

RAPPORT TECHNIQUE

ISO/TR
15499

Deuxième édition
2016-12-01

Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Directives relatives à la conduite d'une évaluation biologique au sein d'un procédé de management du risque

iT *Biological evaluation of medical devices — Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process*

(<https://standards.iteh.ai>)
Document Preview

[ISO/TR 15499:2016](#)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/5b59ddc6-c340-41a1-b4b9-279ce8f6ec5e/iso-tr-15499-2016>



Numéro de référence
ISO/TR 15499:2016(F)

© ISO 2016

iTeh Standards
(<https://standards.iteh.ai>)
Document Preview

[ISO/TR 15499:2016](#)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/5b59ddc6-c340-41a1-b4b9-279ce8f6ec5e/iso-tr-15499-2016>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2016, Publié en Suisse

Droits de reproduction réservés. Sauf indication contraire, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie, l'affichage sur l'internet ou sur un Intranet, sans autorisation écrite préalable. Les demandes d'autorisation peuvent être adressées à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Ch. de Blandonnet 8 • CP 401
CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland
Tel. +41 22 749 01 11
Fax +41 22 749 09 47
copyright@iso.org
www.iso.org

Sommaire

Page

Avant-propos.....	iv
Introduction.....	v
1 Domaine d'application.....	1
2 Références normatives.....	1
3 Termes et définitions.....	1
4 Évaluation biologique comme pratique de gestion des risques.....	2
4.1 Généralités.....	2
4.2 Plan d'évaluation biologique.....	4
5 Préconisations concernant la gestion des risques.....	5
5.1 Appréciation du risque.....	5
5.1.1 Introduction.....	5
5.1.2 Analyse du risque.....	5
5.1.3 Estimation du risque.....	6
5.1.4 Évaluation du risque.....	6
5.1.5 Maîtrise du risque.....	7
5.2 Évaluation de l'acceptabilité du risque résiduel.....	7
5.3 Surveillance post-production.....	7
6 Préconisations concernant les particularités de l'évaluation biologique.....	8
6.1 Caractérisation des matériaux.....	8
6.1.1 Caractérisation chimique.....	8
6.1.2 Utilisation des données de caractérisation chimique dans une évaluation biologique.....	8
6.1.3 Formulations de matériaux protégés.....	8
6.1.4 Effets des procédés de fabrication.....	9
6.2 Évaluation biologique.....	9
6.2.1 Détermination des limites admissibles des substances relargables selon l'ISO 10993-17.....	9
6.2.2 Compensation du pH et de l'osmolalité des matériaux absorbables.....	9
6.3 Considérations sur les essais de dispositif.....	9
6.3.1 Approche progressive des essais biologiques.....	9
6.3.2 Quand procéder à des essais à long terme (études de toxicité chronique, toxicité pour la reproduction, biodégradation et cancérogénicité).....	10
6.4 Évaluation de la sécurité biologique.....	10
6.4.1 Seuil de préoccupation toxicologique (SPT) (TTC - Threshold of Toxicological Concern).....	10
6.4.2 Ce qui constitue une justification suffisante et/ou des données cliniquement pertinentes pour une appréciation du risque.....	11
6.4.3 Préconisations concernant les mélanges dans l'appréciation du risque.....	11
6.4.4 Ce qui constitue des «données toxicologiques suffisantes», dose et voie comprises.....	11
6.4.5 Ce que doit contenir le rapport d'évaluation de la sécurité biologique.....	12
6.5 Lignes directrices générales.....	12
6.5.1 Modifications susceptibles de nécessiter une réévaluation de la sécurité biologique.....	12
6.5.2 Bonnes pratiques de laboratoire.....	13
Bibliographie.....	14

Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les procédures utilisées pour élaborer le présent document et celles destinées à sa mise à jour sont décrites dans les Directives ISO/IEC, Partie 1. Il convient, en particulier de prendre note des différents critères d'approbation requis pour les différents types de documents ISO. Le présent document a été rédigé conformément aux règles de rédaction données dans les Directives ISO/IEC, Partie 2 (voir www.iso.org/directives).

L'attention est appelée sur le fait que certains des éléments du présent document peuvent faire l'objet de droits de propriété intellectuelle ou de droits analogues. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de propriété et averti de leur existence. Les détails concernant les références aux droits de propriété intellectuelle ou autres droits analogues identifiés lors de l'élaboration du document sont indiqués dans l'Introduction et/ou dans la liste des déclarations de brevets reçues par l'ISO (voir www.iso.org/brevets).

Les appellations commerciales éventuellement mentionnées dans le présent document sont données pour information, par souci de commodité, à l'intention des utilisateurs et ne sauraient constituer un engagement.

Pour une explication de la signification des termes et expressions spécifiques de l'ISO liés à l'évaluation de la conformité, ou pour toute information au sujet de l'adhésion de l'ISO aux principes de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir le lien suivant: www.iso.org/fr/avant-propos.html.

