

UN CONSULTANT
À VOTRE SERVICE :

DOSSIERS
RÉGLEMENTAIRES

AUDITS

VALIDATIONS DE
PROCÉDÉS

LOBBYING
NORMATIF

FORMATION

CARACTERISATION CHIMIQUE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX (DM) : Analyse de la future ISO 10993-18 (2020)

Note d'analyse Tech & Reg, Octobre 2019

La nouvelle norme ISO 10993-18 « Evaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 18 Caractérisation chimique des matériaux des dispositifs médicaux au sein d'un processus de gestion du risque » est sur le point d'être publiée (sans doute début 2020). Le projet a passé le stade FDIS et nous connaissons maintenant précisément le contenu technique de la future norme. Dans cette *Note d'analyse Tech & Reg*, BioM ADVICE analyse pour vous les modifications apportées par rapport à la version de 2005.

Plus précisément, nous allons présenter ici les nouveautés de la future norme. Un comparatif avec l'ancienne version serait assez inutile tellement la version 2005 était imprécise. Le nouveau document (72 pages contre 17 pour la version 2005...), traite enfin dans le détail de la caractérisation chimique des substances extractibles. L'ISO 10993-1 publiée en 2018 a rappelé et renforcé l'idée que la caractérisation chimique est une première étape indispensable à l'évaluation des risques biologiques. Il était donc urgent que la norme qui traite du sujet introduise des spécifications claires.

Domaine d'application

Comme précédemment, l'ISO 10993-18 traite de la caractérisation des matériaux constituant le dispositif médical (DM) et des substances extractibles. Principal changement :

⇒ *L'ISO 10993-18 s'applique désormais aussi à la caractérisation des produits de dégradation.*

Caractérisation des matériaux constitutifs du DM

Cette partie de la norme n'a pas été beaucoup modifiée sur le fond. En pratique, même si la composition des matériaux est évidemment l'un des premiers facteurs à considérer lors d'une évaluation biologique, cette partie de la norme reste souvent celle qui est la moins utile. En effet, elle se contente de fournir des listes de méthodes applicables aux différentes familles de matériaux et il est souvent plus utile de se tourner vers des normes d'essai plus spécifiques. De plus, la plupart

des matériaux des dispositifs médicaux sont normés (en tous cas lorsqu'il s'agit de matériaux implantables) et la conformité aux normes reste le meilleur moyen de documenter la composition du matériau, comme cela est d'ailleurs reconnu au paragraphe B.4 de la future norme.

Evaluation des risques liés au « rejet chimique le plus défavorable »

La norme prévoit d'évaluer en première approche les risques liés au « rejet chimique le plus défavorable » (il est possible que la traduction française de cette notion soit modifiée dans la norme finale). Cela consiste à évaluer les risques en considérant que toutes les substances chimiques du dispositif médical sont relarguées (même si le matériau n'est normalement pas résorbable). Pour les DM non résorbables, cette approche conduit souvent à conclure que le risque serait inacceptable. Cette approche peut cependant simplifier l'évaluation pour les DM dont la composition, y compris les contaminants, est

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

parfaitement connue et est constituée de substances peu toxiques. Il est alors possible d'évaluer directement les risques biologiques sans plus de caractérisation chimique.

⇒ Cette étape n'est pas obligatoire et peut ne pas être réalisée lorsqu'il est prévisible qu'elle ne sera pas utile à l'évaluation.

Caractérisation des extractibles

Même si certains risques biologiques peuvent être liés à des effets locaux (réaction locale à un matériau ou un état de surface particulier par exemple), beaucoup d'autres risques sont liés à des effets systémiques (ex. : toxicité systémique ou génotoxicité). Ces effets sont liés au passage dans la circulation sanguine de substances chimiques issues des matériaux du DM ou présentes à sa surface (ex. : résidus de fabrication). Ces risques sont généralement difficiles à évaluer a priori et une caractérisation chimique des extractibles est nécessaire.

