigen Medizinprodukts*;
 - d) dass biologische In-vivo-Tests von Extrakten nicht gerechtfertigt sind, wenn Informationen über die Freisetzung von *Partikeln* anderweitig vorliegen oder wenn freigesetzte *Bestandteile* und Abbauprodukte ein bekanntes und annehmbares *Toxizitätsprofil* in Übereinstimmung mit ISO 10993-17 aufweisen;
 - e) das Verhältnis der Oberfläche des Produkts zur Körpergröße und -masse des Empfängers (z. B. Produktminiaturisierung bei Implantationsversuchen in Tiermodellen);
 - f) dass Schmerzen und Leiden der Versuchstiere auf ein Minimum zu beschränken sind (nach ISO 10993-2).
- Wenn von *Medizinprodukten* Extrakte hergestellt werden, sollten die verwendeten Lösemittel und Extraktionsbedingungen der Verwendung des *fertigen Medizinprodukts* entsprechen, wobei auch der mögliche Verlust von *Bestandteilen* während der Extraktion zu berücksichtigen ist. Extrakte für biologische Prüfungen müssen nach ISO 10993-12 hergestellt werden. Soweit wie möglich sollten die gewählten Extraktionsbedingungen mindestens eine Überhöhung der Anwendungsbedingungen darstellen.
- Gegebenenfalls sollten Positiv- und Negativkontrollen verwendet werden.

Die bei den Prüfungen zur *biologischen Beurteilung* angewendeten Prüfverfahren müssen empfindlich, präzise und genau sein. Biologische Prüfungen müssen unter Anwendung der Qualitätssicherungskontrollen des Laboratoriums durchgeführt werden.

Aufgrund der Vielfalt von *Medizinprodukten* ist es anerkanntermaßen nicht notwendig oder praktisch durchführbar, bei einem bestimmten *Medizinprodukt* für alle ermittelten *biologischen Effekte* Prüfungen durchzuführen. Für Bewertungen ist es unerlässlich, dass jedes *Medizinprodukt* für sich betrachtet wird.

Wenn frühere Prüfungen im Rahmen der anfänglichen Datenerfassung (siehe 6.6) berücksichtigt werden, müssen diese Prüfungen entsprechend den Anforderungen dieses Abschnitts bewertet und etwaige Unterschiede begründet und dokumentiert werden.

6.8.2 Biologische, physikalische und chemische Prüfungen

Wenn Prüfungen erforderlich sind, muss die Art der Prüfung auf der Grundlage der Produktkategorie ausgewählt werden, wie in 6.4 ausgeführt. Eine Begründung für die Prüfstrategie sowie für die Auswahl von Prüfungen muss im Plan für die biologische Beurteilung biologische Beurteilung 5.2 dokumentiert werden (siehe 5.2).

Prüfprotokolle, Berichte und Originaldaten, die so weit vollständig sind, dass eine unabhängige Analyse erfolgen kann, müssen von kompetenten Sachverständigen bewertet werden und müssen aufbewahrt werden.

Werden Prüfungen durchgeführt, müssen, sofern nicht anders begründet, die in anderen Teilen der Normenreihe ISO 10993 enthaltenen Prüfverfahren, wie in Tabelle 5 angegeben, verwendet werden. Erfordern die Merkmale des Produkts oder seine Verwendung die Anwendung einer nicht genormten oder nicht validierten Prüfung, muss eine wissenschaftliche Begründung für die gewählten alternativen Prüfverfahren dokumentiert werden.

Weitere Leitlinien zur chemischen und physikalischen Charakterisierung finden sich in ISO 10993-18 bzw. ISO/TS 10993-19.

ISO 10993-12 enthält Anforderungen an die Probenvorbereitung und an primäre Referenzmaterialien zur Verwendung bei biologischen Prüfungen.

In-vitro-Prüfverfahren, die angemessen validiert und für Medizinprodukte qualifiziert sowie vertretbar und praktisch verfügbar sind, müssen gegenüber In-vivo-Prüfungen bevorzugt werden (siehe ISO 10993-2).

Tabelle 5 — Für biologische Prüfungen anwendbare Dokumente der Normenreihe ISO 10993

Biologischer Effekt	Anwendbares Dokument
Zytotoxizität	ISO 10993-5
Irritation	ISO 10993-23
Sensibilisierung	ISO 10993-10
Materialbedingte Pyrogenität	ISO 10993-11
Systemische Toxizität	ISO 10993-11
Lokale Effekte nach Gewebekontakt	ISO 10993-6
Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität	ISO 10993-3
Hämokompatibilität	ISO 10993-4
Immuntoxizität	ISO/TS 10993-20

6.8.3 Prüfung auf Abbau

Wird eine Prüfung auf Abbau als notwendig erachtet (siehe 6.5.11.6), müssen Parameter, die die Abbauraten und den Umfang des Abbaus beeinflussen, beschrieben und dokumentiert werden.

Die Abbaumechanismen sollten in vitro simuliert werden, um zur Einschätzung der Exposition die Abbauraten und die Freisetzung potenziell toxischer Bestandteile zu bestimmen. Es ist außerdem möglich, dass zur Beurteilung des Abbaus eines Materials In-vivo-Prüfungen erforderlich sind.

In-vivo-Prüfungen zum Abbau sind unter Umständen nicht erforderlich, wenn zuvor bereits ein In-vitro-/In-vivo-Vergleich durchgeführt wurde und wenn Studien zum In-vitro-Abbau zeigen, dass nur die wahrscheinlichen Abbauprodukte in den erwarteten Mengen vorliegen und mit einer ähnlichen Geschwindigkeit gebildet werden wie diejenigen, für die eine sichere Anwendung in der klinischen Vergangenheit bekannt ist. Wenn Abbauprodukte in Partikelform entstehen, sind Prüfungen unter Umständen nicht erforderlich, wenn die Abbauprodukte in einem ähnlichen physikalischen Zustand, d.h. Größenverteilung und Form, vorliegen wie solche, für die eine sichere Anwendung in der klinischen Vergangenheit bekannt ist, oder wenn zu den Bestandteilen und den bei der bestimmungsgemäßen Verwendung entstehenden Abbauprodukten bereits genügend relevante Daten zum Abbau vorhanden sind.

In ISO 10993-9 ist ein allgemeiner Rahmen für Prüfungen zum Abbau angeführt.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 prEN ISO 10993-1:2024 (D)

Spezielle In-vitro-Prüfungen zum Abbau bei Polymeren, Keramiken und Metallen (und Legierungen) sind in ISO 10993-13, ISO 10993-14 bzw. ISO 10993-15 beschrieben.

ISO/TS 37137-1 enthält Leitlinien zur Beurteilung von resorbierbaren Medizinprodukten.

Wenn Abbauprodukte als Partikel in Form von *Nanomaterialien* vorliegen, sollten Prüfungen unter Berücksichtigung von ISO/TR 10993-22 konzipiert werden.

6.8.4 Toxikokinetische Untersuchungen

Wenn toxikokinetische Untersuchungen als notwendig erachtet werden (siehe 6.5.11.8) müssen sie nach ISO 10993-16 durchgeführt werden.

Falls es geeignet erscheint, müssen die theoretischen Abbauprozesse untersucht werden, bevor toxikokinetische Untersuchungen mithilfe von In-vitro-Versuchen (z. B. Gewebe, Homogenisate oder Zellen) durchgeführt werden. Dies geschieht aus Gründen des Tierwohls, wie in ISO 10993-2 ausgeführt, und um die wahrscheinlichen anstatt der möglichen Abbauprodukte zu bestimmen.

Spezifische Überlegungen für toxikokinetische Untersuchungen mit *Nanomaterialien* sind in ISO/TR 10993-22 angegeben.

6.9 Einschätzung des biologischen Risikos

Die *Einschätzung des biologischen Risikos* fließt als wesentlicher Beitrag in die Bestimmung der *biologischen Sicherheit* ein. Die *Einschätzung des biologischen Risikos* erfordert die Berücksichtigung des Schweregrads und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens.

Für jede *biologische Gefährdungssituation* muss der *Hersteller* das bzw. die damit verbundenen *biologischen Risiken* anhand der in Übereinstimmung mit 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7 und 6.8 gesammelten oder erstellten Daten einschätzen. Das *biologische Risiko* kann durch Zuweisung qualitativer oder quantitativer Werte für den Schweregrad und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens *biologischer Schäden* geschätzt werden. Diese Werte können auf einer qualitativen Beurteilung oder einer quantitativen Berechnung beruhen und werden kombiniert, um eine *Einschätzung des biologischen Risikos* zu erhalten. Der mit der Analyse verbundene Grad der Unsicherheit muss berücksichtigt werden.

Zu den Umständen im Zusammenhang mit der *Einschätzung des biologischen Risikos* können folgende gehören:

- wenn offensichtlich ist, dass keine biologische Gefährdung besteht, liegt keine *biologische Gefährdungssituation* vor und kann das *biologische Risiko* als vernachlässigbar eingeschätzt werden;
- wenn die Exposition gegenüber einer biologischen Gefährdung unter einem angemessenen Schwellenwert liegt, kann das *biologische Risiko* als vernachlässigbar eingeschätzt werden;

wenn die Risikoanalyse aufgrund begrenzter maßgeblicher Daten mit erheblichen Unsicherheiten behaftet ist, kann sich die Risikoeinschätzung auf eine vernünftige Worst-Case-Annahme stützen, bei der alle maßgeblichen Daten berücksichtigt werden.

Ein Leitfaden zur *Einschätzung des biologischen Risikos* findet sich in Anhang C.

Wird das Risiko nicht als vernachlässigbar eingeschätzt, muss es als Restrisiko behandelt werden. Verbleiben nach der Befolgung des Verfahrens gemäß ISO 14971 Restrisiken, fließt die *Einschätzung des biologischen Risikos* in Nutzen-Risiko-Bewertungen ein.

7 Biologische Beurteilung

Die ermittelten *biologischen Risiken* müssen anhand der im Plan für die *biologische Beurteilung* (5.2) festgelegten Annehmbarkeitskriterien bewertet werden.

Beispiele für Vergleiche sind u. a.:

- durch Prüfungen wird nachgewiesen, dass die Zytotoxizität die im Plan für die biologische Beurteilung biologische Beurteilung 5.2 festgelegten Annehmbarkeitskriterien erfüllt (siehe 5.2);
- der Abbau eines resorbierbaren *Medizinprodukts* ruft keine unerwünschten lokalen oder systemischen Effekte hervor;
- die toxikologische Risikobewertung ergibt eine Sicherheitsspanne, die über dem festgelegten Wert liegt und
- das Expositions-niveau gegenüber Ethylenoxid-Rückständen liegt unter den in ISO 10993-7 festgelegten Höchstwerten.

Ergibt die Beurteilung, dass die Annehmbarkeitskriterien erfüllt sind, ist die *biologische Sicherheit* nachgewiesen.

Wenn ein oder mehrere *biologische Risiken* die Annehmbarkeitskriterien nicht erfüllen, müssen folgende Maßnahmen in Betracht gezogen werden:

- Präzisierung der Einschätzung des *biologischen Risikos*, was eine Verbesserung der Quantifizierung von *Bestandteilen* nach ISO 10993-18 oder die Auswahl geeigneterer Werte für die tolerierbare Aufnahme auf der Grundlage zusätzlicher zusammengetragener Literatur nach ISO 10993-17 einschließen kann; oder
- die Einführung von Kontrollen des *biologischen Risikos* (siehe Abschnitt 8).

Die Risiken müssen dann erneut auf ihre Annehmbarkeit hin bewertet werden.

Wenn die Neubewertung ergibt, dass die Risiken nun annehmbar sind, ist die *biologische Sicherheit* nachgewiesen und es sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich.

Besteht die Einschätzung eines oder mehrerer *biologischer Risiken* als unannehmbar fort (z. B. wenn nach Risikokontrollmaßnahmen ein neues biologisches Risiko festgestellt wird), müssen diese *biologischen Risiken* in Übereinstimmung mit Abschnitt 8 im größtmöglichen Umfang weiter kontrolliert werden.

Wenn ein oder mehrere *biologische Risiken* die Annehmbarkeitskriterien immer noch nicht erfüllen, muss der *Hersteller* eine Nutzen-Risiko-Beurteilung des biologischen Restrisikos nach ISO 14971 durchführen.

8 Kontrolle des *biologischen Risikos*

Wenn bei der Einschätzung eines oder mehrerer *biologischer Risiken* die Annehmbarkeitskriterien nicht erfüllt sind, müssen diese biologischen Restrisiken im größtmöglichen Umfang kontrolliert (gemindert) werden.

Ist eine Kontrolle der *biologischen Risiken* erforderlich, müssen eine oder mehrere der folgenden Maßnahmen in der aufgeführten Rangfolge durchgeführt werden:

- 1) Änderung der Gestaltung des *Medizinprodukts* oder Einführung von Schutzmaßnahmen, sodass das *biologische Risiko* auf ein annehmbares Niveau reduziert wird (z. B. ersatzweise Verwendung eines weniger toxischen *Materials*, Änderung eines Verfahrens, Änderung der Verpackung oder Sterilisation);
- 2) Bereitstellung von Informationen für *Anwender* (z. B. Kontraindikationen bei empfindlichen Personen, Warnungen vor *biologischen Risiken* bei *vernünftigerweise vorhersehbarer Fehlanwendung* oder dem Risiko eines *biologischen Schadens*).

Wird das biologische Gesamt-Restrisiko insgesamt als annehmbar eingestuft, muss der *Hersteller* die *Anwender* über wesentliche biologische Restrisiken informieren und die erforderlichen Informationen in die Begleitdokumentation aufnehmen, um diese biologischen Restrisiken offenzulegen (siehe ISO 14971: 2019, Abschnitt 8).

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 prEN ISO 10993-1:2024 (D)

9 Bericht über die biologische Beurteilung

Nachdem alle Informationen entsprechend dem Plan für die *biologische Beurteilung* eingeholt und alle Maßnahmen zur Kontrolle *biologischer Risiken* umgesetzt und überprüft wurden, muss der *Hersteller* einen umfassenden Bericht über die *biologische Beurteilung* erstellen.

Der Bericht muss von einem oder mehreren entsprechend qualifizierten und erfahrenen Sachverständigen erstellt werden und Folgendes dokumentieren:

- die Kriterien für die Feststellung der Annehmbarkeit (siehe 5.2) des *Medizinprodukts* für die *bestimmungsgemäße Verwendung* oder für eine *vernünftigerweise vorhersehbare Fehlanwendung* in Übereinstimmung mit dem Plan für die *biologische Beurteilung* und
- die Einhaltung des Plans für die *biologische Beurteilung* (siehe 5.2) und
- wie jeder einzelne auf das Produkt zutreffende *biologische Effekt* berücksichtigt wurde und
- die Interpretation und Beurteilung der Daten einschließlich historischer Informationen und der Ergebnisse maßgeblicher physikalischer, chemischer oder biologischer Prüfungen und
- die Begründung für die Auswahl von und/oder den Verzicht auf Prüfungen oder die Anwendung nicht genormter Prüfverfahren, die in keinem Teil der Normenreihe ISO 10993 beschrieben sind und
- die Ergebnisse der *Einschätzung des biologischen Risikos* (siehe 6.9) und der *biologischen Beurteilung* (siehe Abschnitt 7);
- etwaige zur Kontrolle des *biologischen Risikos* (siehe Abschnitt 8) angewendete Maßnahmen und
- übergreifende Schlussfolgerungen zur *biologischen Sicherheit* des Medizinprodukts.

Die Referenzen des Hauptautors und der wichtigsten Beitragenden müssen dem Bericht beigelegt oder vom *Hersteller* aufbewahrt werden.

10 Tätigkeiten während und nach der Herstellung

Die *biologische Beurteilung* wird im Rahmen eines *Risikomanagements* während des gesamten *Lebenszyklus* durchgeführt. Der *Hersteller* muss ein System einrichten, dokumentieren und aufrechterhalten, mit dem die für das *Medizinprodukt* maßgebenden Informationen in der Herstellungsphase und in der der Herstellung nachgelagerten Phase aktiv gesammelt und überprüft werden. Daher muss die *biologische Beurteilung* immer dann überprüft werden, wenn sich Änderungen der Gestaltung oder der Herstellungsverfahren oder nach der Markteinführung neu auftretende Informationen auf die *biologische Sicherheit* auswirken können.

Die Dokumentation der *biologischen Beurteilung* muss überprüft und bei Bedarf aktualisiert werden, wenn einer der folgenden Fälle eintritt:

- Eingang von Rückmeldungen von *Anwendern* oder Patienten oder anderer für die *biologische Sicherheit* wichtiger Informationen nach der Markteinführung, die darauf hindeuten, dass zuvor nicht erkannte *biologische Gefährdungen* bestehen oder dass Einschätzungen des *biologischen Risikos* angepasst werden müssen oder
- Änderung der Spezifikation oder der Bezugsquelle eines *Materials* mit *direktem Kontakt* oder *indirektem Kontakt* oder
- Änderung der Formulierung, der Verarbeitung, der Primärverpackung oder der Sterilisation des *Medizinprodukts* oder

- Veränderung in den Angaben oder Erwartungen des *Herstellers* hinsichtlich der Lagerung (z. B. Veränderungen der Lagerfähigkeit und/oder beim Transport) oder
- Änderung der *bestimmungsgemäßen Verwendung* des *Medizinprodukts* (z. B. Änderung, die zu einem anderen Körperkontakt, einer anderen Verwendungsdauer oder anderen Patientengruppen führt) oder
- Änderung der Normen, auf die in der Dokumentation zur *biologischen Beurteilung* Bezug genommen wird.

Bei der Überprüfung muss Folgendes berücksichtigt werden:

- die eingetretenen Änderungen oder neu gewonnenen Informationen;
- die Auswirkungen auf biologische Gefährdungen, potentielle biologische Schäden und Einschätzungen des biologischen Risikos und
- das Weglassen oder die Notwendigkeit zusätzlicher Bewertungen, einschließlich zusätzlicher Prüfungen.

Die Überprüfung muss dokumentiert werden und Folgendes enthalten:

- eine allgemeine Schlussfolgerung bezüglich der *biologischen Sicherheit* und
- eine wissenschaftliche Begründung für die Entscheidung, zusätzliche Bewertungen oder Prüfungen durchzuführen, nicht durchzuführen oder deren Umfang zu begrenzen.

Anhang A

(informativ)

Materialauswahl und -charakterisierung zur Unterstützung der biologischen Beurteilung eines Medizinprodukts

A.1 Hintergrundinformationen

Die Auswahl und Charakterisierung der in einem *Medizinprodukt* verwendeten *Materialien* sind wichtige Bestandteile der *biologischen Beurteilung* von *Medizinprodukten*.

A.2 Materialauswahl

Materialauswahl und Analyse des *biologischen Risikos* sind essentielle Bestandteile des Gestaltungsprozesses für *Medizinprodukte*. Sie sollten während der gesamten Produktentwicklung parallel zueinander betrachtet werden.

