

UN CONSULTANT
À VOTRE SERVICE :

DOSSIERS
RÉGLEMENTAIRES

AUDITS

VALIDATIONS DE
PROCÉDÉS

LOBBYING
NORMATIF

FORMATION

Aurélien BIGNON
Consultant
PhD, Expert D.M.



+33 (0)6 79 82 08 22

a.bignon@biom-advice.com

45A rue de Margnolles
Caluire et Cuire (69) - FRANCE

www.biom-advice.com

ÉVALUATION BIOLOGIQUE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX : Analyse de la nouvelle ISO 10993-1 (2018)

Note d'analyse Tech & Reg, Octobre 2018

La nouvelle norme ISO 10993-1 (2018) « Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque » vient d'être publiée en août. Dans cette *Note d'analyse Tech & Reg* (qui reprend largement celle que nous avons publiée en Mars 2017 après publication de la version DIS du projet), BioM ADVICE analyse pour vous les modifications apportées par rapport à la version de 2009.

Globalement, cette révision ne révolutionne pas le processus d'évaluation biologique (heureusement pour les fabricants qui peinent parfois encore à mettre en application la version 2009 de la norme...). Elle clarifie par contre de nombreux points et confirme que la caractérisation chimique est une première étape indispensable à l'évaluation des risques biologiques.

Harmonisation

Cette version 2018 de la norme ISO n'est pas encore harmonisée selon la directive 93/42. Compte tenu du contexte de révision de la réglementation européenne, même si les annexes Z ont été préparées, il est difficile de prédire si elle sera harmonisée selon la directive 93/42 et/ou selon le règlement 2017/745. Dans l'immédiat, les organismes notifiés risquent donc à la fois d'exiger que vous soyez conforme à la norme de 2018 et que vous revendiquiez la conformité à la version harmonisée de 2010... Etant donné qu'il n'y a pas d'incompatibilités entre les deux versions, il est sans doute sage de revendiquer les deux pour le moment.

Des clarifications

La démarche d'évaluation biologique n'est pas fondamentalement modifiée mais elle a été clarifiée. De nombreuses définitions ont été ajoutées : « contact direct », « contact indirect »,

« communication avec l'extérieur », « contact transitoire »... Pour les dispositifs médicaux dont la classification était parfois à la limite entre différentes catégories, ces définitions seront fort utiles.

On peut aussi noter que le contenu du rapport technique ISO/TR 15499 (2012) a été intégré dans l'annexe B de l'ISO 10993-1. Cette annexe informative fournit donc maintenant des éléments supplémentaires pour l'interprétation de la norme.

Le processus est toujours basé sur une analyse des risques du dispositif et de son processus de fabrication, fondée sur des informations physiques et chimiques, qui permet de déterminer quels sont les essais de biocompatibilité qu'il faudra mener pour statuer sur les risques biologiques résiduels. Cette démarche est désormais concrétisée dans le tableau A.1 par une première colonne « Informations physiques et/ou chimiques ». Ces

informations sont définies en 3.17 comme étant les « *connaissances relatives à la formulation, aux processus de fabrication, aux propriétés géométriques et physiques et au type de contact avec le corps et d'utilisation clinique* ». Les « X » qui figurent dans toute la première colonne du tableau A.1 signifient qu'il s'agit d'informations préalables nécessaires à l'évaluation du risque (voir tableau A1 reproduit ci-après).

La première ligne de la figure 1 (voir en fin de document) traite de l'obtention de ces informations. Il est précisé que, si « le procédé de fabrication et de stérilisation » (en tenant compte du « type / détail du processus ») et « la géométrie et les propriétés physiques » ne sont pas identiques à un dispositif commercialisé (dont le risque biologique a été établi comme acceptable), Il faut passer par une caractérisation chimique plus poussée (seconde ligne de la fig. 1).