Extraction : Avant de caractériser ces substances, il est nécessaire de les extraire. Jusqu'à présent, cette étape était réalisée selon l'ISO 10993-12. Désormais, des exigences supplémentaires sont définies dans l'ISO 10993-18 (mais certaines parties de la future ISO 10993-12 continueront d'être applicables).

Trois types d'extraction sont définies :

- *Extraction simulée* (simulant l'utilisation clinique)

- *Extraction exagérée* (entraînant le rejet d'un nombre ou d'une quantité de constituants chimiques plus important(e) par rapport à la quantité générée dans des conditions cliniques)
- *Extraction exhaustive* (extraction en plusieurs étapes réalisée pour que la quantité de matériau extraite retrouvée dans une étape d'extraction ultérieure représente moins de 10% de celle détectée par analyse gravimétrique - ou par tout autre moyen - lors de la première étape de l'extraction).

La norme définit ainsi que (voir le tableau 2 ci-dessous) :

- Pour un DM à contact limité (<24 h), l'extraction peut être exagérée ou simulée.
- Pour un DM à contact prolongé (1-30 jours) ou permanent (> 30 jours), l'extraction peut être exhaustive ou, dans certains cas (voir tableau), exagérée.

⇒ Le type d'extraction choisi doit être justifié.

Comme l'ISO 10993-12, l'ISO 10993-18 définit que l'extraction doit être faite, au minimum, dans un solvant polaire (généralement l'eau) et dans solvant non-polaire (généralement l'hexane lorsque ce solvant ne risque pas de dégrader le DM). La norme nous guide sur le choix des conditions d'extraction et fournit de nombreuses informations sur l'influence du pH, de la polarité, de la température ou du temps d'extraction.

⇒ Les conditions d'extraction doivent être justifiées (attention : la FDA recommande généralement un 3ème solvant).

ISO/FDIS 10993-18: Table 2 — Recommended extraction conditions

Contact category	Recommended extraction conditions	Credible alternatives
Limited contact devices	Simulated use conditions ^a	Exaggerated conditions
Prolonged contact devices	Exhaustive conditions	Exaggerated conditions ^{b,c}
Long-term contact devices	Exhaustive conditions	Exaggerated conditions ^{b,c,d}

^a With suitable justification.

^b Examples of instances where exhaustive extraction would not typically be required include:

— Single use devices used for less than 24 hours, where repeat use of a new device each day would result in categorization as prolonged or long-term contact;

— Single use devices used for several days, where repeat use of new devices would result in categorization as prolonged or long-term contact; and

— Reusable devices, where a patient may be exposed to repeated use of the same device, resulting in categorization as prolonged or long-term contact. When an exaggerated extraction is used for a reusable device, the extraction should properly account for the duration of each individual use.

^c Exaggerated conditions can be appropriate for external communicating or non-absorbable surface contact devices, with justification.

^d An example is a device comprised entirely of non-absorbable metal (e.g., a vascular stent), because migration of constituents from within the material is not possible, and the constituents of interest are related to the surface only and exaggerated extraction can be adequate to generate a complete extractables profile.

Le nombre d'extractions par solvant, et donc le nombre de caractérisations chimique à réaliser a fait l'objet d'âpres discussions à l'ISO, la FDA souhaitant initialement que les caractérisations chimiques soient réalisées en triple... La norme spécifie finalement (§5.6) qu'une caractérisation unique par solvant peut être suffisante s'il est établi que la variabilité de la composition du DM et la variabilité du process d'extraction sont faibles :

- La démonstration de la faible variabilité de la composition du DM revient au fabricant (en s'appuyant sur la validation de ses procédés de fabrication),
- Tandis que la faible variabilité du procédé d'extraction revient au laboratoire (en s'appuyant sur la validation de ses procédés d'extraction). Pour appuyer la démonstration de ce dernier point, il sera sans doute nécessaire à l'avenir de réaliser systématiquement les démonstrations d'exhaustivité en triple...

Lorsque la faible variabilité de l'un des deux points ci-dessus ne peut être démontrée, de multiples extractions (typiquement 3 par solvant) devront être réalisées. La norme cite des cas où cela pourrait être nécessaire en raison de la variabilité inhérente au DM : DM résorbables, DM polymérisant in situ...