Die *Materialauswahl* spielt eine wesentliche Rolle bei der Kontrolle des *biologischen Risikos* und ermöglicht das Sammeln relevanter Daten, wenn systemisch vorgegangen wird. In Übereinstimmung mit ISO 14971 sollten die Kriterien zur Definition des akzeptablen *biologischen Risikos* zu Beginn des Gestaltungsprozesses etabliert werden.

Bei der Auswahl von *Materialien* für ein *Medizinprodukt* muss deren Eignung auf der Grundlage der bestimmungsgemäßen Verwendung und unter Berücksichtigung ihrer chemischen, toxikologischen, physikalischen, elektrischen, morphologischen und mechanischen Eigenschaften festgestellt werden. Neben der *Materialauswahl* können auch Herstellungsverfahren (einschließlich Sterilisation), Verpackung, Transport oder Lagerung die *biologische Sicherheit des fertigen Medizinprodukts* beeinflussen. Diese zusätzlichen Faktoren sollten bei der *Beurteilung des biologischen Risikos* berücksichtigt werden.

Die *biologische Beurteilung* sollte so geplant und durchgeführt werden, dass die Erfüllung festgelegter Kriterien für die Sicherheit auf der Grundlage der Ergebnisse der *Analyse des biologischen Risikos* oder der bisherigen Verwendung desselben *Materials* belegt wird.

A.3 Materialcharakterisierung

A.3.1 Chemische Charakterisierung

Aus praktischer Sicht sind Daten zur chemischen Charakterisierung für eine biologische Beurteilung am nützlichsten, wenn:

- proprietäre Aspekte geklärt werden können oder
- eine begrenzte Anzahl von *Bestandteilen* in einem *Medizinprodukt* geändert wird oder
- analytisch-chemische Untersuchungen einfach durchzuführen sind oder
- *Toxizitätsdaten* für die *Bestandteile* problemlos verfügbar sind.

A.3.2 Verwendung von Daten zur chemischen Charakterisierung bei einer biologischen Beurteilung

Informationen zu einem oder mehreren *Bestandteilen* des *Medizinprodukts* sind nützlich bei der Ermittlung *biologischer Risiken*.

BEISPIEL

- Wenn bekannt ist, dass ein *Bestandteil* nephrotoxische Effekte hervorruft, muss diese *biologische Gefährdung* bei der Bewertung der akuten oder subchronischen *Toxizität* einbezogen werden.
- Wenn bekannt ist, dass ein *Bestandteil* ein Karzinogen ist, muss diese *biologische Gefährdung* bei der Bewertung des toxikologischen Risikos einbezogen werden.

Solche Informationen können verwendet werden, um die Strategie der *biologischen Beurteilung* auf die klinisch wichtigsten *biologischen Effekte* zu fokussieren.

Daten zur chemischen Charakterisierung können auch für die *Einschätzung des biologischen Risikos* nützlich sein. Wenn Daten zur Geschwindigkeit verfügbar sind, mit der ein *Bestandteil* aus dem *Medizinprodukt* unter Bedingungen freigesetzt wird, die der Verwendungsumgebung ähneln, und wenn genug Daten verfügbar sind, um einen geeigneten Sicherheitsschwellwert oder einen chemikalienspezifischen Grenzwert abzuleiten (siehe ISO 10993-17 und ISO 10993-18), ist es möglich, die verabreichte Dosis mit dem relevanten Schwell- oder Grenzwert zu vergleichen, um die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Effekte zu bewerten.

Analytisch-chemische Prüfungen sind nicht immer angebracht (z. B. wenn das *Medizinprodukt* mit Extraktionslösemitteln nicht kompatibel ist oder andere Verfahren zur Bewertung des *biologischen Effekts* zur Verfügung stehen). Die Bewertung der Karzinogenität kann beispielsweise anhand verfügbarer Informationen, auch aus der Literatur, zur Genotoxizität und Karzinogenität erfolgen, die für die *Herstellungsmaterialien* und Verarbeitungshilfsstoffe relevant sind.

A.3.3 Proprietäre Materialformulierungen

Wenn einem *Hersteller* die erforderlichen Daten (z. B. vollständige Formulationsdaten) aufgrund der Vertraulichkeit proprietärer Informationen nicht zur Verfügung stehen, sollten beim *Materiallieferanten* Erkundigungen über die Verfügbarkeit von *biologischen Beurteilungen* des *Materials* eingeholt werden, die für die vorgeschlagene Anwendung relevant sein können. In einigen Fällen ist es möglich, mit der Vertraulichkeit proprietärer Formulierungen umzugehen, indem der Eigentümer die Daten zur *biologischen Beurteilung* einem unabhängigen Prüfer oder einer Aufsichtsbehörde separat vorlegt. Der *Medizinprodukt-Hersteller* kann dann in seinem Zulassungsantrag auf diese Daten verweisen, die von der zuständigen Konformitätsbewertungsstelle oder Zulassungsbehörde in Verbindung mit der Prüfung des Zulassungsantrags für das *Medizinprodukt* vertraulich geprüft werden. Wenn diese Vorgehensweisen zur Erlangung proprietärer Informationen nicht erfolgreich sind, sollte der *Hersteller* des *Medizinprodukts* Prüfungen entsprechend den Anforderungen im übrigen Teil dieses Dokuments durchführen.

A.3.4 Physikalische Charakterisierung

Physikalische Merkmale (z. B. *Konfiguration*, Partikelgröße, Porosität, Oberflächenbeschaffenheit) können die biologischen Wechselwirkungen mit dem *Medizinprodukt* erheblich beeinflussen und sich auf die Sicherheit auswirken. Es ist wichtig, solche Aspekte im Rahmen der *biologischen Beurteilung* zu berücksichtigen. Wenn die Daten aus der Literatur oder anderen Quellen nicht ausreichen, um die *biologischen Risiken* einzuschätzen, sind möglicherweise weitere Untersuchungen anhand geeigneter Funktionsmodelle oder andere Untersuchungen zu den Auswirkungen physikalischer Merkmale erforderlich. Beispiele sind:

- Bewertung der *Konfiguration* im Zusammenhang mit dem Blutstrom und der Hämokompatibilität und
- Bewertung der Porosität im Zusammenhang mit dem Einwachsen von Gewebe und
- Bewertung der Freisetzung von Verschleißpartikeln im Zusammenhang mit Reaktionen lokaler und entfernter Gewebe und
- Bewertung der Oberflächentextur (Topographie) im Zusammenhang mit Zelladhäsion, Phänotypexpression und Wachstum.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)

Für Partikel und *Nanomaterialien* (wenn diese in einem *Medizinprodukt* verwendet werden) ist die physikalische Charakterisierung wie in ISO/TR 10993-22 für *Nanomaterialien* beschrieben erforderlich.

A.3.5 Auswirkungen der Herstellungsprozesse

Es ist wichtig, die Auswirkung der Herstellungsbedingungen auf *Materialien* sowie die Verwendung von Zusatzstoffen oder das Vorhandensein von Verunreinigungen zu berücksichtigen. Um die *biologische Sicherheit* stützen zu können, sollten *Materialprüfungen* allgemein an Prüfmustern von *Materialien* durchgeführt worden sein, die auf vergleichbare Weise verarbeitet wurden (einschließlich Sterilisation, falls anwendbar) wie die *Materialien*, die im betreffenden *fertigen Medizinprodukt* enthalten sind. Wo es Unterschiede bei der *Materialverarbeitung* im Vergleich zur Produktion von Prüfartikeln für die Gewinnung von Prüfungsdaten gibt, ist eine Begründung erforderlich, warum die Unterschiede bei der Bestimmung der *biologischen Sicherheit* nicht relevant sind. Besondere Aspekte, die berücksichtigt werden sollten, umfassen:

- Prozesse, die entweder Volumen- oder Oberflächenänderungen in *Materialeigenschaften* hervorrufen können, z. B. Formgebung, Oberflächenbehandlung, Schweißen oder Zerspanung und
- vorgesehene Zusatzstoffe oder Hilfsmittel für die Verarbeitung, wie z. B. Katalysatoren, Antioxidantien, Pigmente, Oberflächenbehandlungen und andere und
- potentielle Prozessverunreinigungen (z. B. Reinigungsmittel, Desinfektionsmittel, Sterilisationsmittel, Ätzmittel, Formtrennmittel, Schneidflüssigkeiten und -partikel, Maschinenverunreinigungen wie Schmierstoffe oder Rückstände aus der Herstellung der Komponenten eines Medizinprodukts aus anderen *Materialien*) und
- Abbau während der Herstellung und der Verarbeitung.

Anhang B (informativ)

Begründung für wesentliche Änderungen hinsichtlich der in Tabelle 1 bis Tabelle 4 aufgeführten *biologischen Effekte*

B.1 Einleitung

In diesem Anhang sind die wesentlichen Unterschiede zwischen der 5. Ausgabe (ISO 10993-1:2018) und diesem Dokument zusammengefasst, die die Kategorisierung von Produkten und die bei der Beurteilung zu berücksichtigenden *biologischen Effekte* betreffen, und es wird eine Begründung für die entsprechenden Änderungen gegeben.

B.2 Änderungen bezüglich der Kontaktkategorien von Produkten

In diesem Dokument wurde die Anzahl der Kontaktkategorien verringert auf vier Gruppen von Produkten, die in Kontakt kommen mit:

- intakter Haut (siehe 6.4.5.3, Tabelle 1);
- intakten Schleimhäuten (siehe 6.4.5.4, Tabelle 2);
- verletzten oder geschädigten Hautpartien oder inneren Geweben mit Ausnahme von Blut (siehe 6.4.5.5, Tabelle 3);
- Blut (siehe 6.4.5.6, Tabelle 4).

Von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommende Medizinprodukte sind keine separate Kontaktkategorie mehr, und sie werden in diesem Dokument nicht mehr gesondert behandelt. Von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommende Medizinprodukte fallen nun unter:

- die Kategorie der Medizinprodukte, die mit verletzten oder geschädigten Hautpartien oder inneren Geweben mit Ausnahme von Blut in Kontakt kommen. Eingeschlossen in diese Kategorie sind Produkte, die in Kontakt mit inneren Geweben, Knochen oder Dentin und mit verletzten oder geschädigten Hautpartien kommen (siehe 6.4.5.5, Tabelle 3).
- die Kategorie, die mit Blut in Kontakt kommt (siehe 6.4.5.6, Tabelle 4). Zu dieser Kategorie zählen Medizinprodukte, die in direkten oder *indirekten Kontakt* mit Blut kommen, einschließlich Medizinprodukte, in denen Blut gelagert wird oder die als Leitungen dienen, um dem Blut Flüssigkeiten zuzuführen oder zu entziehen, wie z. B. Medizinprodukte mit Komponenten, die sich innerhalb oder außerhalb des Körpers befinden (siehe 6.4.5.6, Tabelle 4).

B.3 Änderungen hinsichtlich der Anforderungen an die Bewertung der Genotoxizität und der Karzinogenität

B.3.1 Überblick

Die vorherige Ausgabe dieses Dokuments (ISO 10993-1:2018) enthielt nicht die gleichen Empfehlungen für die Bewertung der Genotoxizität und der Karzinogenität für Medizinproduktkategorien mit den gleichen Kontaktzeiten. In dieser aktuellen Ausgabe wurden einige Änderungen vorgenommen, um diese Unstimmigkeiten wie folgt zu beseitigen.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
prEN ISO 10993-1:2024 (D)**B.3.2 Genotoxizitätsbewertung von Medizinprodukten mit längerem Kontakt (> 1 Tag — 30 Tage)**

Eine Genotoxizitätsbewertung wurde hinzugefügt für *Medizinprodukte*, die in Kontakt mit Schleimhäuten, verletzten oder geschädigten Hautpartien und in *indirekten Kontakt* mit Blut kommen (Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4). Für alle anderen Medizinprodukte in Kategorien mit längerem Kontakt, die eine Bewertung der systemischen *Toxizität* erfordern, ist eine Bewertung der Genotoxizität erforderlich. Die Entstehung von Krebs wird als zweistufiger oder mehrstufiger Prozess betrachtet [13] [14] [15]. Jede zusätzliche Exposition gegenüber einer genotoxischen Chemikalie erhöht das Risiko der Krebsentstehung. Bei einer systemischen Exposition kann eine genotoxische Chemikalie mehrere Gewebe erreichen, was das Risiko erhöht. Daher sollte eine Genotoxizitätsbewertung für alle Medizinprodukte mit längerem Kontakt durchgeführt werden, die eine Bewertung der systemischen *Toxizität* erfordern.

B.3.3 Bewertung der Karzinogenität von Medizinprodukten mit Langzeitkontakt (> 30 Tage)

Für *Medizinprodukte* in Langzeitkontakt mit Schleimhäuten wurde eine Bewertung der Karzinogenität hinzugefügt (Tabelle 2). Für alle anderen Medizinprodukte in Kategorien mit Langzeitkontakt, die eine Bewertung der chronischen *Toxizität* erfordern, ist eine Bewertung der Karzinogenität erforderlich. Daher sollte eine Karzinogenitätsbewertung für alle Medizinprodukte mit längerem Kontakt durchgeführt werden, für die eine Bewertung der chronischen *Toxizität* erforderlich ist. (Tabelle 2).

B.4 Streichung der materialbedingten Pyrogenität aus Tabelle 1 bis Tabelle 4

Die *materialbedingte* Pyrogenität wurde aus Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 gestrichen. Der Grund dafür ist, dass dieser *biologische Effekt* selten ist und bisher nur bei wenigen *Bestandteilen* nachgewiesen wurde. Leitlinien zur *materialbedingten* Pyrogenität finden sich jetzt in 6.5.10.5 als Teil der umfassenderen Ausführungen in 6.5 *Zur Bewertung ermittelte biologische Effekte*.

Anhang C
(informativ)

Mögliche Ansätze für die Einschätzung des biologischen Risikos

C.1 Einleitung

Die *Risikoeinschätzung* für *Medizinprodukte* kann eine Herausforderung darstellen. Bei einigen *Medizinprodukten*, insbesondere solchen mit einem erheblichen Restrisiko, kann es hilfreich sein, auf ein Rahmenwerk zurückzugreifen, das einen strukturierten Ansatz für die *Risikoeinschätzung* ermöglicht. Dieser Anhang enthält Leitlinien zu einem allgemeinen Rahmen für die *Risikoeinschätzung*, der aus ISO/TR 24971:2020, 5.5.5, abgeleitet ist, wobei spezifische Beispiele für die Einschätzung des *biologischen Risikos* hinzugefügt wurden.

In 6.9 wird darauf hingewiesen, dass die *Einschätzung des biologischen Risikos* als wesentlicher Beitrag in eine *biologische Beurteilung* einfließt und die kombinierte Betrachtung von Schätzungen zu Schweregrad und Wahrscheinlichkeit des Auftretens erfordert. Diese Schätzungen können qualitativ oder quantitativ sein.

ISO 14971 schreibt kein bestimmtes Verfahren zur *Risikoeinschätzung* vor. Eine Vielzahl von Instrumenten steht für die *Risikoeinschätzung* zur Verfügung. Weitere allgemeine Leitlinien zur *Risikoeinschätzung* sind in ISO/TR 24971 enthalten.

Es sollte darauf geachtet werden, dass der bzw. die betrachteten Schäden eindeutig identifiziert werden. Schweregrad und Wahrscheinlichkeit des Auftretens sollten für jeden Schaden separat betrachtet werden.

Risikobewerter können das Risiko auf eine Weise bestimmen und beschreiben, die für das jeweilige Medizinprodukt geeignet ist. Sie können die Einstufung nach fachlichem Ermessen vornehmen. Sie können sich außerdem auf die Experteneinschätzung anderer Personen mit spezifischem Fachwissen, z. B. Kliniker, stützen.

C.2 Einschätzung des Schweregrads

Die *Risikoeinschätzung* kann durch die Verwendung von Schweregrad-Kategorien unterstützt werden (siehe ISO/TR 24971:2020, 5.5.4). Es folgt ein Beispiel für eine fünfstufige Schweregradskala mit Beispielen für entsprechende *biologische Schäden*. (Nach ISO/TR 24971:2020, Tabelle 4)

Tabelle A.1 — Beispiel einer Schweregradskala

Übliche Begriffe	Mögliche Beschreibung	Beispiele biologischer Schäden
Katastrophal / Tödlich	Führt zum Tod	Thrombose mit tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall Krebs im Endstadium Anaphylaktische Reaktion vom Typ I
Kritisch	Führt zu dauerhafter Beeinträchtigung oder irreversibler Schädigung	Neurotoxizität, die zu einer Beeinträchtigung der motorischen Funktion führt Toxizität, die zu dauerhaften Organschäden führt, z. B. Verlust der Nierenfunktion

Tabelle A.1 (fortgesetzt)

Übliche Begriffe	Mögliche Beschreibung	Beispiele biologischer Schäden
Ernst / Hoch	Führt zu Schädigungen oder Beeinträchtigungen, die einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern	Unerwünschte lokale Gewebereaktionen, die zu Osteolyse und frühzeitiger Revision von Gelenkprothesen führen Sensibilisierungsreaktion, die eine klinische Beurteilung und Behandlung mit einem verschreibungspflichtigen Medikament erfordert
Gering	Führt zu vorübergehenden Schädigungen oder Beeinträchtigungen, die keinen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern	Nicht-korrosive Reizung Allergische Reaktionen vom Typ IV, die keine klinische Behandlung erfordern
Vernachlässigbar	Führt zu Unannehmlichkeiten oder vorübergehendem Unwohlsein	Kurzfristige Augenprobleme durch lokale Gewebereaktionen beim ersten Tragen einer Kontaktlinse

Bei der Einstufung des Schweregrads wird den Risikobewertern empfohlen, mit dem höchsten Schweregrad zu beginnen und sich nach unten zu arbeiten, um das schwerwiegendste Ergebnis zu ermitteln, das eine Gefährdung hervorrufen kann.

C.3 Schätzung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines *biologischen Schadens* kann entweder einer qualitativen, einer halbquantitativen oder einer quantitativen Skala zugeordnet werden. ISO/TR 24971:2020, 5.5.5, Tabelle 2 und Tabelle 3 enthält Leitlinien für solche Skalen.

Es sind verschiedene Ansätze zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines *biologischen Schadens* möglich.

BEISPIEL

- Bezugnahme auf historische Informationen, wie z. B. maßgebliche klinische Literatur über die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen wie Thrombose im Zusammenhang mit kardiovaskulären Produkten oder die Häufigkeit einer frühzeitigen Revision von Gelenkimplantaten aufgrund von Osteolyse.
- Bezugnahme auf chemische Informationen, aus denen hervorgeht, dass die als toxisch bekannten *Bestandteile* unterhalb eines relevanten toxikologischen Schwellenwerts liegen, kann darauf hindeuten, dass die Wahrscheinlichkeit vernachlässigbar ist.

