

GUIDE

ÉVALUATION BIOLOGIQUE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX SELON LA NORME ISO 10993-1

ÉDITION SEPTEMBRE 2020

SOMMAIRE

A	INTRODUCTION	3
B	DÉFINITIONS	4
C	MÉTHODOLOGIE PROPOSÉE	5
1	Étape 1 - Identification des normes et référentiels appliqués pour le dispositif médical en termes d'évaluation biologique	5
2	Étape 2 - Composition, description, fabrication et utilisation du dispositif médical	5
3	Étape 3 - Catégorisation du dispositif médical : nature et durée de contact	6
4	Étape 4 - Identification des potentiels risques biologiques du dispositif médical / phénomènes dangereux biologiques	7
5	Étape 5 - Informations physiques et chimiques pour l'analyse du risque biologique / caractérisation du dispositif médical	7
6	Étape 6 - Analyse de l'écart et choix des paramètres biologiques pour l'évaluation	9
7	Étape 7 - Analyse globale des résultats	10
D	RÉÉVALUATION DU DOSSIER D'ÉVALUATION BIOLOGIQUE	11

→ A INTRODUCTION

Ce guide est applicable à tous les dispositifs médicaux, quels que soient leur classe et leur type.

Afin de mener à bien une évaluation biologique selon la norme en vigueur, certains principes généraux sont rappelés ci-dessous :

- L'évaluation biologique de tout matériau ou dispositif médical destiné à l'homme doit faire partie d'un plan structuré d'évaluation biologique au sein d'un processus de gestion des risques ;
- Ce processus de gestion du risque met en jeu l'identification des dangers biologiques, l'estimation des risques biologiques associés et la détermination de leur acceptabilité ;
- Cette approche combine l'examen et l'évaluation de toutes les données existantes avec, si nécessaire, la sélection et la mise en œuvre d'essais complémentaires ;
- L'objectif est d'accomplir une évaluation complète des réponses biologiques pour chaque dispositif médical, en rapport avec sa sécurité d'emploi ;
- L'évaluation biologique doit être planifiée, effectuée et documentée par des personnes expérimentées et compétentes ;
- Il convient que le plan de gestion des risques identifie les aspects de l'évaluation biologique qui nécessitent des compétences techniques particulières ainsi que la ou les personne(s) responsable(s) de l'évaluation de la sécurité biologique ;
- L'information sur les composants chimiques des matériaux, le cas échéant de toute autre substance éventuellement présente au sein du dispositif médical ou relargable, et la considération de leur caractérisation doivent précéder tout essai biologique ;
- L'évaluation biologique est à considérer sur le produit fini, prêt à être utilisé ;
- La sécurité biologique d'un dispositif médical doit être évaluée sur tout son cycle de vie, tenant compte des risques induits par les potentielles modifications du dispositif médical au fil du temps, et le cas échéant, pour le nombre maximal de cycles d'utilisations prévus par le fabricant.

→ Les recommandations suivantes sont également à considérer :

De façon générale, les réponses biologiques d'un matériau qui sont considérées comme néfastes dans une application peuvent ne pas être considérées comme telles dans une situation différente (indication, condition d'utilisation, localisation dans le corps humain...), et vice versa.

De plus, les investigations cliniques ne sont pas suffisamment sensibles pour identifier les potentiels problèmes de biocompatibilité. En effet, les symptômes cliniques issus de la présence d'un matériau non biocompatible peuvent ne pas être identifiables, ou pas distinctifs de ceux générés par une maladie autre.

Chaque cas de figure est à évaluer de façon distincte. Par exemple, si un stent en métal est recouvert d'un polymère qui se dégrade au fil du temps, les résultats de l'évaluation de la biocompatibilité du dispositif final peuvent ne pas être complètement représentatifs de la performance clinique à long terme, et l'évaluation de la biocompatibilité du stent avec et sans le revêtement peut être nécessaire.

Autre exemple, pour un système intégrant des dispositifs avec des durées de contact différentes, il est recommandé de réaliser une évaluation individuelle des risques biologiques de chaque dispositif, puis de les additionner pour obtenir ceux relatifs au système dans sa totalité.