Le Comité technique en charge du présent document est l'ISO/TC 194, *Évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux*. (catalog/standards/iso/5b59ddc6-c340-41a1-b4b9-279ce8f6ec5e/iso-tr-15499-2016)

Cette seconde édition annule et remplace la première édition (ISO/TR 15499:2012), qui a fait l'objet d'une révision technique dont les principales modifications sont les suivantes:

- les définitions ont été clarifiées;
- l'évaluation et la maîtrise du risque ont été étayées;
- la compensation/l'ajustement du pH et de l'osmolalité ont été étayés.

Introduction

Généralités

Le présent document donne des indications pour réaliser l'évaluation biologique des dispositifs médicaux conformément aux exigences de l'ISO 10993-1. Bien que l'ISO 10993-1 dresse un cadre général d'évaluation biologique des dispositifs médicaux, des directives plus détaillées peuvent être utiles dans l'application pratique de la norme. C'est pourquoi le présent document a été élaboré à l'attention des utilisateurs de l'ISO 10993-1. Ces directives peuvent servir à mieux comprendre les exigences de l'ISO 10993-1 et à illustrer la diversité des méthodes et approches possibles pour satisfaire aux exigences de l'ISO 10993-1.

L'évaluation biologique est une vérification de conception s'inscrivant dans le contexte plus large des processus de gestion des risques. Par conséquent, le présent document comporte des recommandations pour l'application de l'ISO 10993-1 dans le cadre de processus de gestion des risques conformes à l'ISO 14971. Le présent document décrit les concepts et méthodes pouvant être pris en compte dans l'établissement et le maintien d'un processus de gestion des risques pour l'évaluation biologique dans le cadre de l'évaluation globale et du développement d'un dispositif médical.

À mesure que la connaissance scientifique fait progresser notre compréhension des mécanismes fondamentaux des réponses tissulaires, l'évaluation biologique peut se fonder sur l'étude de données scientifiques reconnues et pertinentes ainsi que sur l'analyse chimique et les essais *in vitro*, puis *in vivo* le cas échéant. L'ISO 10993-1 définit un cadre pour l'établissement d'une évaluation biologique qui réduit le nombre et l'exposition des animaux d'essai en donnant la préférence aux analyses chimiques des composants et aux modèles *in vitro*, dans les situations où ces méthodes donnent des informations aussi pertinentes que les modèles *in vivo*. Le choix des approches pour un dispositif médical donné dépend de la nature du dispositif, de la disponibilité de données scientifiques pertinentes et de l'appréciation des risques.

Lors de l'appréciation de l'applicabilité des recommandations du présent document, il convient de tenir compte des directives et exigences réglementaires en vigueur.

Une organisation peut volontairement incorporer les recommandations du présent document, en tout ou partie, dans son processus de gestion des risques.
http://www.iso.org/iso/iso_trs/10993-1/iso_trs_10993-1.htm

Les recommandations du présent document peuvent également constituer des informations utiles aux représentants des évaluateurs de processus de gestion des risques, aux organismes d'évaluation de la conformité et aux organismes d'application des réglementations.

Relation avec d'autres normes, directives et exigences réglementaires

La relation entre l'ISO 10993-1, le présent document et les normes relatives à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux et à la gestion globale des risques est résumée comme suit:

- le présent document fournit des recommandations d'application de l'ISO 10993-1;
- l'évaluation biologique est une composante de l'évaluation des risques et le présent document comprend des recommandations sur l'application de l'ISO 14971 à la réalisation d'une évaluation biologique.

Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Directives relatives à la conduite d'une évaluation biologique au sein d'un procédé de management du risque

1 Domaine d'application

Le présent document s'applique à la réalisation d'évaluations biologiques de dispositifs médicaux conformément aux exigences de l'ISO 10993-1. Il ne complète ni ne modifie aucunement les exigences de l'ISO 10993-1. Il ne comporte par ailleurs aucune exigence devant servir de fondement à une inspection réglementaire ou à une activité de contrôle en vue d'une certification.

Les directives ici énoncées sont applicables à toute évaluation biologique, pour tout type de dispositif médical, y compris les dispositifs médicaux actifs, inactifs, implantables et non implantables.

2 Références normatives

Le présent document ne contient aucune référence normative.

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions de l'ISO 10993-1 ainsi que les suivants, s'appliquent.

L'ISO et l'IEC tiennent à jour des bases de données terminologiques destinées à être utilisées en normalisation, consultables aux adresses suivantes:

- IEC Electropedia: disponible à l'adresse <http://www.electropedia.org/>;
- ISO Online browsing platform: disponible à l'adresse <http://www.iso.org/obp>.