Literaturhinweise

- [1] ISO 7405, *Dentistry — Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry*
- [2] ISO/TR 10993-22, *Biological evaluation of medical devices — Part 22: Guidance on nanomaterials*
- [3] ISO 11737-3, *Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 3: Bacterial endotoxin testing*
- [4] ISO 13485:2016, *Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes*
- [5] ISO 18562 (alle Teile), *Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in healthcare applications*
- [6] ISO 22442 (alle Teile), *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives*
- [7] ISO/TR 24971:2020, *Medical devices — Guidance on the application of ISO 14971*
- [8] ISO/TS 37137-1, *Biological evaluation of absorbable medical devices — Part 1: General requirements*
- [9] Pathria P, Louis T.L.: and J (Judith) A. Varner, Targeting tumor- associated macrophages in cancer, (review). Trends in Immunology, April 2019, Vol. 4, No. 4, 310-327
- [10] Turner SD, Inghirami G, Miranda RN, Kadin ME: Cell of Origin and Immunologic Events in the Pathogenesis of Breast Implant – Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma, American Journal of Pathology, VI 190, pages :2-10, 2020
- [11] Hanahan D: Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discov. 2022 Jan;12(1):31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059. PMID: 35022204
- [12] Fishbein A, Hammock BD., Serhan CN., Panigrahy D: Carcinogenesis: Failure of resolution of inflammation? Pharmacology & Therapeutics, 218, 2021, pp 1-36
- [13] Owins D., Wei C., Smart R., Multihit A: Multistage Model of Carcinogenesis, Carcinogenesis, 1999 20; 1837-1844
- [14] Erika L.: Abel, Joe M Angel, Kaoru Kiguchi, and John DiGiovanni, 9ulti-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: Fundamentals and applications. 2009 4(9): 1350–1362
- [15] Moolgavkar Suresh, Chang Ellen T.: E. Georg Luebeck, Multistage carcinogenesis: Impact of age, genetic, and environmental factors on the incidence of malignant mesothelioma. Environmental Research, 2023 230: 1-9
- [16] Lindsey K.: Borton, Kelly Coleman, Material-Mediated Pyrogens in Medical Devices: Applicability of the In Vitro Monocyte Activation Test”, Altex 35(4), 2018

– *Entwurf* –

Contents

Page

Foreword	v
Introduction	vii
1 Scope	1
2 Normative references	2
3 Terms and definitions	2
4 General principles	7
4.1 <i>Biological evaluation</i> within an ISO 14971 <i>risk management</i> framework	7
4.2 Medical device life cycle	9
4.3 Animal welfare	10
5 Biological evaluation process	10
5.1 Overview	10
5.2 Biological evaluation plan	10
6 Biological risk analysis	12
6.1 General approach	12
6.2 Identification of characteristics related to biological safety	13
6.3 Identification of biological hazards, biologically hazardous situations, and potential biological harms	14
6.4 Categorization of medical device and determination of scope of evaluation	15
6.4.1 General	15
6.4.2 Exposure duration categories	15
6.4.3 Calculation of exposure duration for <i>medical devices</i> with daily contact with tissues	16
6.4.4 Calculation of exposure duration for <i>medical devices</i> with intermittent contact with tissues	16
6.4.5 Body contact and biological effects for consideration	16
6.5 Identified biological effects for evaluation	20
6.5.1 Overall approach	20
6.5.2 <i>toxicity</i>	21
6.5.3 Sensitisation	21
6.5.4 Irritation	21
6.5.5 <i>Systemic toxicity</i>	21
6.5.6 Local effects after tissue contact	22
6.5.7 Genotoxicity	22
6.5.8 Carcinogenicity	23
6.5.9 Haemocompatibility	23
6.5.10 Other <i>biological effects</i>	23
6.5.11 Other Factors to be considered	24
6.6 Gap analysis	26
6.6.1 General	26
6.6.2 Medical devices evaluated using previous versions of the standard	27
6.7 Biological equivalence	27
6.8 Testing	29
6.8.1 General principles	29
6.8.2 Biological, physical and chemical testing	30
6.8.3 Degradation testing	31
6.8.4 Toxicokinetic studies	31
6.9 Biological risk estimation	31
7 Biological evaluation	32
8 Biological risk control	33
9 Biological evaluation report	33
10 Production and post-production activities	33

- Entwurf -

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

Annex A (informative) *Material selection and characterisation to support the biological evaluation of a medical device*..... 35

Annex B (informative) *Rationale for key changes in the biological effects listed in Tables 1-4* 38

Annex C (informative) *Possible approaches to biological risk estimation*..... 40

Annex ZA (informative) *Relationship between this European Standard the General Safety and Performance Requirements of Regulation (EU) 2017/745 aimed to be covered* 42

Bibliography 45

Foreword

ISO (the International Organization for Standardization) is a worldwide federation of national standards bodies (ISO member bodies). The work of preparing International Standards is normally carried out through ISO technical committees. Each member body interested in a subject for which a technical committee has been established has the right to be represented on that committee. International organizations, governmental and non-governmental, in liaison with ISO, also take part in the work. ISO collaborates closely with the International Electrotechnical Commission (IEC) on all matters of electrotechnical standardization.

The procedures used to develop this document and those intended for its further maintenance are described in the ISO/IEC Directives, Part 1. In particular, the different approval criteria needed for the different types of ISO documents should be noted. This document was drafted in accordance with the editorial rules of the ISO/IEC Directives, Part 2 (see www.iso.org/directives).

ISO draws attention to the possibility that the implementation of this document may involve the use of (a) patent(s). ISO takes no position concerning the evidence, validity, or applicability of any claimed patent rights in respect thereof. As of the date of publication of this document, ISO had not received notice of (a) patent(s) which may be required to implement this document. However, implementers are cautioned that this may not represent the latest information, which may be obtained from the patent database available at www.iso.org/patents. ISO shall not be held responsible for identifying any or all such patent rights.

Any trade name used in this document is information given for the convenience of *users* and does not constitute an endorsement.

For an explanation of the voluntary nature of standards, the meaning of ISO specific terms and expressions related to conformity assessment, as well as information about ISO's adherence to the World Trade Organization (WTO) principles in the Technical Barriers to Trade (TBT), see www.iso.org/iso/foreword.html.

This document was prepared by Technical Committee ISO/TC 194, *Biological and clinical evaluation of medical devices*, in collaboration with the European Committee for Standardization (CEN) Technical Committee CEN/TC 206, *Biocompatibility of medical and dental materials and devices*, in accordance with the Agreement on technical cooperation between ISO and CEN (Vienna Agreement).

This sixth edition cancels and replaces the fifth edition (ISO 10993-1:2018), which has been technically revised.

The main changes compared to the previous edition are as follows:

- The standard has been completely reorganised and the title was changed to align with the *risk management* framework described in ISO 14971.
- Additional content has been added to provide more detailed guidance and clarification of calculation of exposure duration.
- Additional content has been added to provide more detailed guidance on characterisation of the device and identification of *biological hazards*.
- The identification of *biological effects* (previously referred to as biological endpoints) has been modified.
- The term “externally communicating” has been replaced in the normative text by language which reflects the specific tissue contact of device components.
- The term “effects after implantation” has been changed to “local effects after tissue contact” as some non-implanted devices also will need this type of assessment.
- Annex A has been revised to move much of the content to the normative text. The remaining text in Annex A is now confined to provision of guidance on *materials* characterisation.
- New Annex B explains the rationale for the changes to *biological effects* listed in Table 1-Table 4.
- New Annex C provides guidance on possible approaches to *biological risk estimation*.

– ***Entwurf*** –

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

A list of all parts in the ISO 10993 series can be found on the ISO website.

Any feedback or questions on this document should be directed to the *user's* national standards body. A complete listing of these bodies can be found at www.iso.org/members.html.

Introduction

The primary aim of this document is to provide guidance and requirements for the *biological evaluation* of a *finished medical device* within a *risk management* process in order to protect humans from *biological risks* arising from the use of *medical devices*. *Biological evaluation* compares the estimated *biological risk* against given risk criteria to determine the acceptability of the *biological risk* as part of the overall *risk management*.

Biological evaluation is primarily concerned with *medical device biological safety*, through consideration of risks associated with *biological hazards*. Nonetheless, some activities undertaken in the course of *biological evaluation* in addition to assessments of long-term safety may also generate information on device performance, for example use of functional *implant* models to assess long-term responses such as tissue ingrowth. *Biological evaluation*, as described in this document, is synonymous with *biocompatibility evaluation*.

Biological evaluation is conducted on the *finished medical device* as it is intended to be used. The principles and methods described can also be useful in the evaluation of candidate *materials* or prototype devices during a *medical device* development process, and data obtained from such evaluations can be of value in assessment of the *finished medical device*.

Medical device design is wide-ranging, and, at one extreme, a *medical device* consists only of a single *material*, which can exist in more than one physical form, while at the other extreme, is a complex article consisting of numerous components made from multiple *materials*. *Biological safety* cannot be considered in isolation from the overall *medical device* design and can require the balancing of conflicting requirements. For example, the choice of the best *material* with respect to its *biological safety* can result in a less functional *medical device*.

The evaluation of *biological safety* is also conducted in the context of the specific *intended use* of a particular *medical device*. *Materials* can be safe in one *medical device* and not in another. It is impossible to make generalised conclusions about the safety of a particular *material* for all medical applications. Biological responses that are regarded as adverse, caused by a *material* in one application, may not be regarded as adverse in a different situation.

When biological testing is required to support an overall *biological evaluation*, such testing is based upon in vitro, ex vivo, or in vivo models. The interpretation of the results of biological tests requires caution because the inherent variability in biological responses between species and individuals means that the biological response observed in animal or cell culture models can differ from those observed in clinical use. Differences in response to the same *material* among individuals means that some individuals can have adverse reactions, even to well-established *materials*. Thus, *biological evaluation* is an exercise in *risk management*. When applied in the evaluation of candidate *materials* or prototype devices during a *medical device* development process, it also allows the informed and timely consideration of risk control measures like using alternative *materials*, manufacturing processes or designs.

The *biological evaluation* processes described in this document draw on all available sources of information relevant to *biological safety* of the *medical device*, including post-market information. This allows a comprehensive review of the *medical device*, identification of *biological hazards* and the *biological harms* which can arise and estimation of the associated risks. This comprehensive approach allows the identification of any gaps in the existing data set and the consequent need for conduct of supplementary assessments (e.g., chemical analysis and hazard identification, or biological testing to refine the *biological risk* estimates).

This document is supported by a wide range of test methods and other guidance published in other documents in the ISO 10993 series as well as other standards. *Users* should also consider more specific guidance contained in device specific standards where available. For some novel or unusual *materials* or technologies, it can be difficult to use the established methods described in the ISO 10993 series. This document allows for the use of alternate procedures where scientifically justified.

The welfare of animals is very important and the selection of test methods and evolution of testing within the ISO 10993 framework is directed to continue to reduce, refine and, where possible, replace the use of animals for biological testing.

– *Entwurf* –

Biological evaluation of medical devices —

Part 1:

Requirements and general principles for the evaluation of biological safety within a risk management process

1 Scope

This document specifies requirements and general principles governing the *biological evaluation* of *medical devices* within a *risk management* process per ISO 14971. This document applies to the evaluation of *medical devices* that have *direct contact* or *indirect contact* with either:

- a patient's body during *intended use* or *reasonably foreseeable misuse*; or
- the body of other *users* who are not patients, if the *medical device* is intended for personal protection (e.g., medical gloves, masks).

Biological evaluation assesses the *biological safety* of the *medical device* by considering the *biological risks* associated with:

- *constituents* of a medical device; and
- tissue-device interactions (including physical effects).

The *biological evaluation* specified by this document can address the *biological safety* of the *medical device* throughout its *life cycle* from design and development through initial use of the *finished medical device* to final decommissioning or withdrawal from use. The evaluation considers both the *biological safety* of the finished device in first use, and the significance of any changes to the *medical device* which can occur throughout the *life cycle*. However, the evaluation of risks related to environmental impacts of decommissioning of *medical devices* are not within the scope of this document. This version of the standard does not mandate re-testing of medical devices that are already on the market and have established and acceptable safety profiles (see 6.6.2).

This document can be useful to support clinical or usability evaluations of *medical devices*. For example, a *biological evaluation* is a pre-requisite for conduct of a clinical trial. This means that principles outlined by this standard can be applied to evaluation of prototype or development stage devices as well as to *finished medical devices*.

Other parts of ISO 10993 cover specific aspects of *biological evaluation* such as chemical characterisation, biological testing, sample preparations, animal welfare and toxicological risk assessment.

For some types of *medical devices*, specific requirements from other standards (outside the ISO 10993-series) can be considered with justification for the approach taken in the event of differences between ISO 10993 requirements and those provided in other standards. For example, the ISO 18562 series of standards provides specific requirements for *biological evaluation* of breathing gas pathway *medical devices* and ISO 7405 provides specific requirements for *biological evaluation* of dental devices.

The evaluation of risks related to infectious agents (e.g., bacteria, moulds, yeasts, viruses, transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents) is not within the scope of this document.

NOTE 1 The evaluation of bacterial endotoxins is addressed by ISO 11737-3.

NOTE 2 Evaluation of risks related to viruses, TSE agents and other pathogens is addressed by the ISO 22442 series, which provide requirements for risk assessments for *materials* of animal origin.

2 Normative references

The following documents are referred to in the text in such a way that some or all of their content constitutes requirements 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 interactions 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 10993-9, *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 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: Toxicological risk assessment of medical device constituents*

ISO 10993-18, *Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process*

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 10993-23, *Biological evaluation of medical devices — Part 23: Tests for irritation*

ISO 14971:2019, *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.

ISO and IEC maintain terminology databases for use in standardization at the following addresses:

- ISO Online browsing platform: available at <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: available at <https://www.electropedia.org/>

**E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)****3.1
biocompatibility**

ability of a *medical device* (3.25) or *material* (3.24) to perform with an appropriate host response in a specific application

**3.2
biological effect**

observable or measurable change that occurs in a living organism as a result of exposure to the physical characteristics, or a chemical *constituent* (3.13) of a *medical device* (3.25) as well as to a physical or biological agent

**3.3
biological equivalence**

circumstance where the composition, physical characteristics and manufacturing process of a new *medical device* (3.25) or *material* (3.24) can be shown to be similar to an existing comparator *medical device* (3.25) for which there are existing data demonstrating *biological safety* (3.10) in a relevant type and duration of body contact and that no new or increased *biological risks* (3.7) are identified for the new *medical device* (3.25)

**3.4
biological evaluation
biocompatibility evaluation**

process of comparing the *biological risk* (3.7) of a *medical device* (3.25) against defined criteria to determine the acceptability of the *biological risk* (3.7)

[SOURCE: ISO 14971:2019, 3.14, modified – “biological” and “*biocompatibility*” were added before “evaluation” in the terms; in the definition, “risk evaluation” removed prior to “process”, “biological risk” replaced “estimated risk”, “defined criteria” replaced “given risk criteria”, and “*biological risk*” replaced “risk evaluation”.]

**3.5
biological harm**

adverse *biological effect* (3.2) associated with a *medical device* (3.25) or *material* (3.24) interactions arising from exposure to a *biological hazard* (3.6)

**3.6
biological hazard**

potential source of *biological harm* (3.5)

Note 1 to entry: Biological hazards relevant to the *intended use* (3.20) may arise from either exposure to a *constituent* (3.13) of a *medical device* (3.25) or the physical characteristics (e.g. texture, stiffness, *configuration*) of the *medical device* (3.25).

[SOURCE: ISO 14971:2019, 3.4, modified – “biological” has been added before “hazard” in the term and prior to “harm” in the definition, and NOTE 1 to entry has been added.]

**3.7
biological risk**

combination of the probability of occurrence of *biological harm* (3.5) and the severity of that *biological harm* (3.5)

[SOURCE: ISO 14971:2019, 3.18, modified – “biological” has been added before “risk” in the term.]

**3.8
biological risk analysis**

systematic use of available information to identify *biological hazards* (3.6) and to estimate *biological risks* (3.7)

[SOURCE: ISO 14971:2019, 3.19, modified – “biological” has been added before “risk analysis” in the term.]

**E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)****3.9****biological risk assessment**

overall process comprising a *biological risk analysis* (3.8) and a *biological risk* (3.7) evaluation

[SOURCE: ISO 14971:2019, 3.20, modified – “biological” has been added before the terms “risk analysis”, “risk assessment” and “risk evaluation” in the term.]

3.10**biological safety**

freedom from unacceptable *biological risk* (3.7) in the context of the *intended use* (3.20) or *reasonably foreseeable misuse* (3.31)

[SOURCE: ISO 14971:2019, 3.26, modified – “biological” has been added before “safety” and “risk” in the term and in the definition. Concept of “*reasonably foreseeable misuse*” added]

3.11**biologically hazardous situation**

circumstances which result in exposure to one or more *biological hazards* (3.6)

[SOURCE: ISO 14971:2019, 3.5, modified – “biological” has been added before “hazardous situation” in the term, “people, property or the environment is/are exposed” was replaced by “cause exposure”, and Note 1 to entry was deleted.]

3.12**configuration**

geometry

shape, size and relative arrangement of the parts of the *medical device* (3.25)

3.13**constituent**

chemical that is present in or on the *finished medical device* (3.25) or its *materials* (3.24) of construction

Note 1 to entry: These can be intentionally or unintentionally added chemicals or compounds, such as: additives (e.g. plasticizers, lubricants, stabilizers, anti-oxidants, colouring agents, fillers), manufacturing process residues (e.g. monomers, catalysts, solvents, sterilant and cleaning agents), degradation products, reaction products, or impurities or contaminants.

[SOURCE: ISO 10993-17:2023, 3.4, modified – Note 1 to entry has been modified to remove “constituents”, to add “reaction products”, and to remove “(e.g. byproducts or side products)”].

3.14**contact day**

any day in which a *medical device* (3.25) or component thereof comes into contact with tissues or circulating blood, irrespective of the length of time of that contact within the day

3.15**direct contact**

physical contact of a *medical device* (3.25) or component thereof, with tissues or circulating blood

3.16**extractable**

constituent (3.13) that is released from a *medical device* (3.25) or *material* (3.24) when extracted using laboratory extraction conditions and vehicles

[SOURCE: ISO 10993-18:2020, 3.16]

3.17**finished medical device**

medical device (3.25) that is in the state in which it is intended to be used, following all manufacturing processes such as packaging, storage and sterilization

**E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)****3.18
implant**

medical device (3.25) or component thereof, that is intended to be totally introduced into the human body or to replace an epithelial surface or the surface of the eye, by means of surgical intervention and that is intended to remain in place after the procedure

Note 1 to entry: The duration of implantation is dependent on the clinical need.