Il est également précisé en 4.3 que « la caractérisation chimique au moyen d'un « *seuil toxicologique approprié* » peut être utilisée pour déterminer si oui ou non des essais supplémentaires sont nécessaires (voir l'Annexe B, ISO 10993-17 et l'ISO 10993-18) ». Cette notion de seuil introduit la notion d'AET « Analytical Evaluation Threshold » (voir l'encadré ci-dessous).

⇒ La caractérisation chimique selon l'ISO10993-18 et son interprétation selon l'ISO10993-17 sont donc toujours le principal moyen de justification de réaliser ou non les essais biologiques du tableau A.1 de la norme. Pour certains dispositifs comme les implants, d'autres paramètres physiques comme la rugosité, la porosité, etc... sont aussi à prendre en compte.

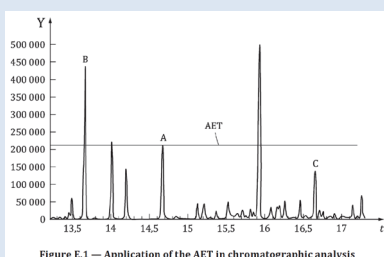
Future ISO 10993-18 sur la caractérisation chimique, AET

L'ISO10993-18 est en cours de révision. Elle est au stade DIS, donc nous connaissons maintenant assez précisément son futur contenu : elle va décrire beaucoup plus précisément la caractérisation des extractibles et inclut l'application d'un seuil analytique (AET) adapté (c'est-à-dire que les limites de quantification (LQ) des méthodes d'analyse doivent être inférieures à l'AET déterminé et que toutes les substances avec une quantité supérieure à l'AET doivent être prises en compte). Les fabricants ont tout intérêt à anticiper sont application pour ne pas être obligés de refaire leurs caractérisations chimiques dans 1 an, quand la norme sortira. Actuellement, peu de laboratoires calculent l'AET avant de démarrer les analyses. De plus, le calcul de l'AET doit tenir compte de l'ensemble des DM inclus dans la famille biologique représentée par le DM testé, ce qui n'est pas toujours pris en compte par les laboratoires.

$$AET = \frac{DBT \times \frac{A}{BC}}{UF} \quad (E.1)$$

where

- A is the number of medical devices that were extracted to generate the extract;
- B is the volume of the extract (measured in ml);
- C is the clinical exposure to the medical device (# of devices a user would be exposed to in a day under normal clinical practice);
- DBT is the Dose Based Threshold (e.g., TTC or SCT) in µg/d;
- UF is an uncertainty factor that could be applied to account for the analytical uncertainty of the screening methods used to estimate extractables' concentrations in an extract. See C.3 for a discussion on how to determine the proper value to assign to UF.



... Et des ambiguïtés : DM entrant en contact avec le corps de l'utilisateur

La norme s'applique toujours aux DM en contact direct ou indirect avec le corps du patient. Cependant, selon le paragraphe 1 « domaine d'application », elle s'applique aussi désormais aux DM en contact direct ou indirect avec le corps de l'utilisateur, lorsque le DM a pour finalité la protection de l'utilisateur. Cette finalité de protection de l'utilisateur est confirmée par les exemples donnés dans le même paragraphe : gants, masques, etc...

Jusqu'à-là, cette extension du domaine d'application est claire. Cependant, la note en 5.2.2 « DM en contact avec la peau » apporte de la confusion : « *NOTE Certains dispositifs médicaux utilisés dans des environnements stériles ou non stériles comprennent des composants qui peuvent entrer en contact avec les mains non gantées d'un utilisateur, telles que des interfaces humaines pour l'équipement électronique (par exemple, claviers d'ordinateur, cadrans ou boutons, écrans tactiles, SD cartes, clés USB); les boîtiers ou les moniteurs électroniques ou les programmeurs qui peuvent entrer en contact avec une peau intacte (par exemple des appareils électroniques tels que les téléphones cellulaires, les tablettes); ou des composants qui peuvent entrer en contact avec la main gantée d'un utilisateur (p. ex. poignées de cathéter). S'il peut être montré que ce type de composants est fait de matériaux utilisés couramment pour d'autres produits de consommation avec un contact nature semblable, aucune évaluation biologique n'est nécessaire* ». Les DM cités dans cette note ne sont ni en contact avec le corps du patient (même de manière indirecte), ni n'ont pour finalité de protéger l'utilisateur. Ils sont donc hors du domaine d'application de la norme...