Note : L'attention du fabricant est attirée sur le fait que malgré la réalisation d'une évaluation biologique conforme à la norme applicable en vigueur, pouvant inclure la réalisation d'essais biologiques, cette évaluation ne constitue pas une assurance contre l'apparition d'événements indésirables.

→ B DÉFINITIONS

Afin d'harmoniser l'interprétation faite dans ce guide, les définitions suivantes sont indiquées ci-après :

- Dégradation** Décomposition du dispositif conduisant à une perte de ses propriétés mécaniques et/ou physiques au cours du temps.
- Extractible** Substance libérée du dispositif due aux contraintes qu'il subit pendant son utilisation (exemple : produits de corrosion).
- Relargable** Libération du dispositif d'adjuvants de fabrication accumulés au cours de sa fabrication et stérilisation (exemple : résidus d'oxyde d'éthylène).

L'attention du fabricant est attirée sur les définitions fournies dans les sections dédiées dans les normes applicables de la série ISO 10993, conduisant à des significations supplémentaires et à des précisions facilitant la compréhension des normes et de leur interprétation.



→ C MÉTHODOLOGIE PROPOSÉE

À des fins d'évaluation par GMED, le fabricant doit documenter toutes les étapes mentionnées ci-dessous, sachant que l'ensemble des données utilisées étayant la démonstration est à transmettre, que ces données soient bibliographiques, issues de l'expérience ou générées par des essais, et quel que soit le type d'essai (physique, chimique ou biologique).

À noter que chaque étape décrite ci-dessous correspond à chaque section du rapport d'évaluation biologique GMED.

1 → Étape 1 - Identification des normes et référentiels appliqués pour le dispositif médical relatifs à l'évaluation biologique

- Normes et référentiels appliqués pour le dispositif médical en termes d'évaluation biologique ;
- Dans le cas où il existe des normes spécifiques à certains types de dispositifs médicaux (exemple : ISO 7405 – Médecine bucco-dentaire - Évaluation de la biocompatibilité des dispositifs médicaux utilisés en médecine bucco-dentaire), il est recommandé d'utiliser la norme la plus spécifique, ou celle dont le niveau d'exigence est le plus élevé.

2 → Étape 2 - Composition, description, fabrication et utilisation du dispositif médical

Composition du dispositif médical :

- Identification des matériaux de construction du dispositif médical (c'est-à-dire tous les matériaux en contact direct ou indirect avec le corps humain) ;
- Information sur la formulation de chaque composant (qualitative et quantitative) :
 - Nom chimique, numéro CAS le cas échéant ;
 - Proportion / quantité / pourcentage en masse de chaque matériau présent dans le dispositif médical ;
 - Fonction de chaque composant chimique dans le dispositif médical.

Description du dispositif : Les caractéristiques du produit fini sont à décrire, tenant compte des effets physiques s'ils influent sur la biocompatibilité (se reporter à l'ISO/TR 10993-19 pour plus d'informations). Selon le dispositif médical considéré et la démonstration à réaliser, des informations sur les aspects suivants sont à fournir :

- **Porosité :**
 - Classique ;
 - Connectivité ;
 - Echafaudage (scaffold).
- **Morphologie :**
 - Cristallinité ;
 - Amorphe ;
 - Couches multiples ;
 - Surfaces souples / dures.
- **Energie/charge de surface :**
 - Hydrophobe ;
 - Hydrophile ;
 - Adsorption de protéine ;
 - Répulsion de protéine.
- **Résistance à l'abrasion :**
 - Stabilité de la surface traitée ;
 - Friction de surface.
- **Topographie :**
 - Cartographie chimique de la surface ;
 - Rugosité (lisse, grêlée, rainurée, irrégulière, texturée).
- **Particules :**
 - Taille ;
 - Distribution de taille ;
 - Architecture 3D.
- **Architecture et forme**
- **Grossissement :**
 - Absorption d'eau ;
 - Absorption de solvant ;
 - Changement d'architecture ;
 - Craquelure de surface ;
 - Augmentation de poids.