**3.19
indirect contact**

medical device (3.25) or component thereof, through which a fluid (liquid or gas) or semi-solid passes, prior to the fluid or semi-solid coming into physical contact with tissue (in this case the *medical device* (3.25) or component itself does not physically contact tissue)

**3.20
intended use**

intended purpose

use for which a product, process or service is intended according to the specifications, instructions and information provided by the *manufacturer* (3.23)

Note 1 to entry: The intended medical indication, patient population, part of the body or type of tissue interacted with, *user* (3.36) profile, use environment, and operating principle are typical elements of the intended *use*.

[SOURCE: ISO/IEC Guide 63:2019, 3.4]

**3.21
leachable**

substance that is released from a *medical device* (3.25) or *material* (3.24) during its clinical use

[SOURCE: ISO 10993-18:2020, 3.22; Note 1 to entry deleted]

**3.22
life cycle**

series of all phases in the life of a *medical device* (3.25), from the initial conception to final decommissioning and disposal

Note 1 to entry: Phases within the life cycle can include “service life”, “use life”, lifetime or other terms as described in different standards.

[SOURCE: ISO 14971:2019, 3.8; added Note 1 to entry]

**3.23
manufacturer**

natural or legal person with responsibility for the design or manufacture of a *medical device* (3.25) with the intention of making the *medical device* (3.25) available for use, under their name, whether or not such a *medical device* (3.25) is designed or manufactured by that person themselves or on their behalf by another person(s)

[SOURCE: ISO 14971:2019, 3.9 – modified to change to “their name”, “person themselves” and “their behalf”; deletion of all notes to entry]

**3.24
material**

synthetic or natural substance, including polymer, metal or alloy, ceramic, composite, tissue, used as a *medical device* (3.25) or any part thereof

Note 1 to entry: These can include *materials* of construction, formulation additives or manufacturing aids.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

3.25

medical device

instrument, apparatus, implement, machine, appliance, *implant* (3.18), reagent for in vitro use, software, *material* (3.24) or other similar or related article, intended by the *manufacturer* (3.23) to be used, alone or in combination, for human beings, for one or more of the specific medical 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 a *medical device* (3.25),
- providing information by means of in vitro examination of specimens derived from the human body

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

Note 1 to entry: Note to entry: Products which can be considered to be medical device in some jurisdictions but not in others include:

- disinfection substances;
- aids for persons with disabilities;
- *devices* (3.25) incorporating animal or human tissues;
- *devices* (3.25) for in vitro fertilization or assisted reproduction technologies.

[SOURCE: ISO/IEC Guide 63:2019, 3.7]

3.26

medical device family

group of *medical devices* (3.25) manufactured by or for the same organization and having the same basic design, *materials* (3.24), manufacturing process and performance characteristics related to safety, *intended use* (3.20) and function

[SOURCE: ISO 13485:2016, 3.12, modified to add “*materials* and manufacturing process”]

3.27

nanomaterial

material (3.24) with any external dimension in the nanoscale or having internal structure or surface structure in the nanoscale, where nanoscale is in the range of approximately 1 nm to 100 nm

[SOURCE: ISO/TR 10993-22:2017, 3.7, modified — Notes to entry have been deleted and nanoscale definition included in *nanomaterial* definition.]

3.28

non-contacting

indicates that a *medical device* (3.25) or component thereof, has neither *direct contact* (3.14) nor *indirect contact* (3.19) with tissues including blood

3.29

novel material

material (3.24) that has not previously been used in any *medical device* (3.25)

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

3.30

physical and chemical information

knowledge regarding a *finished medical device* (3.25) or *material* (3.24) including the identity of the supplier and geometric, chemical and physical properties

3.31

reasonably foreseeable misuse

use of a *medical device* (3.25) in a way not intended by the *manufacturer* (3.23), but which can result from readily predictable human behaviour

Note 1 to entry: Readily predictable human behaviour includes the behaviour of all types of *users* (3.36), e.g. lay and professional *users* (3.36).

Note 2 to entry: *Reasonably foreseeable misuse* can be intentional or unintentional.

[SOURCE: ISO/14971:2019, 3.15 modified to change “product” to “medical device”]

3.32

risk estimation

process used to assign values to the probability of occurrence of harm and the severity of that harm

[SOURCE: ISO 14971:2019, 3.22]

3.33

Risk management

systematic application of management policies, procedures and practices to the tasks of analysing, evaluating, controlling and monitoring *biological risk* (3.7)

[SOURCE: ISO/IEC Guide 63:2019, 3.15 – modified to add “biological” before “risk”]

3.34

total exposure period

the number of days a medical device (3.25) is considered to be in contact with tissues

Note 1 to entry: according to the nature of device use, this may be calculated either as:

- calendar days between first and last use of a medical device or of a replacement of the same *medical device* (3.25) on a single patient or as
- the number of *contact days* occurring between first and last use of a *medical device* (3.25)

[SOURCE: ISO/DIS 18562-1:2022, 3.38 - modified to add ‘contact’ to days and remove note 1 and 2 and “accessory” to entry]

3.35

toxicity

capability of a *constituent* (3.13) to cause a *biological harm* (3.5) under specified conditions of exposure or dose

3.36

user

person who comes into contact (including *indirect contact* (3.19) with a *medical device* (3.25) during its use, including patients or persons who are required to operate or handle the device during its use

4 General principles

4.1 Biological evaluation within an ISO 14971 risk management framework

The *biological (biocompatibility) evaluation* of a *medical device* is conducted within a *risk management* process in accordance with ISO 14971 (see Figure 1), which involves identification of *biological hazards*, estimation of the associated *biological risks*, and determination of their acceptability (see 5.2).

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

The *biological evaluation* shall be planned (see 5.2), conducted and reported by knowledgeable and experienced professionals, appropriately qualified by education, training, skills and experience, capable of making informed decisions based upon scientific data and a knowledge of relevant *medical devices*. Qualification of evaluators shall be documented (see Clause 9).

In understanding the relationship between ISO 14971 and ISO 10993 series, it is useful to apply the *risk management* terminology of ISO 14971 as follows:

- *Biological hazards* can arise from the presence of *constituents* which are in or on the *medical device*, or from physical features of the *medical device*.
- A biologically hazardous situation arises when direct contact or indirect contact with a medical device causes exposure to a hazardous feature or constituent.
- The biologically hazardous situation gives rise to the risk of an adverse biological effect (biological harm).
- The *biological risk* is the combination of the probability of occurrence and severity of the adverse *biological effect* resulting from exposure to the hazardous feature or *constituent*.

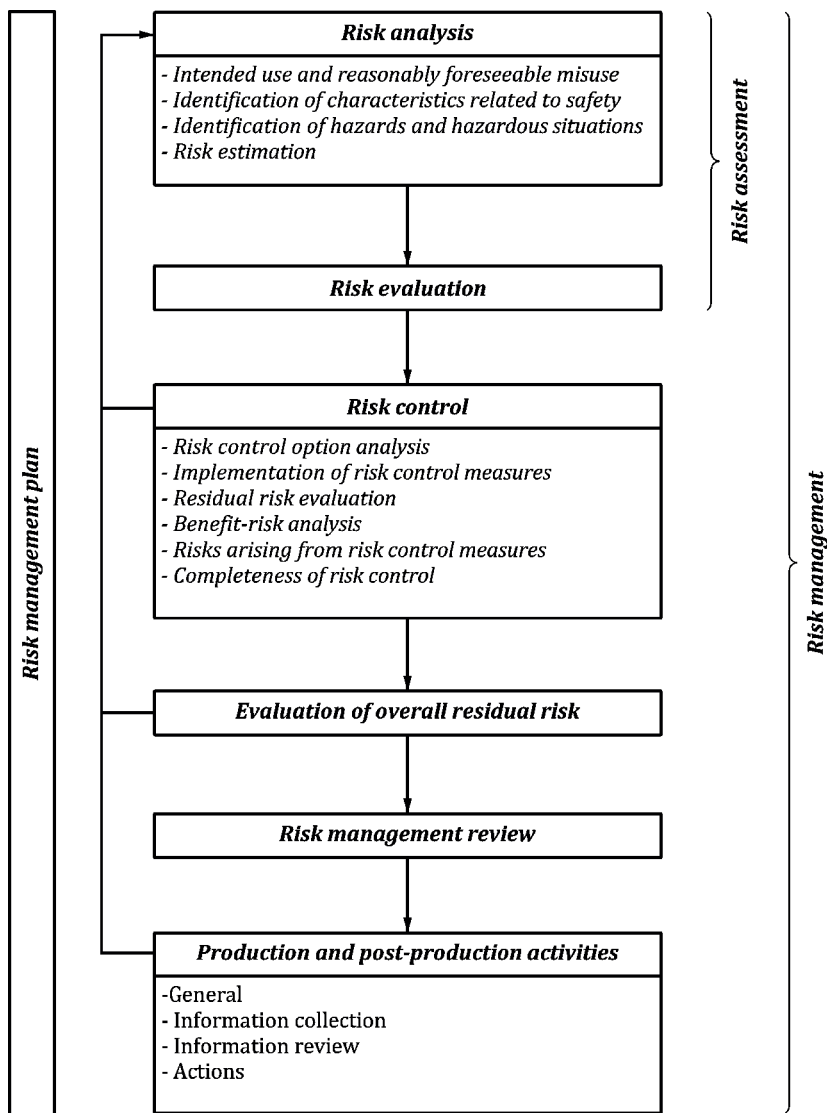


Figure 1 — ISO 14971 Risk Management Framework

The following summarises the application of the ISO 14971 *risk management* principles to evaluation of *biological safety*.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 ISO/DIS 10993-1:2024(en)

Biological risk analysis requires:

- description and categorization of the *medical device* including its, *configuration*, composition, physical characteristics and body contact during use (including consideration of *reasonably foreseeable misuse*) (see 6.4);
- identification of characteristics related to *biological safety* based on the chemical and physical information (arising from the potential availability of toxic *constituents* or hazardous physical characteristics) (see 6.2);
- identification of *biological effects* relevant to the type and duration of use (see 6.3, 6.4.5);
- identification of *biological hazards*, *biologically hazardous situations* and possible *biological harms* arising from the use of the *medical device* (see 6.3).

Biological risk estimation requires consideration of likely exposure to hazardous *constituents* or effects of physical characteristics of the *medical device*. If existing data are insufficient, further physical/ chemical or biological testing (see 6.8) can be required to estimate *biological risks* (see 6.9).

Biological evaluation is the consideration of the acceptability of the estimated *biological risks* (see Clause 7).

Biological risk control (see Clause 8) consists of any actions taken to mitigate identified *biological risks*. Risk control measures should be applied in the following priority order:

- 1) inherently safe design and manufacturing;
- 2) protective measures in the medical device itself or in the manufacturing process;
- 3) information for safety and, where appropriate, training to *users*.

Re-analysis of *biological risks* (including re-testing) can be necessary to confirm that the identified *biological risk* was mitigated, and no unacceptable new risks have been introduced by implementation of *biological risk control* measures (see Clause 8).

Evaluation of overall residual risk is conducted following implementation of all risk controls (see ISO 14971:2019, clause 8).

A *biological evaluation* report shall document the *biological evaluation* process, including the outcome and conclusions on the *biological safety* of the *finished medical device* (see Clause 9).

Production and post-production activities include monitoring of post-market feedback from *users* or patients and evaluation of any adverse *biological effects* observed (see Clause 10). This information is used to update and revise the *biological evaluation* and, if required, provide input to *biological risk control* e.g., design changes (see Clause 8).

4.2 Medical device life cycle

The *biological safety* of a *medical device* shall be evaluated by the *manufacturer* over the *life cycle* of a *medical device*.

In the selection of *materials* to be used in the medical device manufacture, the first consideration shall be fitness for purpose with regard to characteristics and properties of the *material*, which include chemical, toxicological, physical, electrical, morphological and mechanical properties. Further guidance on *material* selection can be found in Annex A.2.

The *manufacturer* shall consider the potential for change in the characteristics of the *medical device* during transport, storage, or use, including possibilities for chemical or physical degradation or potential for physical failures causing exposure to previously unevaluated *materials* or *constituents*.

For reusable devices, evaluation of *biological safety* shall take into consideration the processing cycles based on the expected use life of the device. If the maximum number of processing cycles are not specified by the *manufacturer*, the *biological risk control* measures shall be justified and documented.

**E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)**

Post-market data can show that the *biological safety* of the *finished medical device* can be different to that anticipated during its development. Therefore, *biological evaluations* shall be reviewed and updated as part of the overall *risk management* process as required based on post-market experience and where new or changed *biological risks* are identified.

4.3 Animal welfare

The conduct of new in vivo biological testing shall be minimised to that which is strictly necessary to complete the *biological evaluation*. In the following order, the *biological evaluation* shall where possible:

- refine biological *risk estimation* by considering additional physical/ chemical characterisation or literature/data analysis;
- replace the use of animal testing with alternative in vitro or in silico techniques, where these methods provide equally relevant information to that obtained from in vivo models;
- reduce the number of animals used to a minimum, to obtain information from fewer animals or more information from the same number of animals; and
- refine the way experiments are carried out, to minimise pain and distress.

The approach taken shall be justified and documented. ISO 10993-2 provides guidance on animal welfare considerations and applies to any in vivo testing being considered.

In vivo testing shall not be carried out where:

- a) valid results are available from relevant non-clinical studies that have been carried out previously on the *medical device* or on a *medical device* where *biological equivalence* has been established (see 6.7); or
- b) valid results relevant to the specific *biological effects* under evaluation are available from the existing clinical data on the *medical device* or on a *medical device* where *biological equivalence* has been established (see 6.7). In assessing the data, both the quality of the data and the type of available clinical information should be taken into account.

5 Biological evaluation process**5.1 Overview**

The overall process for the conduct of a *biological evaluation* is depicted in Figure 2.

5.2 Biological evaluation plan

The *biological evaluation* shall be planned, and the plan documented (see also ISO 14971). The *biological evaluation* plan should include:

- a) a description of the *finished medical device* or *medical device family* under evaluation, including *materials* of construction, *configuration*, manufacturing processes (including sterilization);
- b) *intended use*;
- c) reasonably foreseeable misuse;
- d) *medical device* categorization (including frequency, duration, and type of tissue contact);
- e) definition of acceptability criteria for the *biological risks* associated with the *medical device*;

EXAMPLES Acceptability criteria (see Clause 7) can be expressed in terms of:

- the absence of *biological harms*;
- the maximum tolerable severity and probability of *biological harms*; or

– **Entwurf** –

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

- the expected outcomes from any conducted testing.
- f) gap analysis of relevant existing data (see 6.6)
- g) the strategy and planned content for the *biological evaluation* of the *medical device*, including any requirements for additional data generation
- h) aspects of the biological evaluation requiring specific technical competencies (e.g. analytical testing, biological testing, toxicology, engineering); and
- i) the person(s) responsible for the *biological evaluation*.

NOTE A plan can be an evolving document, which starts as an outline and is refined as information is gathered (see 6.2, 6.3, 6.6).

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

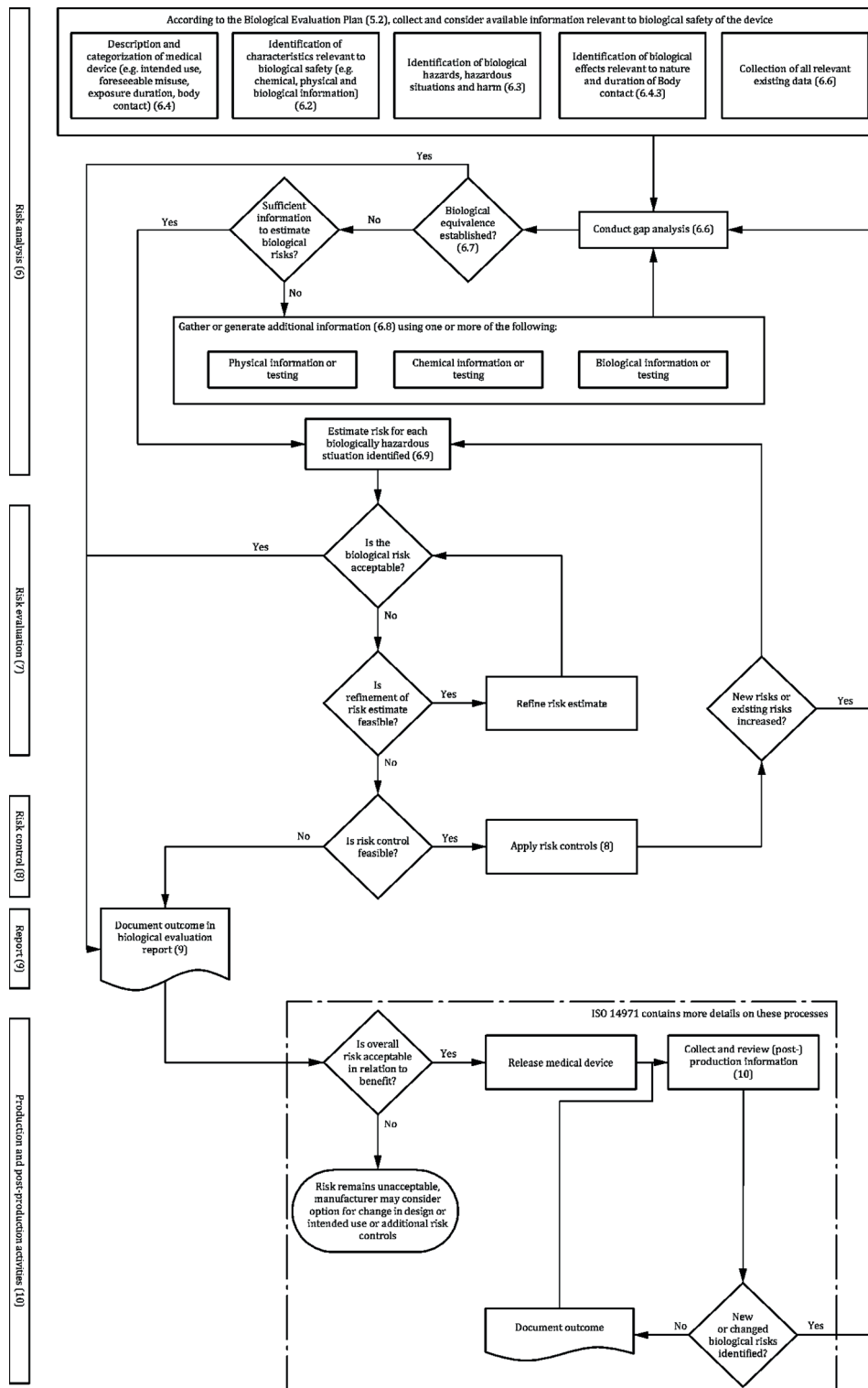


Figure 2 — Process for conducting a biological evaluation

6 Biological risk analysis

6.1 General approach

The *biological evaluation* shall address the *medical device life cycle* from design and development through initial use to final decommissioning or withdrawal from use. This evaluation shall take all available

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 ISO/DIS 10993-1:2024(en)

pertinent information into account, including chemical and physical information, preclinical tests, clinical investigations, post-market experience, and any other relevant information.