⇒ On retiendra que doivent maintenant faire l'objet d'une évaluation biologique, les DM en contact direct ou indirect avec le corps de l'utilisateur, lorsque le DM a pour finalité la protection de l'utilisateur

Prise en compte des défaillances de type mécanique / modifications au fil du temps

La norme insiste dès la section 1 sur la prise en compte des dangers biologiques dus à « *des défaillances mécaniques ou les modifications du dispositif au fil du temps* ». On pense évidemment aux risques liés aux particules d'usure, à la corrosion, au vieillissement, etc... L'évaluation biologique doit donc désormais prendre en compte ces paramètres.

Dans le même esprit, il est précisé en 4.7 et 4.8 que « *la sécurité biologique d'un dispositif médical doit être évaluée par le fabricant sur toute la durée de vie du dispositif* » et que « *pour les dispositifs médicaux réutilisables, la sécurité biologique doit être évaluée après le nombre maximal de cycles prévus de retraitement* ».

⇒ Cela veut dire que lorsque l'analyse de risque a mis en évidence un éventuel vieillissement des matériaux / une éventuelle modification du dispositif pendant la durée de vie, il faut pouvoir démontrer que les risques biologiques liés à ces modifications sont acceptables. Pour cela, l'un des moyens possibles est de réaliser la caractérisation chimique ou les essais biologiques sur le produit vieillit, mais cela allonge fortement les essais et impacte leur coût...

Prise en compte des matériaux d'emballage

Il est précisé en 4.3 que « *les matériaux d'emballage qui entrent en contact directement ou indirectement avec le dispositif peuvent transférer les produits chimiques au dispositif puis indirectement, au patient ou au clinicien* ». Il convient donc que l'évaluation biologique (les essais de caractérisation chimique notamment) prenne en compte les matériaux d'emballage en contact avec le dispositif. L'un des risques qu'il faut considérer est la dégradation de l'emballage par la stérilisation qui peut générer des monomères qui peuvent alors s'adsorber sur le dispositif et être relarguées dans le corps du patient. Des mousses de calage en contact avec des dispositifs médicaux poreux sont particulièrement à risque de par la surface

développée de la mousse et du dispositif, qui peuvent exacerber ce phénomène.

Nouvelle sous-catégorie de dispositifs

On peut noter que les 3 catégories principales (Dispositifs au contact d'une surface - Dispositifs communiquant avec l'extérieur - Dispositifs implantables) n'ont pas été modifiées. Par contre, pour les « Dispositifs communiquant avec l'extérieur », « b) tissus, os, dentine », un nouveau type de dispositif a été ajouté : les « *dispositifs ou composants qui n'entrent pas nécessairement en contact direct avec les tissus ou les os mais servent de conduits pour distribuer des fluides dans les tissus ou les os* » (ex : tubes utilisés pour l'irrigation).

Paramètres (essais) biologiques à considérer

Le tableau A.1 a été fortement modifié. Il intègre maintenant :

- La pyrogénicité induite par le matériau
- La toxicité chronique
- La cancérogénicité
- La toxicité sur la reproduction et le développement
- La dégradation

Ceci n'est pas un changement majeur puisqu'ils étaient déjà à considérer dans la version 2009. Par contre, de nombreux changements ont été faits dans la matrice (à quelques exceptions près, il ne s'agit que d'essais supplémentaires à considérer...)

⇒ Voir le tableau ci-après, où les changements ont été mis en évidence.