Le cas échéant, en lien avec les propriétés physiques intrinsèques au dispositif médical, le fabricant est invité à définir l'effet biologique attendu et revendiqué, telle qu'une réponse tissulaire attendue ou une réponse attendue d'un hôte, appropriée dans une application spécifique, tels que l'attachement ou la répulsion ou la prolifération cellulaire ou encore l'interaction bactérienne et/ou protéinique...

Par exemple, un implant orthopédique peut encourager une croissance tissulaire, ou un implant cardiaque favoriser l'adhérence de certaines bactéries ou protéines.

Fabrication du dispositif médical :

- Liste des étapes de réalisation du dispositif médical et lieu(x) de réalisation correspondants ;
- Adjuvants de fabrication utilisés, contaminants et résidus de processus prévus ;
- Matériaux d'emballage qui entrent en contact direct ou indirect avec le dispositif médical ;
- Impuretés connues ou suspectées, le cas échéant ;
- Méthode de stérilisation utilisée, incluant le cas échéant le nombre de stérilisations revendiqué.

Utilisation :

- Utilisation prévue du dispositif médical, performance clinique revendiquée ;
- Durée de vie revendiquée ;
- Durée de péremption ;
- Conditions de stockage.

3 → Étape 3 - Catégorisation du dispositif médical : nature et durée de contact

Nature du contact avec le corps humain :

- **Dispositifs sans contact** : aucun contact ni direct ni indirect avec le corps ;
- **Dispositifs au contact d'une surface** : peau / muqueuses / surfaces lésées ou endommagées ;
- **Dispositifs communiquant avec l'extérieur** : de façon indirecte avec le circuit sanguin / tissus, os, dentine / circulation sanguine ;
- **Dispositifs implantables** : os, tissu / sang.

Durée de contact avec le corps humain :

- **Exposition limitée (A)** : dispositifs dont la somme cumulée de durée de contact unique, multiple ou répété est inférieure à 24 heures ;
- **Exposition limitée (A) avec contact transitoire** : dispositifs en contact sur une durée très brève avec le corps humain ;
- **Exposition prolongée (B)** : dispositifs dont la somme cumulée de durée de contact unique, multiple ou répété à long terme est susceptible de dépasser 24 heures, tout en restant inférieure à 30 jours ;
- **Contact permanent (C)** : dispositifs dont la somme cumulée de durée de contact unique, multiple ou répété à long terme dépasse 30 jours.

Contact unique : un même dispositif utilisé seul ou plusieurs de ces mêmes dispositifs utilisés pendant un temps de contact unique et non interrompu.

Contact multiple : un dispositif devant être changé à plusieurs reprises en fin de vie, dont les temps de contact de son utilisation s'additionnent.

Contact répété : un dispositif utilisé de façon interrompue et pendant différents temps de contact qui s'additionnent.



4 → Étape 4 - Identification des potentiels risques biologiques du dispositif médical / phénomènes dangereux biologiques

Sur la base de la composition du dispositif médical, de son utilisation et de sa catégorisation, le fabricant est invité à définir les paramètres à évaluer lors de l'appréciation du risque biologique (voir l'Annexe A informative de la norme ISO 10993-1 en vigueur ou autres risques spécifiques à certains types de dispositifs médicaux).

5 → Étape 5 - Informations physiques et chimiques pour l'analyse du risque biologique / caractérisation du dispositif médical

La collecte ou la génération d'informations physiques et chimiques sur le dispositif médical ou le composant est une étape préliminaire essentielle du processus d'évaluation biologique. Il convient de disposer de données toxicologiques suffisantes qualitatives et quantitatives, pour l'appréciation du risque biologique.

Le processus de caractérisation chimique doit précéder toute réalisation d'essai biologique.

Le processus de caractérisation chimique est à conduire selon la norme ISO 10993-18, version en vigueur, sur la base de données provenant de plusieurs sources (littérature, documentation fournisseurs, bases de données chimiques...), données complétées ou non par des essais portant sur la composition du dispositif médical ou de ses matériaux constitutifs.