If a *medical device* contains *novel materials* for which insufficient toxicological data exist in the literature, the *manufacturer* shall generate sufficient information to conduct a *biological risk assessment* as detailed in 6.2.

Consideration of sources of data should be broad based. Data may be drawn from *manufacturer* information, public regulatory information such as adverse event databases, customer feedback, toxicology databases and scientific and clinical literature. Information can include data on relevant medical devices.

NOTE 1 Some of the processes described in 6.2 to 6.5 can be conducted in parallel.

NOTE 2 The scope of the *biological risk* analysis can be very broad (as for the development of a new *medical device* with which a *manufacturer* has little or no experience) or the scope can be limited (as for analysing the impact of a change to an existing *medical device* for which much information already exists in the *manufacturer's* files).

6.2 Identification of characteristics related to biological safety

When identifying characteristics related to *biological safety*, particular consideration shall be given to the following features of the *finished medical device*:

- a) the device design and *materials* of construction (i.e., all *materials* with *direct contact* or *indirect contact*) and their interactions;
- b) physical characteristics, including but not limited to, porosity, particle size, shape and surface morphology (see ISO/TS 10993-19);

NOTE 1 *Medical devices* that contain, generate, or are composed of *nanomaterials* can pose specific challenges to the *biological evaluation* due to their potentially unique properties (see ISO/TR 10993-22);

- c) impact of manufacturing processes on *materials* of construction (e.g., passivation, laser marking, radiation);
- d) introduction of additional *constituents* during manufacturing (e.g., additives, process contaminants, or sterilization residues);

NOTE 2 ISO 10993-7 includes requirements for ethylene oxide sterilization residuals.

- e) primary packaging *materials*, which can transfer *constituents* to the *medical device*;

NOTE 3 In some cases, *constituents* from other packaging components (e.g., glues, adhesives) can be introduced through the primary packaging and influence *biological risk*;

- f) interactions with other *medical devices* or medicines which contact the device, which can transfer *constituents* to or impact the physical characteristics of tissue contacting components of the *medical device*;

EXAMPLES Valve loading tools, crimping or refolding tools.

- g) *constituents* which are available on the device surface or as *constituents released* from the *finished medical device* (see ISO 10993-17 and ISO 10993-18);
- h) where necessary, potential 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 and alloys, respectively);
- i) changes in the performance and characteristics of the *finished medical device* over its *life cycle*.

The information included in the *biological evaluation* is principally determined by the type, frequency and duration of contact (see 6.4) and the biological *hazards* identified for the *medical device* or *material* (see 6.5).

Further guidance on *material* characterisation can be found in Annex A and ISO 10993-18 and ISO/TS 10993-19.

NOTE 4 ISO/TR 24971:2020, Annex A includes 'Identification of hazards and characteristics related to safety'.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 ISO/DIS 10993-1:2024(en)

6.3 Identification of biological hazards, biologically hazardous situations, and potential biological harms

Gathering *physical and chemical information* on the *medical device* or component and on the *materials* used in manufacturing processing (including sterilization) is a crucial first step in the *biological evaluation*.

This information allows identification of *biological hazards* in the form of the presence of toxic *constituents* or hazardous physical features of the device.

All *biological hazards* shall be identified from the *medical device* characterisation data. This involves:

- identifying each hazardous *constituent* present and, when possible, from available information, estimating the quantity present in the *finished medical device*, and
- identifying any hazardous physical features and associated adverse biological response (*biological harm*) which the physical feature can cause.

If medical device characterisation data indicates the presence of a known hazardous *constituent* (e.g., a potent carcinogen or neurotoxin) then the risk shall be evaluated in addition to the other *biological effects* appropriate to the device categorization (as indicated in Table 1, Table 2, Table 3 and Table 4).

Hazards associated with physical features can be more difficult to quantify and characterise than toxic *constituents* (where an estimate of the available mass provides quantification). Possible factors to consider include the number of particulates released into the tissue and metrics such as porosity, texture and overall surface area of the feature, as well as the specific location inside the body.

The extent of *physical and chemical information* required depends on the type and duration of contact with the *medical device* and the *biological hazards* presented. At a minimum, the chemical characterisation shall address the *materials* of construction and possible residual processing aids or additives used in manufacturing. In addition, it is possible that some physical characterisation information will be needed, especially for implanted *medical devices* or *medical devices* in contact with blood. At a minimum, physical characterisation shall address general surface characteristics and potential hazardous features if they might induce *biological risk*.

For any *biologically hazardous situation*, the use of quantitative information allows a quantitative estimate of *biological risks* (see 6.9), however, qualitative information can be adequate for *biological risk assessment*.

Chemical characterisation shall be conducted in accordance with ISO 10993-18. Relevant physical features shall be characterised. ISO/TS 10993-19 provides guidance on physical characterisation.

Where the potential for degradation exists under the conditions of manufacture, sterilization, transport, storage or *intended use* of the *medical device*, the presence and characteristics of degradation products shall be assessed, as applicable, to identify *biological hazards* associated with degradation (see 6.5.11.7 and 6.8.3).

The presence of a *biological hazard* does not necessarily lead to a *biological harm*. Determination of *biological risk* requires assessment of whether a *biologically hazardous situation* exists.

EXAMPLES of *biologically hazardous situations* can include:

- released *constituents* which are known to bioaccumulate;
- harmful additives (e.g. some plasticizers, pigments), catalysts and other *constituents* (e.g. unreacted monomers) or hazardous particles released from *materials*;
- third-body wear of cobalt-containing joint *implants* and consequent release of toxic amounts of cobalt into surrounding tissue and the systemic circulation.

EXAMPLES that do not lead to *biologically hazardous situations* can include:

- harmful additives, catalysts and other *constituents* or hazardous particles contained within non-degradable *materials*, but which remain fully sequestered in the matrix *material* during use;
- toxic components of pacemaker batteries sealed inside the pacemaker and physically separated from the surrounding tissue and circulatory system.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

6.4 Categorization of medical device and determination of scope of evaluation

6.4.1 General

The *manufacturer* shall document the *intended use* of the *medical device* being considered. The *intended use* should take into account information such as the intended medical indication, patient population, part of the body or type of tissue interacted with, use environment, operating principle, type and duration of body contact.

Categorisation of the *medical device* shall consider the potential impact of *reasonably foreseeable misuse* in accordance with ISO 14971, where there is information available (e.g., post market surveillance data, clinical literature) to suggest that the device could be used outside of its *intended use*, and this misuse is identified as being systematic.

Examples of misuse include:

- use for longer than the period intended by the *manufacturer*, resulting in a longer duration of exposure (see 6.4.2);
- use at a different tissue site than intended by the *manufacturer* (see 6.4.5);
- use in a different population than intended by the *manufacturer*.

To determine the scope of and approach to the *biological evaluation*, the *medical device* shall be categorized in accordance with the type and duration of body contact. This allows for the identification of potential *biological effects* and facilitates selection of appropriate data sets for *biological risk estimation* and evaluation of the biological response.

Body contact can be either *direct contact* or *indirect contact*. *Direct contact* can occur with physical contact in or on the body (e.g., a hip *implant* or wound dressing), or *ex vivo* (e.g., a blood oxygenating circuit, devices intended for temporary storage and transport of organs for transplantation). *Indirect contact* can occur by means of transport of *constituents* within a fluid (gas or liquid) which passes from the *medical device* to the tissues (e.g., infusion equipment, ventilators).

NOTE ISO 18562 series addresses the *biological evaluation* for gas pathway devices or components.

Some *medical devices*, such as those with multiple *intended uses*, can fall into more than one body contact or duration category. In which cases, evaluation appropriate to all applicable categories shall be carried out or the worst-case category justified.

For medical devices that include components that fall into different categories (e.g., both a long-term duration component, and a limited duration delivery system that is used only during a surgical procedure to place the long-term component), the components shall be assessed separately. For example, a delivery system that is used only during a surgical procedure to place the implantable medical device is assessed separately from the implantable medical device. Alternatively, where more than one category is applicable, the worst -case category can be applied to all components if justified.

6.4.2 Exposure duration categories

Medical devices shall be categorized in accordance with the anticipated duration of *direct contact* or *indirect contact*. With intended or reasonably foreseeable multiple exposures to a device, the duration category shall be based on the *total exposure period* on a single patient.

If a *material* or *medical device* can be placed in more than one duration category, requirements applicable to the longest contact duration shall apply as follows:

- a) **limited exposure:** a *medical device* that has a *total exposure period* of less than or equal to 1 d;

NOTE Further guidance on evaluation of limited exposure *medical devices* in very short duration contact is provided in 6.5.11.2.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 ISO/DIS 10993-1:2024(en)

- b) **prolonged exposure:** a *medical device* that has a *total exposure period* of more than 1 d but not more than 30 d; and
- c) **long-term exposure:** a *medical device* that has a *total exposure period* of more than 30 d.

6.4.3 Calculation of exposure duration for *medical devices* with daily contact with tissues

Daily contact is when a *medical device* contacts the body every day for any portion of a day. For these *medical devices*, the *total exposure period* is the number of calendar days between the first and last use of the *medical device*.

EXAMPLE 1 A continuous positive airway pressure (CPAP) machine which is used every day for 5 hours per day for a lifetime is a long-term exposure *medical device*.

EXAMPLE 2 A single use disposable feeding tube set used with a feeding pump system is replaced multiple times in a single patient over the period of treatment (e.g., 2 h use every day for 14 days would be categorized as prolonged; or 2 h use every day for more than 30 days would be categorized as long-term).

6.4.4 Calculation of exposure duration for *medical devices* with intermittent contact with tissues

Intermittent contact is use of a device where there is a period of >24 h between consecutive tissue contacts. This can be for the repeated use of one *medical device* or a replacement of the *medical device* under consideration.

For these *medical devices*, the *total exposure period* is calculated by adding the number of calendar days between the first and last use of the *medical device*. This is regardless of how long a single device is used for on a particular day.

EXAMPLE 1 *Medical devices* used for repeated treatment sessions for chronic haemodialysis (e.g., 4 h use every 3 days for a period of 6 weeks) would be considered 42 calendar days and would be categorized as long-term.

However, when the duration time between each use is sufficiently long that bioaccumulation is unlikely, the *total exposure period* is calculated by adding the number of *contact days* between the first and last use of the *medical device*.

EXAMPLE 2 *Medical devices* used for repeated treatment sessions for leukocytapheresis (e.g. 1 h use, up to 3 times a week for a total of up to 10 sessions) if justified, would be considered 10 *contact days* and would be categorized as prolonged.

EXAMPLE 3 Administration sets for infusion pumps used only a few times a year (e.g. 1 h treatment period, every 6 months for a maximum of 3 years) if justified, would be considered 6 *contact days* and would be categorized as prolonged.

The rationale for the approach taken for determination of the *total exposure period* shall be justified and documented. Where device-specific standards provide guidance for categorization, they should be considered.

NOTE For certain *medical devices* where *constituents* can remain after removal of the *medical device*, recategorization following gap analysis (see 6.6) to consider longer exposure can be needed such as for absorbent creams or delivery systems with lubricants or coatings.

6.4.5 Body contact and biological effects for consideration

6.4.5.1 General

Medical devices shall be categorized in accordance with their type and duration of body contact. The *biological effects* associated with each contact type or duration are outlined below.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

6.4.5.2 Non-contacting medical devices

These are *medical devices* (or components) which have neither *direct contact* nor *indirect contact* with the body. Absence of body contact means that no *biological evaluation* is required for *non-contacting medical devices*.

EXAMPLES Diagnostic software, X-Ray generators for medical imaging. In vitro diagnostic (IVD) *medical devices* (assays, reagents, and analysers) used to conduct measurements on tissue samples remote from the patient.

NOTE 1 *Medical devices* used to collect a tissue sample, such as needles, scalpels or lancets are considered to be body contacting,

NOTE 2 Medical devices used to store a tissue sample or body fluid, such as organ perfusion systems, are considered to have indirect *contact* with the body.

6.4.5.3 Medical devices in contact with intact skin

These are *medical devices* which are only in *direct contact* or *indirect contact* with intact, uncompromised skin.

EXAMPLES Electrodes, external prostheses, fixation tapes and compression bandages.

For these *medical devices*, the *biological effects* listed in Table 1 shall be evaluated.

Table 1 — *Biological effects to be considered for medical devices in contact with intact skin*

Duration	Biological Effect ^{1, 2, 3}										
	Cytotoxicity (6.5.2)	Sensitisation (6.5.4)	Irritation (6.5.3)	Systemic Toxicity (6.5.5)				Local Effects after Tissue Contact (6.5.6)	Genotoxicity (6.5.7)	Carcinogenicity (6.5.8)	Hemocompatibility (6.5.9)
				Acute	Sub-Acute	Sub-Chronic	Chronic				
A – limited (≤ 1 d)	E	E	E								
B – prolonged (1 d to 30 d)	E	E	E								
C – long-term (> 30 d)	E	E	E								
E = <i>Biological effects</i> to be evaluated.											
¹ It is important to emphasize that identification of an effect for evaluation requires consideration of existing data sets first and only if these are insufficient for <i>biological risk assessment</i> should additional testing be considered. This table is not a checklist for testing (see 6.6).											
² For some <i>medical devices</i> it can be appropriate to consider evaluation of additional <i>biological effects</i> than indicated in this table, for example <i>medical devices</i> manufactured from a <i>novel material</i> .											
³ It is also important to consider if there are specific circumstances which require evaluation of other <i>biological effects</i> (see 6.5.10) or consideration of other factors (see 6.5.11).											

6.4.5.4 Medical devices in contact with intact mucosal membrane

These are surface-contacting *medical devices* having *direct contact* or *indirect contact* with intact mucosal membranes.

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

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

For these *medical devices*, the *biological effects* listed in Table 2 shall be evaluated.

Table 2 — *Biological effects to be considered for medical devices in contact with intact mucosal membranes*

Duration	Biological Effect ^{1, 2, 3}										
	Cytotoxicity (6.5.2)	Sensitisation (6.5.4)	Irritation (6.5.3)	Systemic Toxicity (6.5.5)				Local Effects after Tissue Contact (6.5.6)	Genotoxicity (6.5.7)	Carcinogenicity (6.5.8)	Hemocompatibility (6.5.9)
				Acute	Sub-Acute	Sub-Chronic	Chronic				
A – limited (≤ 1 d)	E	E	E								
B – prolonged (1 d to 30 d)	E	E	E	E	E			E	E		
C – long-term (> 30 d)	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	

E = *Biological effects* to be evaluated.

¹ It is important to emphasize that identification of an effect for evaluation requires consideration of existing data sets first and only if these are insufficient for *biological risk* assessment should additional testing be considered. This table is not a checklist for testing (see 6.6).

² For some *medical devices* it can be appropriate to consider evaluation of additional *biological effects* than indicated in this table, for example *medical devices* manufactured from a *novel material*.

³ It is also important to consider if there are specific circumstances which require evaluation of other *biological effects* (see 6.5.10) or consideration of other factors (see 6.5.11).

6.4.5.5 Medical devices in contact with either breached or compromised surfaces (skin or mucosal membranes) or internal tissues other than circulating blood

These are:

- surface contacting *medical devices* having *direct contact* or *indirect contact* with breached or compromised skin or mucosal membranes;

EXAMPLES

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

- *medical devices* with *direct contact* or *indirect contact* with bone, dentin, internal soft tissues or organs;

EXAMPLES

- *Medical devices* that contact tissue, bone or pulp/dentin including laparoscopes, arthroscopes, draining systems, dental filling *materials*, skin staples, wires and biopsy needles.
- *Medical devices* that have *indirect contact* by serving as conduits to store or deliver fluids to bone or tissues, including tubing sets used for irrigation, infusion or drainage.
- *Medical devices* that contact bone including orthopaedic pins, plates, joint prostheses, bone cements and intraosseous devices.
- *Medical devices* that contact soft tissues and tissue fluids including pacemakers, drug delivery devices, neuromuscular sensors and simulators, replacement tendons, breast *implants*, artificial larynxes, subperiosteal *implants*, ligation clips and intrauterine devices that do not achieve their primary function by chemical activity.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

For these *medical devices*, the *biological effects* listed in Table 3 shall be evaluated.

Table 3 — *Biological effects to be considered for medical devices contacting either breached or compromised surfaces (skin or mucosal membranes) or internal tissues other than circulating blood*

Duration	Biological Effect ^{1, 2, 3}										
	Cytotoxicity (6.5.2)	Sensitisation (6.5.4)	Irritation (6.5.3)	Systemic Toxicity (6.5.5)				Local Effects after Tissue Contact (6.5.6)	Genotoxicity (6.5.7)	Carcinogenicity (6.5.8)	Hemocompatibility (6.5.9)
				Acute	Sub-Acute	Sub-Chronic	Chronic				
A – limited (≤ 1 d)	E	E	E	E							
B – prolonged (1 d to 30 d)	E	E	E	E	E			E	E		
C – long-term (> 30 d)	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
E = <i>Biological effects</i> to be evaluated.											
¹ It is important to emphasize that identification of an effect for evaluation requires consideration of existing data sets first and only if these are insufficient for <i>biological risk assessment</i> should additional testing be considered. This table is not a checklist for testing (see 6.6).											
² For some <i>medical devices</i> it can be appropriate to consider evaluation of additional <i>biological effects</i> than indicated in this table, for example <i>medical devices</i> manufactured from a <i>novel material</i> .											
³ It is also important to consider if there are specific circumstances which require evaluation of other <i>biological effects</i> (see 6.5.10) or consideration of other factors (see 6.5.11).											

6.4.5.6 Medical devices in contact with circulating blood

These are *medical devices* having *direct contact* or *indirect contact* with circulating blood, including *medical devices* that store blood for human use or act as conduits to deliver fluids to or from blood;

EXAMPLES

- Solution administration sets, extension sets, transfer sets and blood administration sets.
- Temporary pacemaker electrodes, oxygenators, haemoadsorbents and immunoadsorbents.
- *Medical devices* with components that are internal and external to the body, such as intravascular catheters or delivery systems, extracorporeal oxygenator tubing and accessories, dialysers, and dialysis tubing and accessories.
- Components of pacemaker electrodes and leads within the cardiovascular system, artificial arteriovenous fistulae, heart valves, vascular grafts, prostheses and stents, internal drug-delivery catheters, vascular and cardiac implants, and ventricular assist devices.

This category is not intended to include devices only in contact with bleeding tissue (e.g., a hernia repair graft or wound dressings not intended for haemostasis).

For *medical devices* in contact with circulating blood, the *biological effects* listed in Table 4 shall be evaluated.