⇒ *Dans tous les cas, le nombre d'extractions devra désormais être justifié.*

Analyse des extractibles : Même si la norme ne rentre pas dans le détail des méthodes d'analyse des extractibles, elle fixe désormais des principes pour le choix des méthodes. Elle définit par exemple que les méthodes utilisées doivent être :

- Qualitatives (permettre l'identification des extractibles), et
- Quantitatives (établir ou estimer la quantité de chaque extractible).

Elle définit aussi que les méthodes peuvent être :

- Des méthodes de screening semi-quantitatives (les quantités de chaque substance extraite sont alors estimées par rapport à une substance étalon choisie par le laboratoire)
- Des méthodes quantitatives visant des substances précises (l'étalonnage est alors réalisé avec un solution étalon de la substance considérée).

En pratique, la caractérisation chimique des extractibles est presque toujours réalisée, au moins en première approche, par des méthodes de screening. En effet, il est rare de connaître par avance quelles seront les substances extraites (les Fiches de Données de Sécurité des agents de fabrication donnent des informations partielles sur la composition de ces agents, le packaging peut contaminer le DM avec des substances que l'on ne connaît pas a priori, la stérilisation finale peut modifier la nature chimique des extractibles, etc...). Il faut cependant être conscient que les quantités rapportées sont alors des estimations avec des facteurs qui peuvent varier, selon les méthodes, entre x2 et x10... L'interprétation toxicologique doit en tenir compte. Les méthodes quantitatives peuvent être utilisées pour des substances ciblées, lorsqu'un risque doit être estimé de manière plus précise.

La nouvelle norme définit de manière plus précise les méthodes analytiques à utiliser pour l'analyse des extractibles. Il convient d'analyser :

- Les substances organiques volatiles, VOC (généralement par chromatographie en phase gazeuse « head-space »)
- Les substances organiques semi-volatiles, SVOC (généralement par chromatographie en phase gazeuse)
- Les substances organiques non-volatiles, NVOC (généralement par chromatographie en phase liquide)
- Les substances élémentaires (généralement par plasma à couplage inductif)
- Les substances ioniques (par chromatographie ionique)

Toutes ces méthodes ne sont pas forcément nécessaires si la contamination par certains types de substances peut être exclue a priori.

⇒ *La stratégie analytique doit être justifiée.*

Prise en compte de l'AET (Analytical Evaluation Threshold) : Ce changement est certainement celui qui engendre le plus de bouleversements sur la manière de réaliser les caractérisations chimiques (et peut remettre en cause les caractérisations chimiques réalisées par le passé si les limites de détections n'étaient pas adaptées...). Historiquement, les extractions étaient réalisées avec un ratio entre la surface du DM testé et le volume d'extraction déterminé selon l'ISO 10993-12. Les ratios de cette norme avaient été définis

dans le but de réaliser des essais biologiques dans des conditions qui se rapprochent des conditions in vivo. Ces ratios ne permettent donc pas de garantir que les extraits soient suffisamment concentrés pour permettre aux méthodes d'analyse de détecter les substances les plus toxiques. C'est pourquoi la notion d'AET a été introduite dans l'ISO 10993-18 (selon la future ISO 10993-12, les ratios surface/volume ne s'appliqueront plus aux caractérisations chimiques).

L'AET est le seuil au-dessus duquel les substances extraites peuvent présenter un risque toxicologique et doivent être détectées, si elles sont présentes. Il convient donc que la limite de détection (et si possible la limite de quantification) des méthodes analytiques utilisées soi(en)t inférieure(s) à l'AET.

L'AET (en µg/ml) se calcul de la manière suivante :

$$AET = \frac{DBT \cdot A}{UF \cdot B \cdot C}$$

DBT (Dose based threshold) est le seuil de toxicité des substances les plus toxiques, en µg/jour (généralement on prend les limites TTC de l'ICH M7 pour les substances carcinogènes)

A est la quantité de dispositifs médicaux extraits

B est le volume d'extraction en ml. Ce volume est réduit autant que possible mais il est nécessaire que le DM testé soit submergé.