Ceci a pour but de conduire l'évaluation des risques toxicologiques au moyen de seuils toxicologiques appropriés et ainsi déterminer la nécessité ou non de conduire des essais biologiques supplémentaires (voir l'Annexe B de la norme ISO 10993-1, normes ISO 10993-17 et ISO 10993-18).

La collecte ou génération d'informations de caractérisation chimique doit déterminer au minimum :

- Les composants chimiques du dispositif médical et les éventuels additifs et auxiliaires résiduels de fabrication en cohérence avec les données décrites en étape 2 ;
- La présence et la nature de produits chimiques relatables du dispositif médical dans les conditions d'utilisation clinique ;
- L'estimation du potentiel du dispositif médical ou de ses matériaux constitutifs à libérer des substances chimiques dans les conditions d'utilisation clinique (produits extractibles) ;
- Les combinaisons/interactions possibles entre les différents composés chimiques ;
- Le dosage/proportion/quantité/pourcentage en masse de chaque composé chimique identifié ;
- Les données chimiques suffisantes (quantitatives et qualitatives) pour servir de base à une évaluation des risques toxicologiques (voir questions posées en Figure 1 de la norme ISO 10993-1).

La caractérisation doit identifier la présence potentielle de produits de dégradation et leur nature. La caractérisation se fait selon la norme ISO 10993-9, puis les normes ISO 10993-13, 10993-14 et 10993-15, versions en vigueur. Le cas échéant, cette caractérisation s'applique aux différentes étapes du cycle de vie du dispositif.

Pour les dispositifs subissant une modification (par exemple polymérisation) in situ et/ou absorbables, le produit testé doit être représentatif du dispositif dans sa forme finale. Par ailleurs, il est recommandé que la biocompatibilité soit évaluée également à différentes étapes de la modification et/ou dégradation pour s'assurer que les produits initiaux, intermédiaires et de dégradation finale sont évalués.

À noter que la caractérisation chimique n'est généralement pas le seul aspect à prendre en compte pour identifier tous les risques du dispositif dans sa forme finale, car cette caractérisation ne prend pas en compte les particularités du dispositif médical final, en particulier les propriétés de surface.

Processus de caractérisation chimique et collecte des données :

Il est recommandé d'établir un protocole de caractérisation chimique donnant lieu à un protocole d'identification, de sélection, de collecte et de revue de toutes les données/études existantes pour caractériser le dispositif médical de façon approfondie, et si nécessaire, à la réalisation d'essais de caractérisation chimique selon la norme ISO 10993-18.

- Recherche bibliographique à mener selon les résultats obtenus à l'étape précédente, en tenant compte de la classification du dispositif médical (nature et durée de contact) ;
- Utilisation des données historiques présentes chez le fabricant, le cas échéant ;
- Pour les produits chimiques relargables ayant des données toxicologiques connues, vérification des marges de sécurité adéquates ;
- Si plusieurs produits chimiques relargables, synergie potentielle à évaluer ;
- Evaluation du rapport temps de relargage/quantité de produits relargués ;
- Le cas échéant, utilisation de la norme ISO 10993-17 pour l'évaluation des risques toxicologiques en lien avec les seuils toxicologiques et le calcul des marges de sécurité acceptables ;
- Mêmes considérations pour les produits de dégradation : données toxicologiques existantes, temps de dégradation, etc.
- Si nécessaire, la réalisation d'essais de caractérisation chimique selon la norme ISO 10993-18 doit faire l'objet d'un protocole décrivant la méthodologie des essais pertinents et donner lieu au rapport d'essais associé ;
- La compétence du laboratoire d'essais, la représentativité des échantillons, les conditions opératoires, les seuils d'évaluation analytiques sont à documenter en plus des résultats obtenus ;
- Conclusion justifiée, basée sur l'état de l'art et les données analysées ;
- Rapport daté et signé par les examinateurs compétents, accompagné des articles utilisés.