Table 4 — *Biological effects to be considered for medical devices in contact with circulating blood*

Duration	Biological Effect ^{1, 2, 3}											
	Cytotoxicity (6.5.2)	Sensitisation (6.5.4)	Irritation (6.5.3)		Systemic Toxicity (6.5.5)				Local Effects after Tissue Contact (6.5.6)	Genotoxicity (6.5.7)	Carcinogenicity (6.5.8)	Hemocompatibility (6.5.9)
					Acute	Sub-Acute	Sub-Chronic	Chronic				
A – limited (≤ 1 d)	E	E	E		E					E ⁵		E
B – prolonged (1 d to 30 d)	E	E	E		E	E			E ⁴	E		E
C – long-term (> 30 d)	E	E	E		E	E	E	E	E ⁴	E	E	E

E = *Biological effects* to be evaluated.

¹ It is important to emphasize that identification of an effect for evaluation requires consideration of existing data sets first and only if these are insufficient for *biological risk assessment* should additional testing be considered. This table is not a checklist for testing (see 6.6).

² For some *medical devices* it can be appropriate to consider evaluation of additional *biological effects* than indicated in this table, for example *medical devices* manufactured from a *novel material*.

³ It is also important to consider if there are specific circumstances which require evaluation of other *biological effects* (see 6.5.10) or consideration of other factors (see 6.5.11).

⁴ Only considered for *medical devices* having *direct contact* with other tissues in addition to circulating blood contact.

⁵ Only for implantable medical devices, medical devices containing *novel materials*, and medical devices used in extracorporeal circuits.

6.5 Identified biological effects for evaluation

6.5.1 Overall approach

This subclause provides guidance on the approach to evaluation of each separate *biological effect* identified and on circumstances which may require modifications in the approach to *biological evaluation*.

For a specified *medical device*, all *biological effects* identified for consideration shall be addressed in the *biological evaluation* and the approach taken shall be justified and documented.

Tables 1 – 4 provide a framework for the *biological evaluation* of a *medical device*. Where these tables indicate that a *biological effect* shall be considered, existing data sets relevant to that effect should be reviewed to determine if they are adequate to estimate *biological risks*, or whether additional information or testing is required to obtain reliable *biological risk* estimates (see 6.9).

If there are device-specific standards that include specific requirements or recommendations regarding *biological evaluation* or potential *biological harms* to be assessed, these should be considered in developing the approach to evaluation.

Rationales for changes to the requirements for evaluation of some *biological effects* included in Tables 1–4, compared to the previous version of this standard, are provided in Annex B.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)**6.5.2 tototoxicity**

Cytotoxicity evaluation is a valuable initial screen for the presence of potential adverse *biological effects* from the *medical device*. Therefore, all *medical devices* having *direct contact* or *indirect contact* with the body, irrespective of contact duration, shall be evaluated for potential for cytotoxicity.

NOTE 1 A non-cytotoxic determination in this initial evaluation would not rule out the need for evaluation for other identified *biological effects*.

NOTE 2 Cytotoxicity data are assessed in relation to other *biocompatibility* data and the *intended use* of the product. Any cytotoxic effect can be of concern. However, it is primarily an indication of potential for in vivo *toxicity* and the device cannot necessarily be determined to be unsuitable for a given clinical application based solely on cytotoxicity data (see ISO 10993-5).

6.5.3 Sensitisation

Exposure to *constituents* present in or on the *medical device* can result in sensitisation, which can lead to allergic responses.

Therefore, all *medical devices* having *direct contact* or *indirect contact* with the body, irrespective of contact duration, shall be evaluated for sensitisation.

NOTE Additional guidance on allergic responses is contained in 6.5.10.2 on immunotoxicity.

6.5.4 Irritation

Irritation can occur either because of the presence of an irritant *constituent* in or on the *medical device*, or as a result of a physical interaction, for example from contact with particles released from a device inducing irritation or from physical interactions with the surface of a *medical device*.

Therefore, all *medical devices* with *direct contact* or *indirect contact* with the body, irrespective of contact duration, shall be evaluated for irritation.

EXAMPLE Components with *indirect contact* with blood (e.g., infusion systems) can introduce irritants into the blood stream that should be addressed as part of the *biological risk assessment*.

6.5.5 Systemic toxicity

Medical devices which can introduce *constituents* or particulates into the systemic circulation, lymphatic system, or cerebrospinal fluid shall be evaluated for the *biological risk* of harm from systemic *toxicity*.

A general evaluation of systemic *toxicity* (i.e., acute, sub-acute, sub-chronic, and chronic systemic *toxicity*) shall address the potential for adverse biological responses in tissues throughout the body. This shall include organ systems relevant to the clinical use of the *medical device* and other organs where chemical-specific toxicities can be relevant.

Duration of body contact is an important determinant of systemic *toxicity* and more extensive evaluation is required as duration of body contact increases. The evaluation of systemic *toxicity* requires a tiered approach as follows.

Unless manufactured from *novel materials*, or intended for use in sensitive populations (e.g., neonates), evaluation for systemic *toxicity* is not usually required for medical devices:

- in contact with intact skin for any duration; or
- in limited duration contact with mucosal tissue.

However, if other factors outlined in 6.5.11 apply to the *medical device*, an evaluation for systemic *toxicity* can be applicable.

All other body contacting *medical devices* shall be evaluated for acute systemic *toxicity*.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 ISO/DIS 10993-1:2024(en)

Medical devices in prolonged body contact shall also be evaluated for sub-acute systemic *toxicity*.

NOTE In case of a contact > 14 d, sub-chronic *toxicity* can be relevant.

Medical devices in long-term body contact shall also be evaluated for sub-acute, sub-chronic and chronic systemic *toxicity*.

Systemic *toxicity* can be evaluated in a toxicological risk assessment of chemical characterisation information on the *medical device*. Further guidance is contained in ISO 10993-17 and ISO 10993-18.

However, when testing is determined to be necessary, information obtained from comprehensive implantation assessments can also be appropriate to evaluate systemic *toxicity* if sufficient animals, dosing and timepoints are included and assessed. It is not always necessary to perform separate studies for acute, sub-acute, sub-chronic, and chronic systemic *toxicity*. Such investigations, if appropriately designed and justified, can also combine evaluation of reproductive *toxicity* and local effects after tissue contact.

6.5.6 Local effects after tissue contact

Implantation studies are intended to investigate local tissue responses to the physical presence of a *medical device* or particulates, or to *constituents* that can leach into the tissue in contact with the device.

If a *medical device* has *direct contact* with specific tissues or organs, then the specific effects on those tissues or organs should be considered.

Relevant implantation sites should be considered. For instance, *medical devices* in contact with intact mucosal membranes should ideally be studied/ considered in contact with intact mucosal membranes. *Implantation* studies may be designed both to estimate risks of *biological harms* as well as to assess device performance.

Duration of contact is important in evaluation of local effects after tissue contact and more extensive evaluation is required as duration of body contact increases.

Unless manufactured from *novel materials*, or intended for use in sensitive populations (e.g. neonates), evaluation for local effects after tissue contact is not usually required for *medical devices*:

- in contact with intact skin for any duration; or
- in limited duration contact with any tissue including circulating blood.

However, if other factors outlined in 6.5.11 apply to your device, an evaluation for local effects can be applicable Evaluation for local effects after tissue contact is required for *medical devices* in prolonged or long-term contact with tissues including circulating blood.

6.5.7 Genotoxicity

Genotoxicity evaluation is carried out to determine if there is presence of *constituents* which can result in adverse effects related to genotoxicity.

Duration of contact is important in evaluation of genotoxicity and more extensive evaluation is required as duration of body contact increases.

Unless manufactured from *novel materials*, or intended for use in sensitive populations (e.g. neonates), evaluation for genotoxicity is not usually required for medical devices:

- in contact with intact skin for any duration; or
- in limited duration contact with tissues, other than implantable *medical devices* with circulating blood contact, or *medical devices* that are part of extracorporeal circuits.

However, if other factors outlined in 6.5.11 apply to the *medical device*, an evaluation for genotoxicity can be applicable Evaluation for genotoxicity is required for *medical devices* in:

- prolonged or long-term contact with tissues, including circulating blood;

**E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)**

- limited duration contact with circulating blood, if implantable or part of an extracorporeal circuit.

However, if the *medical device* contains *constituents* known to be genotoxic, the potential for relevant harms should be considered in the *biological risk assessment irrespective* of the type or duration of body contact. Further guidance is contained in ISO 10993-3.

6.5.8 Carcinogenicity

Carcinogenicity is of concern in *medical devices* and can result from:

- genotoxic mechanisms such as exposure to genotoxic *constituents*; or
- non-genotoxic mechanisms such as induction of cell proliferation or chronic inflammation^{[1],[10],[11],[12]}.

Unless manufactured from *novel materials* or intended for use in sensitive populations (e.g., neonates), evaluation for carcinogenicity is not usually required for *medical devices* in contact with intact skin. However, if other factors outlined in 6.5.11 apply to your device, an evaluation for carcinogenicity can be applicable.

Medical devices in long term contact with any other tissues, including circulating blood shall be evaluated for carcinogenicity.

In vivo evaluation for carcinogenicity is complex and time consuming. In the absence of any significant cancer risk, it is rare for carcinogenicity tests to be considered appropriate for *medical devices*. Comprehensive chemical characterisation can provide a more robust basis for evaluation of carcinogenicity. If the *medical device* contains *constituents* known to be carcinogenic, the potential for these harms should be considered in the *biological risk assessment irrespective* of the type or duration of body contact. Further guidance is contained in ISO 10993-3.

6.5.9 Haemocompatibility

Devices having *direct contact* or *indirect contact* with circulating blood (irrespective of contact duration) can cause adverse interactions with the blood including haemolysis and thrombosis and shall be evaluated for haemocompatibility.

Haemocompatibility is affected by both *constituents* and by the surface characteristics and flow of blood around the medical device. Therefore, understanding of relevant chemical and physical characteristics is important for blood contacting devices and shall be addressed in the *biological risk assessment*. Further guidance is contained in ISO 10993-4.

6.5.10 Other biological effects**6.5.10.1 Consideration of other effects**

In addition to the specific *biological effects* described in Table 1, Table 2, Table 3 and Table 4, the *manufacturer* shall consider if there are other *biological effects* relevant to their *medical device*.

The following are specific examples which should be considered.

6.5.10.2 Immunotoxicity

Immunotoxicity evaluation shall be considered based on the physical or chemical properties of the *materials* of manufacture and data from sources that are suggestive of immunotoxicological effects or if the immunogenic potential of any of the *constituents* is unknown.

Understanding of immunotoxicity is a developing science. ISO/TS 10993-20 provides guidance on the evaluation of immunotoxicology.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)**6.5.10.3 Neurotoxicity**

Medical devices or their *constituents* that have *direct contact* with tissues of the central or peripheral nervous system or that have indirect contact with nervous tissue or cerebrospinal fluid shall be evaluated for potential neurotoxicity. The evaluation for potential neurotoxicity should consider the potential relevance of systemic neurotoxicological effects from exposure to the *constituents* in the *medical device*, as well as local effects on central or peripheral nervous tissue in close proximity to the *medical device*.

6.5.10.4 Reproductive and developmental toxicity

Reproductive and developmental *toxicity* shall be evaluated for *medical devices*:

- containing *novel materials* or *materials* with a known reproductive or developmental *toxicity*,
- indicated for relevant sensitive populations (e.g., pregnant or lactating women and foetus), or
- where there is the potential for local presence of *medical device materials* or *constituents* in the reproductive organs.

Evaluations should consider the potential effects of *medical devices*, *materials* or their extracts on reproductive function, embryonic development (e.g., from exposure to teratogens), and prenatal and early postnatal development. These *biological effects* may be addressed with a *biological risk assessment including* chemical identification of impurities, *extractable* or *leachable constituents*, patient exposure to these *constituents*, weight of evidence and mode of action information, if available.

Evaluation for reproductive and developmental *toxicity* is not usually required for *medical devices* in contact with intact skin. However, if other factors outlined in 6.5.11 apply to the *medical device*, an evaluation for reproductive and developmental *toxicity* can be applicable.

Comprehensive chemical characterisation can provide a basis for evaluation of the presence of potential reproductive or developmental toxicants. If the *medical device* contains *constituents* known to cause such adverse effects, the potential for these harms should be considered in the *biological risk assessment irrespective* of the type or duration of body contact. Further guidance is contained in ISO 10993-3.

6.5.10.5 Material mediated pyrogenicity

Pyrogenicity occurs when certain chemical or biological *constituents* of *medical devices* induce a febrile response. Chemically induced *material* mediated pyrogenicity is rare and has been shown to occur only in the case of a small number of *constituents*^[16].

In many cases it can be sufficient to present a rationale that the composition of the *finished medical device* (including processing aids and manufacturing contaminants) does not present a significant *biological risk* of *material* mediated pyrogenicity. Guidance on possible approaches to evaluation is provided in ISO 10993-11: 2017, Annex G.

Medical devices containing *constituents* that have previously elicited a pyrogenic response, or chemical entities where the pyrogenic potential is unknown (e.g., use of a *novel material*) should be evaluated for *material* mediated pyrogenicity.

NOTE Pyrogenicity can also occur when bacterial endotoxins or microbial contaminants induce a febrile response. Evaluation for the presence of bacterial endotoxins and other microbial pyrogens is outside of the scope of this document and is addressed by ISO 11737-3.

6.5.11 Other Factors to be considered**6.5.11.1 Consideration of other factors**

The *biological risk* can be influenced by certain other factors. If any of these apply, the *manufacturer* shall justify and document the approach taken.

Other factors include (but are not limited to) the following.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)**6.5.11.2 Devices in very short duration tissue contact**

For *medical devices* that have very brief contact with the body, typically for less than one minute (e.g., lancets, hypodermic needles, capillary tubes), it can be possible for the *manufacturer* to prepare a written justification that there is no potential for *biological harm*. For products with repeat use, the *total exposure period* should be considered.

However, for *medical devices* that could leave *materials* in contact with tissues after the *medical device* is removed (e.g., coatings, lubricants) a more detailed *biological evaluation* is required.

6.5.11.3 Low risk intact skin contacting medical devices

A *medical device* or component which meets the following conditions is considered to have low *biological risk* if:

- contact is only with a *user's* intact skin during normal handling of the device, and
- the skin-contacting components are made from *materials* with a history of safe use in consumer products or other *medical devices* with a similar type and duration of contact.

For these *medical devices*, a written justification shall be documented to include the *materials*, relevant prior use, any identified *biological risks* (e.g., from clinical use of similar medical devices), and why these *biological risks* would not apply for the *medical device* under consideration.

EXAMPLES External surfaces and housings of equipment, power cables and control interfaces such as keyboards, buttons, switches, dials, and touch screens.

6.5.11.4 Absorption through the skin or mucosal membranes

Medical devices such as creams, drops or other topical preparations that can result in substantial absorption of *constituents* through the skin or mucosal membranes. In this case the *biological evaluation* shall consider the potential for systemic exposure to *constituents* released from the device and whether evaluation for systemic effects is required.

6.5.11.5 Materials that change during clinical use

If a *medical device* is intended to change during its clinical use, such as *materials* that polymerize or degrade *in situ*, the evaluation shall take into account all the different device states. For example, for an absorbable adhesive intended to polymerize *in situ*, the different device states would include starting components, intermediate reaction products, the fully polymerized *material* and subsequent degradation products.

6.5.11.6 Material degradation

The impact of degradation whether intended or not, shall be evaluated if:

- the *medical device* is designed to be absorbable or degradable, or if
- consideration of the *finished medical device* composition indicates that degradation products can be released during use, or if
- physical degradation (including wear) can occur during use.

NOTE Degradation can include chemical breakdown, corrosion or physical breakdown. Degradation products include both *constituents* and particulates (see 6.5.11.7).

In such cases, degradation products and the parameters that affect the rate and extent of degradation shall be documented. For *medical devices* intended to degrade, the proposed mechanism of degradation shall also be documented.

EXAMPLES

- Wear debris from total joint endoprostheses;

**E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)**

- Release of particles from incomplete additive manufacture.

Specific guidance on degradation testing is provided in 6.8.3.

6.5.11.7 Particulates

If a *medical device* can release particulate *materials* into the tissues (e.g. from manufacturing residuals, through degradation or wear processes or by any other means) then the impact on *biological safety* of those particulate *materials* shall be considered in the *biological evaluation*.

For *biological risk assessment of particulates*, the following local and systemic effects shall be considered:

- effects related to physical features; and
- effects related to the release of substances from the particulates.

NOTE ISO/TS 10993-19 provides guidance on physico-chemical, morphological and topographic characterisation of *materials*, and ISO/TR 10993-22 provides specific guidance on *nanomaterials*.

6.5.11.8 Toxicokinetics

The purpose of conducting toxicokinetic studies is to evaluate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of a *constituent*.

The evaluation of toxicokinetics shall be considered:

- a) if the *medical device* is designed to be absorbable, or
- b) if the *medical device* is a long-term contact *implant*, and degradation or significant corrosion is known or likely, or
- c) if the *medical device* is likely or known to release substantial quantities of potentially toxic or reactive degradation products or *constituents that can be released* into the body during clinical use, or
- d) if substantial quantities of nano-objects are likely or known to be released from a *medical device* into the body during clinical use, or
- e) for drug and device combination products.

In this context, substantial quantities of *constituents* are amounts that can result in a risk of *biological harm*.

The release of degradation products or other *constituents* from metals, alloys and ceramics is usually too low to justify toxicokinetic studies, unless the *material* is designed to degrade.

Toxicokinetic studies are not required if the levels of clinical exposure at the expected rates of release of degradation products or other *constituents* have been demonstrated to be safe. Clinical experience or toxicological data can be used to support this approach.

Specific guidance on toxicokinetics studies is provided in 6.8.4.

6.5.11.9 Presence of hazardous constituents

If *material* information indicates that one or more *constituents* with known toxicities are present in a *medical device* at levels that could be toxic, the *biological evaluation* shall address the associated risk, regardless of the categorization (see 6.3).

6.6 Gap analysis**6.6.1 General**

A gap analysis is a review of the available information to determine if the information is sufficient to carry out a *biological risk assessment according* to this document.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

It is conducted following the initial data gathering. The gap analysis determines if the available information is sufficient either to demonstrate *biological equivalence* (see 6.7) or to proceed to *biological risk estimation* (6.9). If the information is not sufficient, additional information shall be gathered or generated, and the gap analysis repeated.

Additional information can include physical or chemical characterisation, review of data from clinical use, or biological testing of the *finished medical device*.

The gap analysis shall be documented.

6.6.2 Medical devices evaluated using previous versions of the standard

This version of the standard shall not be used to mandate re-testing of *medical devices* that are already on the market and have established and acceptable safety profiles. Instead, the historical information shall be reviewed and documented to determine whether any differences (e.g., in the medical device, how it is used, related literature and adverse findings) will impact the conclusion of *biological safety* for the medical device under evaluation. A history of safe clinical use, that includes information relevant to the *biological effects* under consideration, can be sufficient such that no further *biological evaluation* is needed. However, if any of the changes described in production and post-production activities (see Clause 10) occur, an evaluation of the *biological risks* related to the change shall be performed using the current version of this document.