C est le nombre maximum de DM qui peut être utilisé chez un patient par jour. Attention, si le produit testé est représentatif d'une famille de différents dispositifs médicaux, il faut tenir compte de l'ensemble des DM de la famille et tenir compte du fait que le produit testé n'est pas forcément celui qui a la surface la plus importante parmi les produits de la famille.

UF est un facteur de sécurité lié à l'incertitude sur les résultats des méthodes analytiques de screening (généralement un facteur 2 est pris en compte, mais cette valeur doit être validée par le laboratoire d'essai)

⇒ *Définir des conditions d'extraction permettant d'obtenir des limites de détection compatibles avec l'AET n'est pas toujours facile. Il est très important que l'AET soit calculé avant de*

lancer les essais, en collaboration avec l'expert qui réalisera l'interprétation des résultats selon l'ISO 10993-17 et le laboratoire d'essai.

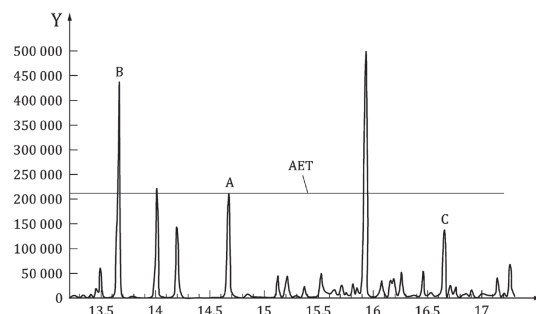


Figure E.1 — Application of the AET in chromatographic analysis

Autres changements (en bref)

On notera enfin quelques nouveautés intéressantes dans la future norme :

- L'annexe C décrit comment démontrer l'équivalence biologique. Ceci peut être utile dans le cadre de l'évaluation biologique, mais également d'une évaluation clinique.
- L'annexe G décrit le contenu minimum d'un rapport de caractérisation chimique, ce qui devrait permettre d'harmoniser ce contenu entre les laboratoires.

Accréditation des laboratoires

La qualification du laboratoire d'essai doit être documentée (cela fait d'ailleurs l'objet de demandes régulières des organismes notifiés ces derniers temps). Cette qualification peut passer par un audit par un expert adéquat, mais le meilleur moyen reste de faire appel à un laboratoire accrédité ISO 17025. Même si les exigences de l'ISO 10993-18 ont été clarifiées, cette norme reste une norme « guide » plutôt qu'une « norme d'essai ». L'accréditation étant une reconnaissance par un organisme tiers de la compétence du laboratoire, une accréditation ne peut être obtenue que vis-à-vis de référentiels d'essais précis (référentiels détaillés dans l'annexe technique du certificat ISO 17025 du laboratoire). Compte tenu de l'absence de directives précises sur la manière de réaliser les essais de caractérisation des VOC, SVOC, NVOC et substances inorganiques dans l'ISO10993-18, il est probable que les laboratoires devront continuer à se faire accréditer selon des méthodes internes, doublées aux exigences de l'ISO 10993-18 et de l'ISO 10993-12.

Conclusion

La future ISO 10993-18 clarifie enfin les conditions d'essai pour les caractérisations chimiques des extractibles. Il est urgent, si ce n'est pas déjà fait, de prendre en compte ces exigences, au risque de devoir réaliser à nouveau les essais déjà effectués.

REFERENCES

ISO/FDIS (04/2019) *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 18 : Caractérisation chimique des matériaux des dispositifs médicaux au sein d'un processus de gestion du risque*

ISO/DIS (05/2019) *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 12 : Préparation des échantillons et matériaux de référence*

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



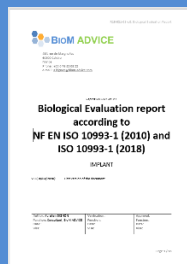
- ✓ Mise en relation avec les laboratoires de caractérisation chimique, établissement des protocoles et suivi des essais



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



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



- ✓ Formation sur l'évaluation biologique