Rappelons que « à considérer » ne veut pas dire « à faire ». C'est à l'issue d'une première évaluation des risques, en tenant compte des données disponibles et des résultats de caractérisation chimique, que l'on peut définir quels essais biologiques doivent être réalisés.

Il est aussi précisé dans l'annexe A que « *Si des normes spécifiques au dispositif incluent des recommandations particulières concernant la biocompatibilité, il convient d'en tenir compte* ».

Cas particuliers

Dispositifs à contact transitoire : Selon la nouvelle définition de la norme, il s'agit des DM avec un contact « très bref » avec le corps (ce qui est un peu vague...). Il est précisé en 5.3.2 qu'il s'agit par exemple de lancettes, aiguilles hypodermiques, tubes capillaires qui sont utilisés pendant moins d'une minute (en tenant compte du temps de contact cumulé). Selon la norme, ces DM « *ne nécessitent généralement pas d'effectuer des essais pour évaluer la biocompatibilité. Cependant, pour les produits constitués de matériaux tels que des enduits ou des lubrifiants qui peuvent rester en contact avec les tissus après le retrait du dispositif, une évaluation plus détaillée de la biocompatibilité peut être nécessaire.* »

Nanomatériaux, particules d'usure : L'ISO/TR 10993-22 « préconisations concernant les nanomatériaux » a été intégrée aux références normatives et est citée à de multiples reprises dans la norme. Par exemple en 4.3, il a été ajouté que « *les dispositifs médicaux qui contiennent, génèrent ou sont constitués de nanomatériaux peuvent poser des problèmes spécifiques pour l'évaluation biologique, en raison de leurs propriétés potentiellement uniques (voir l'ISO/TR 10993-22)* ».

Il est également précisé en 6.3.2.14 que les « *études toxicocinétiques doivent être envisagées si [...] des quantités substantielles de nanomatériaux, sont susceptibles d'être libérées par le DM pendant l'utilisation clinique* »

A noter que les particules d'usures de taille nanométriques libérées pendant la durée de vie du dispositif sont également à prendre en compte, comme précisé en 6.1. On peut penser par exemple aux particules d'usure de certains couples de frottement de prothèse de hanche.

Combinaison dispositif / médicament : De manière assez logique, il est maintenant précisé en 6.3.2.14 que des études toxicocinétiques doivent être envisagées pour ce type de dispositif.

Implants qui intègrent un système de distribution : De plus en plus d'implants sont prémontrés avec un système de distribution (par exemple des stents, des cages intersomatiques,

des prothèses de disque ou des cotyles de prothèse de hanche). Le système de distribution a donc généralement un temps de contact très court avec le corps, contrairement à l'implant. Il est désormais précisé en 5.1 que « *pour les dispositifs qui comprennent un composant implanté et un système de distribution qui est utilisé uniquement lors d'une procédure chirurgicale pour mettre en place le dispositif, il convient que l'implant soit évalué séparément du système de distribution* ».

Composants de dispositif à transport de gaz avec uniquement un contact indirect avec le patient :

Il est précisé en 5.1 qu'il « *convient d'utiliser les normes spécifiques au dispositif pour déterminer le type approprié d'évaluations de la biocompatibilité (voir la série ISO 18562).* »

Implémentation de la nouvelle version

Le paragraphe 4.11 fournit une aide précieuse à la prise en compte de la nouvelle version pour les produits qui ont déjà fait l'objet d'une évaluation biologique et qui bénéficient d'un historique clinique. Il précise que « *le présent document ne*

doit pas être utilisé pour imposer de nouveaux essais de produits historiques précédemment évalués au moyen de l'édition appropriée du présent document au moment de l'évaluation. Toutefois, la conformité à la présente nouvelle édition doit être démontrée en fournissant une justification de l'omission d'essais supplémentaires. Lorsque les recommandations pour l'évaluation des paramètres selon l'Annexe A sont différentes de celles des versions précédemment publiées du présent document, un historique de l'utilisation clinique sans danger peut être utilisé pour justifier de la non-nécessité d'essais supplémentaires sur un dispositif commercialisé. Toutefois s'il l'un des changements décrits en 4.9 se produit, l'évaluation des risques biologiques associés au changement doit être effectuée selon la version actuelle de la norme. »

⇒ Il est donc nécessaire de mettre à jour l'évaluation biologique pour prendre en compte la nouvelle version, mais l'historique clinique peut permettre de justifier de ne pas refaire certains essais biologiques supplémentaires.