6.7 Biological equivalence

Biological equivalence of a new or modified *medical device* can be demonstrated if the following can be shown to be sufficiently similar to another *medical device* for which there are existing data demonstrating *biological safety*:

- type and duration of body contact
- composition;
- physical features or mechanical properties relevant to *biological safety*; and
- manufacturing processes (including packaging and sterilization, if applicable);

Sufficient similarity is where any differences do not result in any new or increased *biological risks*.

EXAMPLE A *constituent* in the comparator application is present at a lower level in the new *medical device* or is present at a higher level which is still below an appropriate safety threshold.

If *biological equivalence* is claimed, the demonstration of equivalence shall be documented and justified based on following steps (see Figure 3).

- **Chemical equivalence:** situation where the chemical characteristics of two *materials* or *medical devices* are similar, such that the composition and processing do not result in additional or different *biological risks* (see ISO 10993-18).
- **Physical equivalence:** situation where the physical characteristics of two *materials* or *medical devices* are similar, such that the *configuration*, morphology, topography and tribology do not result in additional or different *biological risks* (see ISO/TS 10993-19).
- **Material equivalence:** situation where two *materials* or *medical devices* demonstrate chemical and physical equivalence.
- **Contact equivalence:** situation where the clinical use of two *materials* or *medical devices* is similar, such that the *biological effects* relevant to the evaluation are the same.
- **Biological equivalence:** situation where two *materials* or *medical devices* demonstrate *material* and contact equivalence.

Figure 4 describes the process for determining *biological equivalence* between two *medical devices* or *materials*.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

If *biological equivalence* is demonstrated, then *biological safety* is established for the new or modified *medical device*.

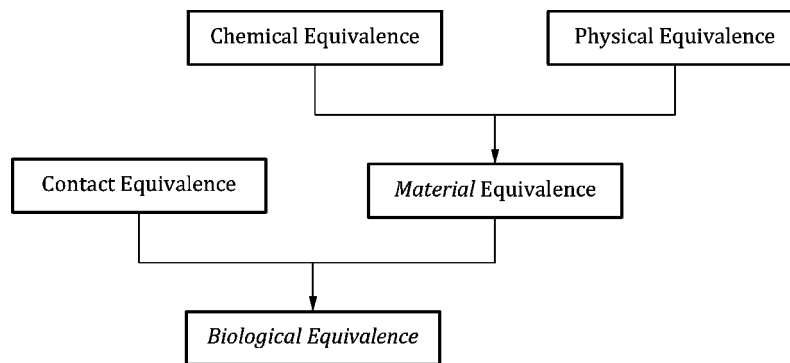


Figure 3 — Biological equivalence relationship map

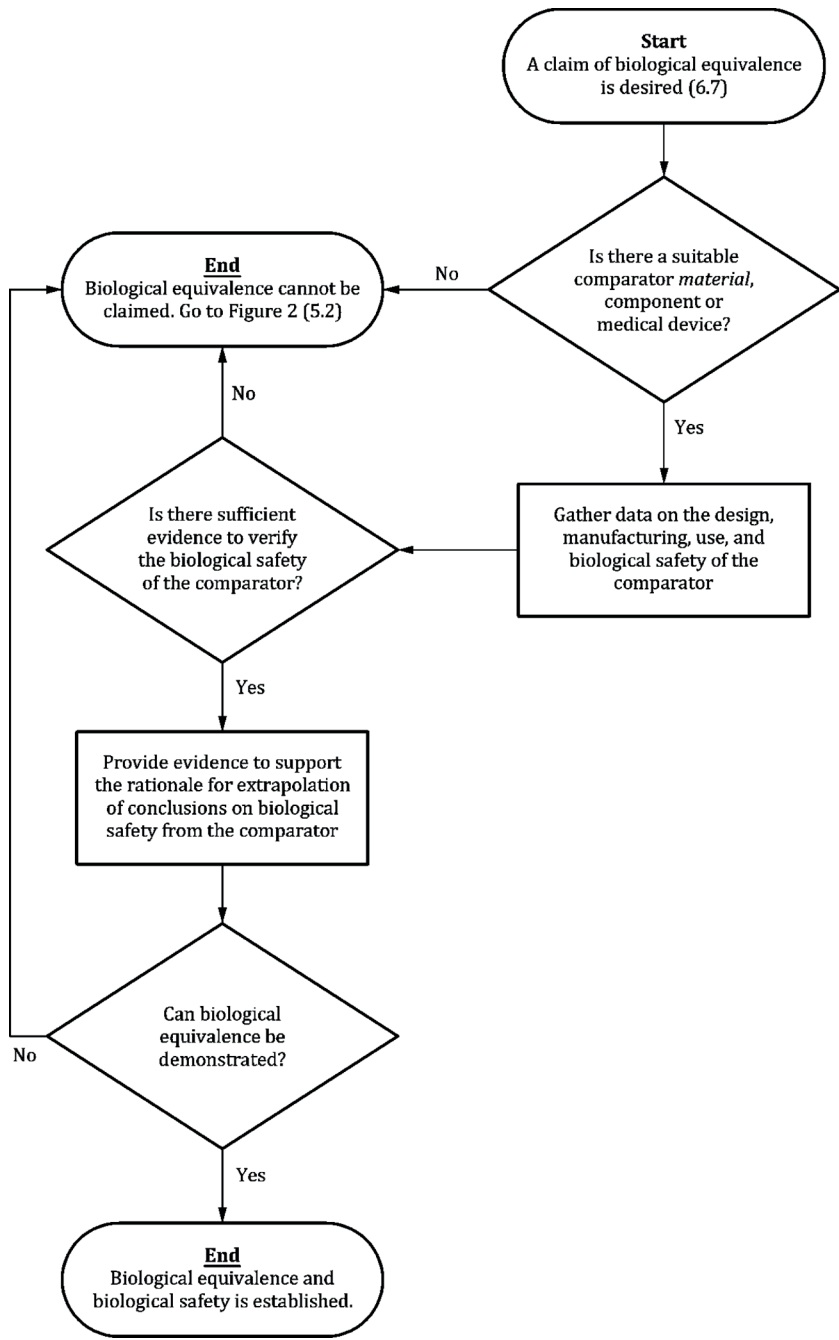


Figure 4 — Biological equivalence process map

6.8 Testing

6.8.1 General principles

It can be necessary to carry out testing in order to obtain reliable estimates of *biological risks* and to complete the *biological evaluation* if there are insufficient existing data to demonstrate safety.

The following shall apply when testing of *medical devices* is considered necessary as part of the overall *risk management* process.

- Testing shall be performed on the *finished medical device*, or representative samples from the finished device or *materials* processed in the same manner as the *finished medical device* (including sterilization, if needed). A representative sample may be a worst case taken from a *medical device family*. The choice of

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 ISO/DIS 10993-1:2024(en)

representative sample shall be justified and documented. For example, sample selection should account for process variation or changes that can occur during the *medical device life cycle*.

- In the case of testing carried out using an extract, if the *medical device* includes both implanted and non-implanted components, to prevent dilution of the implanted test sample, the implanted components should not be combined in the same test article with the non-implanted components unless justified.
- The choice of test procedures shall consider:
 - a) the type, duration, frequency and conditions of exposure to or contact with the *medical device* during *intended use* and considering *reasonably foreseeable misuse*;
 - b) the chemical and physical characteristics of the *finished medical device*;
 - c) the toxicological activity of any known *constituents* in the formulation of the *finished medical device*;
 - d) that in vivo biological tests of extracts are not justifiable where information related to the release of *particulates* is addressed by other means, or where released *constituents* and degradation products have a known and acceptable *toxicity* profile, in accordance with ISO 10993-17;
 - e) the ratio of device surface area to recipient body size and mass (e.g. device miniaturization for implantation testing in animal models);
 - f) that any pain and distress to laboratory animals be minimized (per ISO 10993-2).
- If extracts of the *medical devices* are prepared, the solvents and conditions of extraction used should be appropriate to the use of the *finished medical device*, including consideration for the potential loss of *constituents* during extraction. Extracts for biological testing shall be prepared in accordance with ISO 10993-12. Whenever possible, the extraction conditions selected should represent at a minimum, an exaggeration of use conditions.
- Positive and negative controls should be used where appropriate.

The test methods used in the *biological evaluation* tests shall be sensitive, precise and accurate. When biological testing is conducted, it shall be carried out in accordance with laboratory quality assurance controls.

Due to the diversity of *medical devices*, it is recognized that testing will not be necessary or practicable for all *biological effects* identified for a given *medical device*. It is indispensable for evaluations that each *medical device* be considered on its own merits.

Where prior testing is considered as part of the initial data gathering (see 6.6), evaluation of that testing to the requirements of this clause shall be conducted and any differences justified and documented.

6.8.2 Biological, physical and chemical testing

If testing is needed, selection of tests shall be based on device category as detailed in 6.4. A rationale for the testing strategy, as well as for test selection, shall be documented in the *biological evaluation plan* (see 5.2). Test protocols, reports and original data, complete to the extent that an independent analysis can be made, shall be evaluated by competent experts, and shall be retained.

If testing is conducted, it shall be performed in accordance with applicable test methods contained in other parts of the ISO 10993 series as detailed in Table 5, unless otherwise justified. If the characteristics of the device or its use requires a non-standardized or non-validated test to be used, a scientific justification for the selected alternate test methods shall be documented.

Guidance on chemical and physical characterisation is given in ISO 10993-18 and ISO/TS 10993-19 respectively.

ISO 10993-12 provides requirements for sample preparation and primary reference *materials* for use in biological testing.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

In vitro test methods, which are appropriately validated and qualified for *medical devices*, and reasonably and practically available, shall be considered for use in preference to in vivo tests (see ISO 10993-2).

Table 5 — ISO 10993 documents for biological testing

Biological Effect	Applicable document
Cytotoxicity	ISO 10993-5
Irritation	ISO 10993-23
Sensitisation	ISO 10993-10
<i>Material</i> Mediated Pyrogenicity	ISO 10993-11
Systemic <i>Toxicity</i>	ISO 10993-11
Local Effects after Tissue Contact	ISO 10993-6
Genotoxicity, Carcinogenicity and Reproductive <i>Toxicity</i>	ISO 10993-3
Haemocompatibility	ISO 10993-4
Immunotoxicity	ISO/TS 10993-20

6.8.3 Degradation testing

If degradation testing is determined to be necessary (see 6.5.11.6), parameters that affect the rate and extent of degradation shall be described and documented.

Degradation mechanisms should be simulated in vitro to estimate the rates of degradation and release of potentially toxic *constituents* to estimate the exposure. It is also possible that in vivo tests will be required to assess degradation of a *material*.

In vivo degradation tests may not be necessary if an in vitro to in vivo comparison has been previously demonstrated and in vitro degradation studies show that only the probable products of degradation are present in the predicted quantities and produced at a rate similar to those that have a history of safe clinical use. When particulate degradation products are generated, tests may not be necessary if 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 already exist relevant to the *constituents* and degradation products generated in the *intended use* already exists.

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

Specific in vitro degradation tests for polymers, ceramics and metals (and alloys) are described in ISO 10993-13, ISO 10993-14 and ISO 10993-15, respectively.

ISO/TS 37137-1 provides guidance on evaluation of absorbable medical devices.

When particulate degradation products are present in the form of *nanomaterials*, tests should be designed considering ISO/TR 10993-22.

6.8.4 Toxicokinetic studies

If toxicokinetic studies are determined to be necessary (see 6.5.11.8), they shall be conducted in accordance with ISO 10993-16.

Where appropriate, theoretical degradation processes shall be investigated prior to toxicokinetic studies by means of in vitro experiments (e.g., tissue, homogenates or cells). This is for animal welfare reasons as given in ISO 10993-2, and to determine probable rather than possible degradation products.

Specific considerations for toxicokinetic studies with *nanomaterials* are given in ISO/TR 10993-22.

6.9 Biological risk estimation

Biological risk estimation is an essential input to determine *biological safety*. *Biological risk estimation* requires consideration of severity and probability of occurrence of harm.

**E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)**

For each *biologically hazardous situation*, the *manufacturer* shall estimate the associated *biological risk(s)* using the data gathered or generated in accordance with 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7 and 6.8. The *biological risk* can be estimated by assigning qualitative or quantitative values to the severity and probability of occurrence of *biological harm*. These values can be based on qualitative judgement or quantitative calculation, and they are combined to reach the *biological risk* estimate. The level of uncertainty inherent in the analysis shall be taken into account.

Circumstances related to *biological risk estimation* can include the following:

- if it is evident that no biological hazard is present, there is no *biologically hazardous situation*, and the *biological risk* can be estimated to be negligible;
- if exposure to a biological hazard is below an appropriate threshold, the *biological risk* can be estimated to be negligible;

If there is significant uncertainty in the risk analysis due to limitations in relevant data, the risk estimate can be based on a reasonable worst-case assumption, taking all relevant data into account.

Guidance on *biological risk estimation* is provided in Annex C.

If the risk is not estimated to be negligible, it shall be treated as a residual risk. Where residual risks remain after following the ISO 14971 process, the *biological risk estimate* is used as an input to benefit-risk determinations.

7 Biological evaluation

The identified *biological risks* shall be evaluated against the acceptability criteria defined in the *biological evaluation plan* (5.2).

Examples of comparisons include:

- Cytotoxicity shown by testing to meet the acceptability criteria specified in the *biological evaluation plan* (see 5.2);
- Degradation of an absorbable *medical device* does not elicit adverse local or systemic effects;
- Toxicological risk assessment results in a margin of safety above the specified level; and
- The levels of exposure to residual ethylene oxide are below the thresholds specified in ISO 10993-7.

If the evaluation shows that the acceptability criteria are met, *biological safety* is established.

If one or more *biological risk* does not meet the acceptability criteria, then the following shall be considered:

- refinement of *biological risk estimates* which can include improvement in *constituent* quantification in accordance with ISO 10993-18 or selection of more appropriate tolerable intake values based on additional gathered literature in accordance with ISO 10993-17; or
- implementation of *biological risk* controls (see Clause 8).

The risks shall then be re-evaluated for acceptability.

If the re-evaluation documents that the risks are now acceptable, *biological safety* is established and no further action is needed.

If estimates of one or more *biological risks* are found to still be unacceptable (e.g., a new biological risk is identified following risk control measures) then these *biological risks* shall be further controlled to the greatest extent feasible in accordance with Clause 8.

When one or more *biological risks* still do not meet the acceptability criteria, the *manufacturer* shall conduct a benefit-risk assessment of the residual *biological risk* in accordance with ISO 14971.

8 Biological risk control

If estimates of one or more *biological risks* do not meet the acceptability criteria, then these residual *biological risks* shall be controlled (mitigated) to the greatest extent feasible.

Where *biological risk control* is necessary, one or more of the following shall be implemented, in the priority order listed:

- 1) change the design of the *medical device* or implement protective measures, so that the *biological risk* is reduced to an acceptable level (e.g., substitute a less toxic *material*, modify a process, change the packaging or sterilization);
- 2) provide information to *users*, (e.g., contraindications for susceptible individuals, warnings about *biological risks* from *reasonably foreseeable misuse* or a risk of *biological harm*).

If the overall residual *biological risk* is judged acceptable, the *manufacturer* shall inform *users* of significant biological residual risks and shall include the necessary information in the accompanying documentation in order to disclose those biological residual risks (see ISO 14971: 2019, Clause 8).

9 Biological evaluation report

After all information has been obtained in accordance with the *biological evaluation plan* and any *biological risk control* measures have been implemented and verified, the *manufacturer* shall prepare a comprehensive *Biological Evaluation Report*.

The report shall be prepared by appropriately qualified and experienced expert(s) and shall document:

- the criteria for determining the acceptability (see 5.2) of the *medical device* for the *intended use* or for *reasonably foreseeable misuse*, in line with the *biological evaluation plan*; and
- compliance to the *biological evaluation plan* (see 5.2); and
- how each of the *biological effects* applicable to the device have been addressed; and
- the interpretation and assessment of data including historical information and the results of relevant physical, chemical or biological testing; and
- the rationale for selection and/or waiving of tests or use of non-standard test methods not described in any part of the ISO 10993 series; and
- the outcomes of the *biological risk estimations* (see 6.9) and the *biological evaluation* (see Clause 7);
- any *biological risk control* (see Clause 8) measures applied; and
- overall *biological safety* conclusions for the medical device.

The credentials of the lead author and principal contributors shall be appended to the report or retained by the *manufacturer*.

10 Production and post-production activities

Biological evaluation is conducted within a total *life cycle risk management* framework. The *manufacturer* shall establish, document and maintain a system to actively collect and review information relevant to the *medical device* in the production and post-production phases. Therefore, the *biological evaluation* shall be reviewed whenever changes to design, production processes, or emerging post-market information can impact *biological safety*.

**E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)**

The *biological evaluation* documentation shall be reviewed and updated as required if any of the following occur:

- receipt of *user* or patient feedback or other post-market information relevant to *biological safety* which indicates that previously unidentified *biological hazards* exist, or *biological risk* estimates need to be adjusted; or
- a change in specification or source of any *material* with *direct contact* or *indirect contact*; or
- change in formulation, processing, primary packaging or sterilization of the *medical device*; or
- change in the *manufacturer's* instructions or expectations concerning storage, (e.g., changes in shelf life and/or transport); or
- change in *intended use* of the *medical device* (e.g., change resulting in a different body contact, duration of use or different patient populations); or
- change in standards referenced in the *biological evaluation* documentation.

The review shall consider:

- the changes which have occurred, or new information obtained;
- the impact on biological hazards, potential biological harms and biological risk estimates; and
- the omission of or need for additional evaluations, including any additional testing.

The review shall be documented and include:

- an overall statement of conclusion as to *biological safety* and
- a scientific justification for the decisions to conduct, not conduct or to limit the scope of additional evaluations or testing.

Annex A
(informative)***Material selection and characterisation to support the biological evaluation of a medical device*****A.1 Background information**

The selection and characterisation of *materials* used in the *medical device* are important parts of the *biological evaluation of medical devices*.

A.2 Material selection

Material selection and *biological risk analysis* are integral components of the design process for *medical devices*. They should be considered in parallel throughout product development.

The selection of *materials* plays a crucial role in controlling the *biological risk* and, when approached in a systematic way, allows the collection of relevant data. In line with ISO 14971, criteria to define the acceptable *biological risk* should be established at the start of the design process.

When selecting materials for a *medical device*, their suitability shall be established based on the intended purpose, taking into account their chemical, toxicological, physical, electrical, morphological, and mechanical properties. In addition to *material selection*, manufacturing processes (including sterilization), packaging, transportation, or storage can impact *finished medical device biological safety*. These additional factors should be considered in the *biological risk assessment*.

The *biological evaluation* should be planned and performed to demonstrate the achievement of specified criteria for safety based on outputs of the *biological risk analysis* or history of use of the same *material*.

A.3 Material characterisation**A.3.1 Chemical characterisation**

From a practical perspective, chemical characterisation data are most useful in a biological assessment when:

- proprietary issues can be resolved; or
- a limited number of *constituents* are changed in a *medical device*; or
- analytical chemistry studies are easily conducted; or
- *toxicity* data are readily available for the *constituents*.