Recommandations pour la recherche bibliographique :

- Il est recommandé d'établir un protocole d'identification, de sélection, de collecte et de revue de toutes les données/études existantes ;
- Il convient que les objectifs de la revue de la littérature scientifique soient clairement définis ;
- Il est recommandé que les critères de sélection et/ou d'exclusion des données soient définis d'après un raisonnement adapté ;
- Il est recommandé que la revue de la littérature évalue clairement la qualité des documents et la mesure selon laquelle la littérature se rapporte aux traits et caractéristiques spécifiques du matériau ou dispositif en question, notamment :
 - Pertinence des animaux expérimentaux utilisés dans les études choisies pour l'évaluation biologique du dispositif considéré ;
 - Conditions d'utilisation du matériau ou dispositif dans les documents choisis et l'emploi prévu du dispositif médical considéré.
- Conclusion justifiée, basée sur l'état de l'art et les données analysées ;
- Rapport daté et signé par les examinateurs compétents, accompagné des articles utilisés.

6 → Étape 6 - Analyse de l'écart et choix des paramètres biologiques pour l'évaluation

- En lien avec les étapes 4 et 5, évaluation des informations disponibles et comparaison aux données nécessaires à l'évaluation de la sécurité biologique du dispositif médical (voir l'article 4 et les annexes informatives A et C de la norme ISO 10993-1) afin d'identifier les options pouvant combler les lacunes.

Il est rappelé que l'impact des propriétés de surface ne peut être évalué qu'en plaçant le dispositif au contact des cellules/tissus.

Justification sur la nécessité de réaliser ou non des essais complémentaires :

- Les données issues des étapes précédentes, et le cas échéant les données issues de l'historique du fabricant, sont-elles suffisantes pour répondre à tous les risques potentiels identifiés à l'étape 4 ?

- **Oui** : passage à l'**Étape 7** ;

- **Non** : continuer avec le **Programme d'essai biologique**.

- Pour conclure qu'il n'y a pas besoin d'essai biologique supplémentaire, le fabricant doit justifier que pour chaque matériau : le type et la durée de contact avec le tissu considéré, la forme physique, la formulation, la fabrication, les interactions entre les composants, la durée de vie revendiquée, la durée de péremption et les conditions de stockage sont identiques aux données issues de la littérature, et de son historique, le cas échéant, et que l'ensemble des phénomènes dangereux biologiques identifiés sont adressés et les risques sont considérés acceptables. Dans les cas où il y aurait des différences ou des lacunes restantes, il serait nécessaire de les analyser et de les justifier.

Programme d'essai biologique :

- Détermination d'un programme d'essais biologiques supplémentaires à réaliser, afin de répondre aux risques potentiels ne pouvant être maîtrisés par les données bibliographiques ou les informations physiques et chimiques et toxicologiques obtenues;
- Pour chaque essai défini dans le programme d'essais, les informations suivantes sont à documenter dans un rapport : la description méthodologie d'essai, le référentiel appliqué, la compétence du laboratoire d'essais, la représentativité des échantillons, les conditions opératoires, les résultats obtenus. La pertinence des essais est à démontrer.

Pour les essais in vivo de dispositifs médicaux fabriqués in situ (par exemple lors d'une polymérisation) ou de matériaux absorbables, l'évaluation et/ou les essais réalisé(e)(s) doivent prendre en compte la cinétique de polymérisation et de dégradation tout au long du cycle de vie du dispositif. Il est attendu de démontrer comment les matériaux du dispositif se dégradent dans le temps et d'en analyser le risque biologique, jusqu'à ce que les matériaux absorbables et/ou produits de dégradation ne soient plus présents au niveau du corps humain (par exemple un substitut osseux bio-résorbable) ou le cas échéant retirés du corps humain (par exemple, un gel ophtalmique injecté dans la cavité oculaire puis retiré après chirurgie). De façon alternative, il peut être acceptable de transmettre une justification incluant une estimation du pourcentage de matériaux absorbables restant dans les tissus, et de confirmer qu'une réponse biologique stable est atteinte.

7 → Étape 7 - Analyse globale des résultats

Compilation et analyse de l'ensemble des données décrites et/ou résultats obtenus dans les étapes précédentes

- Une conclusion sur l'acceptabilité de chaque risque biologique identifié afin de confirmer la sécurité biologique de son dispositif médical est à transmettre ;
- La conclusion peut être basée sur les données suivantes :
 - L'historique détenu par le fabricant, le cas échéant ;
 - Les données bibliographiques ;
 - Les résultats des essais biologiques.