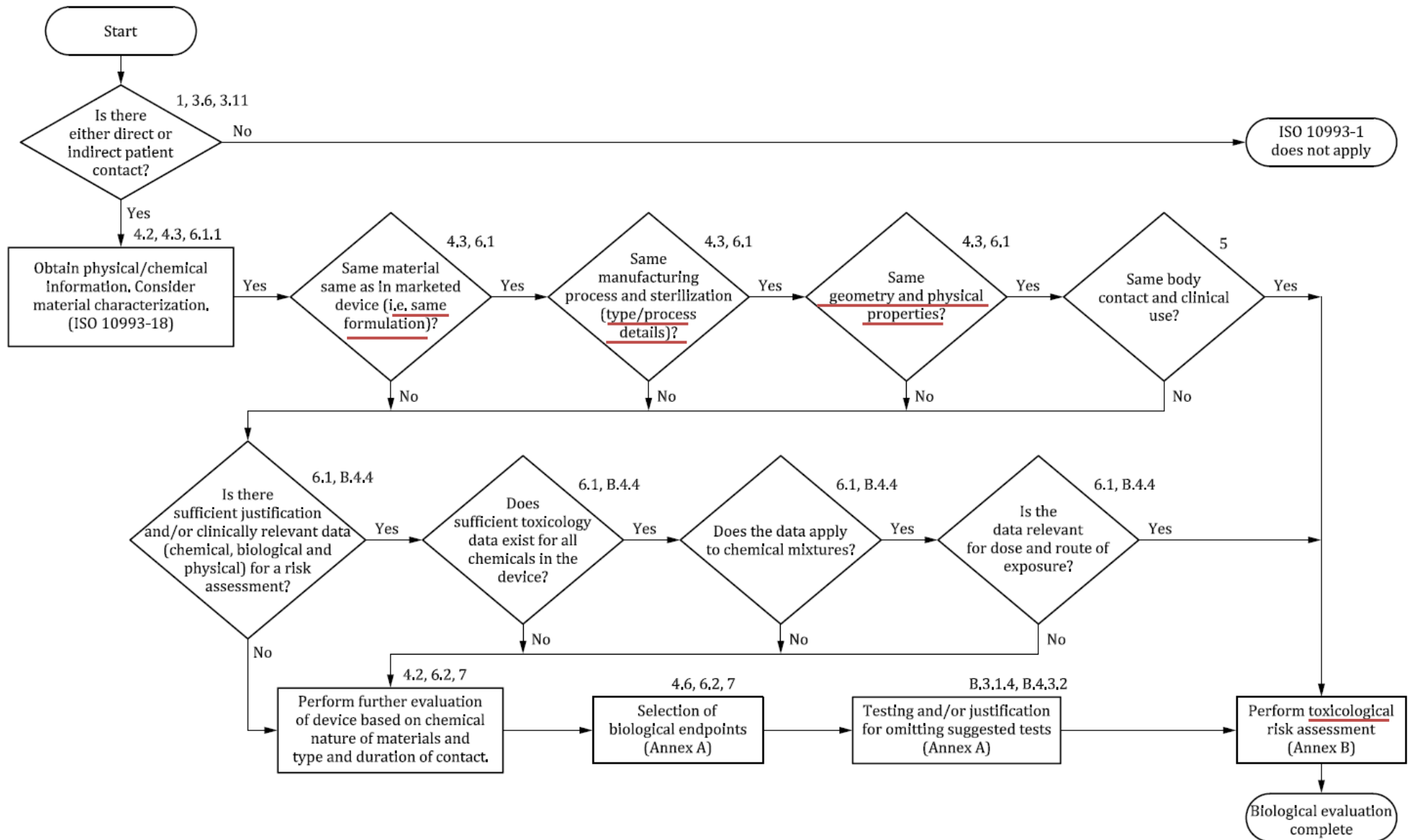


Figure 1 - Résumé de l'approche systématique de l'évaluation biologique de dispositifs médicaux dans le cadre d'un processus de gestion des risques (ISO 10993-1 : 2018)

Medical Device Categorization by Nature of Body Contact and Contact Duration			Endpoints of biological evaluation																
Category	Contact	Contact Duration A – Limited (< 24 hrs) B – Prolonged (> 24 hrs to 30 days) C – Permanent (> 30 days)	Physical and/or chemical information	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or Intactaneous Reactivity	Material mediated pyrogenicity ^a	Acute systemic Toxicity ^b	Sub-acute Toxicity ^b	Sub-chronic Toxicity ^b	Chronic Toxicity ^b	Implantation effects ^{b,c}	Hemocompatibility	Genotoxicity ^d	Carcinogenicity ^d	Reproductive / Developmental Toxicity ^{d,e}	Degradation ^f		
			Surface Device	Intact Skin	A	X ^g	E ^h	E	E										
B	X	E			E	E													
C	X	E			E	E													
Mucosal Membrane	A	X		E	E	E													
	B	X		E	E	E		E	E				E						
	C	X		E	E	E		E	E	E	E	E	E		E				
Breached or Compromised Surface	A	X		E	E	E	E	E	E										
	B	X		E	E	E	E	E	E	E			E						
	C	X		E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			
External Communicating Devices	Blood Path, Indirect	A	X	E	E	E	E	E					E						
		B	X	E	E	E	E	E	E				E						
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E				
	Tissue/Bone/Dentin ⁱ	A	X	E	E	E	E	E	E										
		B	X	E	E	E	E	E	E				E						
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			
	Circulating Blood	A	X	E	E	E	E	E	E				E	E ^j					
		B	X	E	E	E	E	E	E				E	E	E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E			E ^j