A.3.2 Use of chemical characterisation data in a biological evaluation

Information on one or more *constituents* of the *medical device* is useful in identifying *biological risks*.

EXAMPLES

- If a *constituent* is known to produce nephrotoxic effects, attention to this *biological hazard* is needed when conducting acute or sub-chronic *toxicity* assessments.
- If a *constituent* is known to be a carcinogen, attention to this biological *hazard* is needed when conducting a toxicological risk assessment.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07 ISO/DIS 10993-1:2024(en)

Such information can be used to focus the *biological evaluation* strategy to address the most clinically relevant *biological effects*.

Chemical characterisation data can also be useful for *biological risk estimation*. If data are available on the rate at which a *constituent* is released from the *medical device* under conditions that simulate the in-use environment, and if sufficient data are available to derive a relevant safety threshold or chemical specific limit (see ISO 10993-17 and ISO 10993-18), then it is possible to compare the dose received to the relevant threshold or limit in assessing probability of adverse effects.

Analytical chemistry testing is not always appropriate (e.g., when the *medical device* is incompatible with extraction solvents or other methods are available to evaluate the *biological effect*). For example, carcinogenicity evaluation can be performed using available genotoxicity and carcinogenicity information, including from the literature, relevant to the *materials* of construction and processing aids.

A.3.3 Proprietary *material* formulations

Where the necessary data (e.g., complete formulation data) are not available to a *manufacturer* because of confidentiality of proprietary information, enquiries should be made with the *materials* supplier as to the availability of *materials biological evaluations* which can be relevant to the proposed application. In some cases it is possible to manage confidentiality of proprietary formulations by means of separate submission by the owner of the *biological evaluation* data to an independent assessor or regulatory agency. These data can then be referenced in a regulatory submission by the *medical device manufacturer* and confidentially reviewed by the relevant conformity assessment body or regulatory agency in conjunction with the *medical device* submission review. If these methods to obtain the proprietary information are not successful, the *medical device manufacturer* should perform testing, as needed in accordance with the rest of this document.

A.3.4 Physical characterisation

Physical characteristics (e.g., *configuration*, particle size, porosity, surface texture) can have a substantial effect on biological interactions with the *medical device* and can impact safety. It is important to consider such aspects as part of the *biological evaluation*. If there are insufficient data available from literature or other sources to estimate *biological risks*, then it is possible that further investigations using appropriate functional models or other investigations of the effect of physical characteristics will be necessary. Examples include:

- evaluation of *configuration* on blood flow and haemocompatibility; and
- evaluation of porosity on tissue ingrowth; and
- evaluation of release of wear particles on local and distant tissue responses; and
- evaluation of surface texture (topography) on cell adhesion, phenotypic expression and growth.

For particulates and *nanomaterials* (when used in *medical devices*), physical characterisation is necessary, as described for *nanomaterials* in ISO/TR 10993-22.

A.3.5 Effects of manufacturing processes

It is important to consider the effect of manufacturing conditions on *materials* as well as the use of additives or presence of contaminants. In general, in order to be able to support *biological safety*, *material* testing should have been carried out on *material* test samples which have been processed (including sterilization if applicable) in equivalent ways to the *materials* included in the *finished medical device* in question. Where there are differences in the *material* processing from that used to produce test articles to generate the test data, a justification is required as to why the differences are not significant to the determination of *biological safety*. Particular aspects which should be considered include:

- processes which can cause either bulk or surface changes in *materials* properties e.g. moulding, surface treatment, welding or machining; and
- intended additives or processing aids, such as catalysts, antioxidants, pigments, surface treatments, and others; and

– **Entwurf** –

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

- potential process contaminants (e.g. cleaning agents, disinfection agents, sterilization agents, etching agents, mould release agents, cutting fluids and particles, machine contaminants such as lubricants or residues from the manufacture of device components made from different *materials*); and
- degradation during manufacturing and processing.

Annex B (informative)

Rationale for key changes in the *biological effects* listed in Tables 1-4

B.1 Introduction

This Annex summarises the key changes between the 5th edition (ISO 10993-1:2018) and this document in device categorization and in *biological effects* to be considered for evaluation and provides the rationale for these changes.

B.2 Changes to device contact categories

In this document, the number of contact categories has been simplified to four groups of devices in contact with:

- intact skin (see 6.4.5.3, Table 1)
- intact mucosal membranes (see 6.4.5.4, Table 2)
- breached or compromised surfaces or internal tissues other than blood (see 6.4.5.5, Table 3)
- blood (see 6.4.5.6, Table 4)

Externally communicating devices are no longer a separate contact category and are not separately referenced in this document. Externally communicating devices are now included either:

- in the category of medical devices in contact with breached or compromised surfaces or internal tissues other than circulating blood. Included in this category are devices contacting internal tissue, bone or dentin, and breached or compromised skin (see 6.4.5.5, Table 3).
- in the blood contacting category (see 6.4.5.6, Table 4). In this category are medical devices in direct or *indirect contact with blood* including medical devices that store blood or act as conduits to deliver fluids to or from blood, such as medical devices with components that are internal and external to the body (see 6.4.5.6, Table 4).

B.3 Changes in requirements for Genotoxicity and Carcinogenicity evaluation

B.3.1 Overview

The prior edition of this document (ISO 10993-1:2018) did not include the same recommendations for genotoxicity and carcinogenicity evaluation for medical device categories with the same durations of contact. This current edition has introduced some changes to remove these inconsistencies as follows.

B.3.2 Genotoxicity evaluation of prolonged contact (>1 day – 30 days) medical devices

A genotoxicity evaluation has been added for *medical devices* contacting mucosal, breached or compromised surfaces and *indirect contact with blood* (Table 2, Table 3, and Table 4). For all other medical devices with prolonged contact categories requiring an evaluation for systemic *toxicity*, a genotoxicity evaluation is required. The development of cancer is considered a two stage or multistage process^{[13][14][15]}. Each additional exposure to a genotoxic chemical increases the risk for cancer development. When the exposure is systemic, a genotoxic chemical can reach multiple tissues increasing the risk. Therefore, a genotoxicity evaluation should be performed for all prolonged contact medical devices requiring a systemic *toxicity* evaluation.

B.3.3 Carcinogenicity evaluation of long-term contact (>30 days) medical devices

A carcinogenicity evaluation has been added for *medical devices* with long-term mucosal contact (Table 2). For all other medical devices with long-term contact categories which require chronic *toxicity* evaluations, carcinogenicity evaluation is required. Therefore, a carcinogenicity evaluation should be performed for all long-term contact medical devices requiring a chronic *toxicity* evaluation. (Table 2).

B.4 Omission of material mediated pyrogenicity from Table 1 to Table 4

Material mediated pyrogenicity has been removed from the Table 1, Table 2, table 3 and Table 4. This is because this *biological effect* is rare and has been shown to occur only in the case of a small number of *constituents*. Guidance on *material* mediated pyrogenicity is now located in 6.5.10.5 as part of the broader 6.5 Identification of *biological effects* for evaluation.

Annex C
(informative)**Possible approaches to biological risk estimation****C.1 Introduction**

Risk estimation for medical devices can present challenges. For some *medical devices*, especially those with significant residual risk, it can be helpful to use a framework which allows a more structured approach to *risk estimation*. This annex provides guidance on an overall framework for *risk estimation*, which is derived from ISO/TR 24971:2020, 5.5.5, with the addition of specific examples appropriate for estimation of *biological risk*.

Clause 6.9 notes that *biological risk estimation* is an essential input into a *biological evaluation* and requires consideration of a combination of estimates for severity and probability. These estimates can be qualitative or quantitative.

ISO 14971 does not require the use of any particular *risk estimation* method. Many *risk estimation* tools are available. Further general guidance on *risk estimation* is provided in ISO/TR 24971.

Care should be taken to clearly identify the harm or harms being considered. Severity and probability grading should be applied to each separate harm.

Risk assessors can determine and describe risk in terms that are appropriate for the medical device. They can apply their expert judgement to grading. They can also rely on the expert judgement of others with specific relevant expertise e.g. clinicians.

C.2 Estimation of Severity

The estimation of risk can be aided by the use of severity categories (See ISO/TR 24971:2020, 5.5.4). The following is an example five-stage severity scale with examples of applicable *biological harms*. (Derived from ISO/TR 24971:2020, Table 4)

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

Table A.1 — Example Severity Scale

Common terms	Possible Description	Examples of biological harms
Catastrophic / Fatal	Results in death	Thrombosis leading to fatal myocardial infarction or stroke Terminal cancer Type I anaphylactoid response
Critical	Results in permanent impairment or irreversible injury	Neurotoxicity leading to compromised motor function Toxicity leading to permanent organ damage e.g. loss of kidney function
Serious / Major	Results in injury or impairment requiring medical or surgical intervention	Adverse local tissue response leading to osteolysis and early revision of joint prosthesis Sensitisation response requiring clinical assessment and treatment with a prescription medicine
Minor	Results in temporary injury or impairment not requiring medical or surgical intervention	Non-corrosive irritation Type IV allergic responses which do not require clinical intervention
Negligible	Results in inconvenience or temporary discomfort	Short term ocular discomfort from local tissue reactions on first use of contact lens

When grading for severity, risk assessors are advised to begin at the highest severity and work down, deciding the most severe outcome a hazard can produce.

C.3 Estimation of Probability

The probability of occurrence of *biological harm* can be assigned to either a qualitative, semi-quantitative or quantitative scale. ISO/TR24971:2020 (5.5.5, Table 2 and Table 3) provides guidance on such scales.

Different approaches to estimation of probability of occurrence of *biological harm* are possible.

EXAMPLES

- Reference to historical information, such as relevant clinical literature on rates of adverse events such as thrombosis related to cardiovascular devices, or rates of early revision of joint *implants* resulting from osteolysis.
- Reference to chemical information, which demonstrates that *constituents* known to be toxic are below a relevant toxicological threshold, can indicate the probability is negligible.

– Entwurf –**E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)****Annex ZA
(informative)****Relationship between this European Standard the General Safety and Performance Requirements of Regulation (EU) 2017/745 aimed to be covered**

This European standard has been prepared under M/575 to provide one voluntary means of conforming to the General Safety and Performance Requirements of Regulation (EU) 2017/745 of 5 April 2017 concerning medical devices [OJ L 117] and to system or process requirements including those relating to quality management systems, risk management, post-market surveillance systems, clinical investigations, clinical evaluation or post-market clinical follow-up.

Once this standard is cited in the Official Journal of the European Union under that Regulation, compliance with the normative clauses of this standard given in Table ZA.1 and application of the edition of the normatively referenced standards as given in Table ZA.2 confers, within the limits of the scope of this standard, a presumption of conformity with the corresponding General Safety and Performance Requirements of that Regulation, and associated EFTA Regulations.

Where a definition in this harmonised standard differs from a definition of the same term set out in Regulation (EU) 2017/745, the differences shall be indicated in the Annex Z. For the purpose of using this standard in support of the requirements set out in Regulation (EU) 2017/745, the definitions set out in this Regulation prevail.

Where the European standard is an adoption of an International Standard, the scope of this document can differ from the scope of the European Regulation that it supports. As the scope of the applicable regulatory requirements differ from nation to nation and region to region the standard can only support European regulatory requirements to the extent of the scope of the European Regulation for medical devices ((EU) 2017/745).

NOTE 1 Where a reference from a clause of this standard to the risk management process is made, the risk management process needs to be in compliance with Regulation (EU) 2017/745. This means that risks have to be 'reduced as far as possible', 'reduced to the lowest possible level', 'reduced as far as possible and appropriate', 'removed or reduced as far as possible', 'eliminated or reduced as far as possible', 'removed or minimized as far as possible', or 'minimized', according to the wording of the corresponding General Safety and Performance Requirement.

NOTE 2 The manufacturer's policy for determining **acceptable risk** must be in compliance with General Safety and Performance Requirements 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21 and 22 of the Regulation.

NOTE 3 When a General Safety and Performance Requirement does not appear in Table ZA.1, it means that it is not addressed by this European Standard.

NOTE 4 General Safety and Performance Requirements listed in Table ZA.1 are specific to biological safety for patients only.

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

Table ZA.1 — Correspondence between this European Standard and Annex I of Regulation (EU) 2017/745 [OJ L 117] and to system or process requirements including those relating to quality management systems, risk management, post-market surveillance systems, clinical investigations, clinical evaluation or post-market clinical follow-up

General Safety and Performance Requirements of Regulation (EU) 2017/745	Clause(s)/subclause(s) of this EN	Remarks/Notes
10.1. a)	4.1, 4.2, 6.5, 8, 10	This is partly covered by this document since the standard does not provide requirements for performance. Flammability is not covered.
10.1. b) and d)	4.1, 4.2, 5.2, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 10	These are partly covered by this document since the standard does not provide requirements for performance.
10.2	4.1, 4.2, 5.2, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 8, 10	Persons involved in the transport, storage and use of medical devices are not covered unless the user is the patient themselves.
10.4.1 (first paragraph)	4.1, 4.2, 5.2, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 8, 10	
10.6	4.1, 4.2, 6.2, 6.3, 6.5, 10	

Table ZA.2 — Applicable Standards to confer presumption of conformity as described in this Annex ZA

Column 1 Reference in Clause 2	Column 2 International Standard Edition	Column 3 Title	Column 4 Corresponding European Standard Edition
ISO 10993-2	ISO 10993-2:2022	Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements	EN ISO 10993-2:2022
ISO 10993-3	ISO 10993-3:2014	Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity	EN ISO 10993-3:2014
ISO 10993-4	ISO 10993-4:2017	Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interactions with blood	EN ISO 10993-4:2017
ISO 10993-5	ISO 10993-5:2009	Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity	EN ISO 10993-5:2009
ISO 10993-6	ISO 10993-6:2016	Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation	EN ISO 10993-6:2016
ISO 10993-9	ISO 10993-9:2021	Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products	EN ISO 10993-9:2019
ISO 10993-10	ISO 10993-10:2021	Biological evaluation of medical devices — Part 10: Tests for skin sensitization	EN ISO 10993-10:2023
ISO 10993-11	ISO 10993-11:2017	Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity	EN ISO 10993-11:2018
ISO 10993-12	ISO 10993-12:2021	Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials	EN ISO 10993-12:2021
ISO 10993-13	ISO 10993-13:2010	Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices	EN ISO 10993-13:2010

E DIN EN ISO 10993-1:2024-07
ISO/DIS 10993-1:2024(en)

Table ZA.2 (continued)

Column 1 Reference in Clause 2	Column 2 International Standard Edition	Column 3 Title	Column 4 Corresponding European Standard Edition
ISO 10993-14	ISO 10993-14:2001	Biological evaluation of medical devices — Part 14: Identification and quanti- fication of degradation products from ceramics	EN ISO 10993-14:2009
ISO 10993-15	ISO 10993-15:2019	Biological evaluation of medical devices — Part 15: Identification and quanti- fication of degradation products from metals and alloys	EN ISO 10993-15:2023
ISO 10993-16	ISO 10993-16:2017	Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leacha- bles	EN ISO 10993-16:2017
ISO 10993-17	ISO 10993-17:2023	Biological evaluation of medical devices — Part 17: Toxicological risk assess- ment of medical device constituents	EN ISO 10993-17:2023
ISO 10993-18	ISO 10993-18:2020	Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process	EN ISO 10993-18:2020 EN ISO 10993-18/A1: 2023
ISO/TS 10993-19	ISO/TS 10993-19:2020	Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morpho- logical and topographical characteriza- tion of materials	For applicable standard edi- tion see Column 2
ISO/TS 10993-20	ISO/TS 10993-20:2006	Biological evaluation of medical devices — Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices	For applicable standard edi- tion see Column 2
ISO 10993-23	ISO 10993-23:2021	Biological evaluation of medical devices — Part 23: Tests for irritation	EN ISO 10993-23:2021
ISO 14971:2019	ISO 14971:2019	Medical devices — Application of risk management to medical devices	EN ISO 14971:2019 EN ISO 14971:2019/A11:2021

The documents listed in the Column 1 of Table ZA.2, in whole or in part, are normatively referenced in this document, i.e. are indispensable for its application. The achievement of the presumption of conformity is subject to the application of the edition of Standards as listed in Column 4 or, if no European Standard Edition exists, the International Standard Edition given in Column 2 of Table ZA.2.

WARNING 1 — Presumption of conformity stays valid only as long as a reference to this European standard is maintained in the list published in the Official Journal of the European Union. Users of this standard should consult frequently the latest list published in the Official Journal of the European Union.

WARNING 2 — Other Union legislation may be applicable to the product(s) falling within the scope of this standard.

Bibliography

- [1] ISO 7405, *Dentistry — Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry*
- [2] ISO/TR 10993-22, *Biological evaluation of medical devices — Part 22: Guidance on nanomaterials*
- [3] ISO 11737-3, *Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 3: Bacterial endotoxin testing*
- [4] ISO 13485:2016, *Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes*
- [5] ISO 18562 (all parts), — *Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in healthcare applications*
- [6] ISO 22442 (all parts), — *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives*
- [7] ISO/TR 24971:2020, *Medical devices — Guidance on the application of ISO 14971*
- [8] ISO/TS 37137-1, *Biological evaluation of absorbable medical devices — Part 1: General requirements*
- [9] PATHRIA P., LOUIS T.L., and J (Judith) A. Varner, Targeting tumor- associated macrophages in cancer, (review). Trends in Immunology, April 2019, Vol. **4**, No. 4, 310-327
- [10] TURNER SD, INGHIRAMI G, MIRANDA RN, KADIN ME, Cell of Origin and Immunologic Events in the Pathogenesis of Breast Implant - Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma, American Journal of Pathology, VI 190, pages :2-10, 2020
- [11] HANAHAN D, Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discov. 2022 Jan; **12**(1):31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059. PMID: 35022204
- [12] FISHBEIN A, HAMMOCK BD., SERHAN CN., PANIGRAHY D, Carcinogenesis: Failure of resolution of inflammation? Pharmacology & Therapeutics, **218**, 2021, pp 1-36
- [13] OWINS D., WEI C., SMART R., MULTIHIT A, Multistage Model of Carcinogenesis, Carcinogenesis, 1999 **20**; 1837-1844
- [14] ERIKA L., Abel, Joe M Angel, Kaoru Kiguchi, and John DiGiovanni, 9ulti-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: Fundamentals and applications. 2009 4(9): 1350–1362
- [15] MOOLGAVKAR Suresh, CHANG Ellen T., E. Georg Luebeck, Multistage carcinogenesis: Impact of age, genetic, and environmental factors on the incidence of malignant mesothelioma. Environmental Research, 2023 **230**: 1-9
- [16] LINDSEY K., Borton, Kelly Coleman, Material-Mediated Pyrogens in Medical Devices: Applicability of the In Vitro Monocyte Activation Test”, Altex **35**(4), 2018