Gestion des risques :

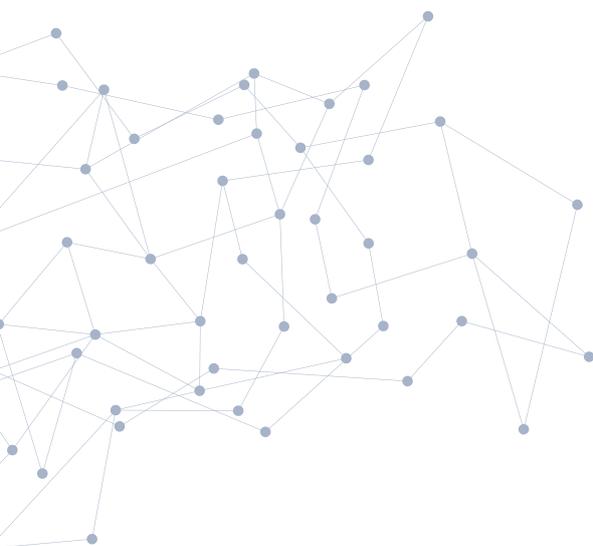
- Finalisation du dossier de gestion des risques : Évaluation globale réalisée, permettant de démontrer une maîtrise de tous les risques potentiels à un niveau acceptable et d'obtenir un bénéfice probable pour la santé par rapport aux risques probables de blessure ou maladie provenant de l'emploi du dispositif prévu par le fabricant ;
- Il est attendu du fabricant un renvoi vers son dossier de gestion des risques, permettant la localisation de l'analyse des risques biologiques et leur maîtrise.

Données post-marché :

Il est rappelé au fabricant que malgré la réalisation d'une évaluation biologique conforme à la norme, pouvant inclure la réalisation d'essais biologiques, cette évaluation n'est pas une assurance contre l'apparition d'événements indésirables. À ce titre, le suivi des réactions négatives ou événements chez l'homme est nécessaire afin de :

- Vérifier les actions de maîtrise ;
- Identifier les risques nouveaux, le cas échéant ;
- Mettre à jour la veille scientifique relative à la toxicité et aux risques biologiques associés au dispositif médical.

Il sera vérifié au niveau du dossier de gestion des risques, les dispositions du fabricant en termes de recueil, d'analyse et d'évaluation des informations production et post production, spécifiques à l'évaluation biologique.



→ D RÉÉVALUATION DU DOSSIER D'ÉVALUATION BIOLOGIQUE

Le dossier d'évaluation biologique doit être réévalué en cas de modification(s) suivante(s) :

- Tout changement dans les matériaux utilisés (composants et/ou adjuvants) lors de la fabrication du produit (source ou spécification) ;
- Tout changement de configuration physique du dispositif médical final (par exemple taille, géométrie, propriétés de surface) ;
- Tout changement de la composition, de la fabrication, de l'emballage primaire ou de stérilisation du produit ;
- Tout changement dans les instructions du fabricant ou dans les attentes en ce qui concerne l'entreposage, par exemple des modifications de la durée de stockage et/ou de transport ;
- Tout changement de l'utilisation prévue du produit ;
- Tout signe d'effet défavorable possible lors de l'usage du produit sur l'homme : données de surveillance après commercialisation.





→ SIÈGE SOCIAL

GMED SAS

1 rue Gaston Boissier
75015 PARIS • FRANCE
+33 (0)1 40 43 37 00
info@lne-gmed.com

→ BUREAU RÉGIONAL

GMED SAS

19 D rue de la Télématique
42000 SAINT-ETIENNE • FRANCE
+33 (0)4 77 10 11 11

→ FILIALE NORD-AMÉRICAINNE

GMED NORTH AMERICA, INC

6550 Rock Spring Drive - Suite # 280
BETHESDA, MD 20817 • USA
+1 (301) 495 0477
gmedna@lne-gmed.com