Implantable Device	Tissue / Bone ⁱ	A	X	E	E	E	E	E											
		B	X	E	E	E	E	E	E			E							
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			
	Blood	A	X	E	E	E	E	E	E				E	E	E				
		B	X	E	E	E	E	E	E				E	E	E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E			E

a Refer to ISO 10993-11, Annex F.

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

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

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

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

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

g X means prerequisite information needed for a risk assessment.

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

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

j For all medical devices used in extracorporeal circuits.

Tableau A.1 — Paramètres à traiter lors d'une évaluation des risques biologiques (ISO 10993-1 : 2018) – En rouge : les changements

BioM ADVICE peut vous aider à réaliser les différentes étapes de la démarche d'évaluation biologique

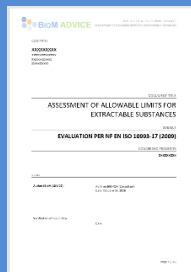
- ✓ Analyse de votre process, définition des familles de produits et de leurs produits représentatifs



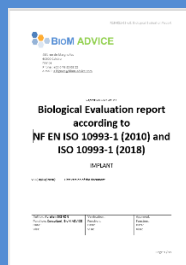
- ✓ Mise en relation avec les laboratoires de caractérisation chimique, établissement des protocoles et suivi des essais



- ✓ Interprétation des résultats d'analyse chimique selon l'ISO 10993-17



- ✓ Établissement du dossier d'évaluation biologique (BER) selon l'ISO 10993-1



CONTACT:

+33 (0)6 79 82 08 22

a.bignon@biom-advice.com