3.1

biocompatibilité

aptitude d'un dispositif médical ou d'un matériau à produire une réponse appropriée de l'hôte dans une application donnée

3.2

risque biologique

probabilité que les interactions avec un dispositif médical ou un matériau causent un dommage pour la santé

3.3

sécurité biologique

absence de risque biologique inacceptable

3.4

appréciation du risque

processus englobant une analyse du risque et une évaluation du risque

[SOURCE: Guide ISO/IEC 51:2014, 3.11]

3.5

évaluation du risque

processus de comparaison des risques estimés avec les critères de risque donnés afin de déterminer l'acceptabilité du risque

[SOURCE: ISO 14971:2007, 2.21]

3.6

gestion des risques

application systématique des politiques de gestion, des procédures et des pratiques à des tâches d'analyse, d'évaluation, de contrôle et de maîtrise des risques

[SOURCE: ISO 14971:2007, 2.22]

3.7

danger toxicologique

potentiel d'un composé ou matériau à provoquer une réaction biologique néfaste, tenant compte de la nature de la réaction et de la dose nécessaire à son déclenchement

3.8

risque toxicologique

probabilité qu'une réaction néfaste d'un certain degré se produise suite à un niveau d'exposition spécifié

3.9

analyse du risque

utilisation des informations disponibles pour identifier les phénomènes dangereux et estimer le risque

[SOURCE: ISO 14971:2007, 2.17, modifiée]

4 Évaluation biologique comme pratique de gestion des risques

4.1 Généralités

L'ISO 10993-1:2009, B.2.2.2, décrit un processus continu par lequel un fabricant peut identifier les risques biologiques liés aux dispositifs médicaux, estimer et évaluer ces risques, les contrôler et surveiller l'efficacité du contrôle. Une protection adaptée du patient par estimation du rapport risque/bénéfice des dispositifs médicaux est un élément essentiel de ce plan d'évaluation biologique. Le gain pour un patient procuré par l'emploi de dispositifs médicaux implique l'acceptation de risques potentiels. Ces risques varient en fonction de la nature et de l'emploi prévu du dispositif médical en question. Le niveau de risque acceptable pour un dispositif donné dépend donc du bénéfice escompté de son utilisation.

La prise en compte du risque biologique n'est qu'un seul aspect de l'appréciation du risque d'un dispositif médical, dont il convient qu'elle considère tous les aspects. Dans certains cas, il peut être tout particulièrement nécessaire de considérer les avantages relatifs de matériaux ayant des profils de sécurité biologique différents au regard de certaines autres caractéristiques. Par exemple, il peut arriver que le matériau le plus sûr biologiquement à disposition ait une résistance mécanique inacceptable, auquel cas il devient nécessaire d'examiner si d'autres matériaux plus résistants ont une sécurité biologique *acceptable*. Il est essentiel que l'évaluation biologique soit menée dans le cadre de l'appréciation globale du risque nécessaire à la conception et à l'élaboration du dispositif médical.

Le choix des matériaux et l'analyse des risques font partie intégrante du processus de conception des dispositifs médicaux. Le choix des matériaux joue un rôle crucial dans l'évaluation de la sécurité biologique et, abordé d'une façon systématique, il permet la collecte de données pertinentes. Conformément à l'ISO 13485 et à l'ISO 14971, il convient que les critères définissant le risque biologique acceptable soient définis au début du processus de conception. Les variations du matériau initial, de la formulation et du traitement pouvant influer sur la biocompatibilité du produit final, il convient que ces considérations soient aussi intégrées dans l'appréciation du risque. Il est recommandé que l'évaluation de la sécurité biologique soit conçue et réalisée pour démontrer le respect de certains critères de sécurité

donnés. Cette évaluation est une composante du plan de gestion des risques incluant l'identification de tous les dangers et l'estimation des risques associés. Une appréciation appropriée des risques exige la caractérisation des risques toxicologiques et de l'exposition.

La caractérisation des matériaux est l'un des principaux composants de l'identification des dangers. Les étapes suivantes peuvent être identifiées:

- définir et caractériser chaque matériau, y compris les matériaux alternatifs adaptés;
- identifier les dangers liés aux matériaux, additifs, auxiliaires de fabrication, etc.;
- identifier l'effet potentiel de la transformation (par exemple, les interactions chimiques entre des matériaux ou la stérilisation finale du produit) sur les substances chimiques présentes dans le produit fini;
- identifier les substances chimiques susceptibles d'être libérées lors de l'utilisation du produit (par exemple, les produits de dégradation intermédiaires ou finaux d'un implant dégradable);
- estimer l'exposition du patient (quantités totales ou cliniquement disponibles);
- passer en revue les données toxicologiques et autres données biologiques de sécurité (publiées/disponibles).

Les informations relatives à la sécurité biologique à passer en revue peuvent comprendre:

- les données toxicologiques sur les matériaux/composants;
- les informations sur l'historique d'utilisation des matériaux/composants;
- les résultats d'essais de sécurité biologique.

Il convient alors d'évaluer les risques posés par les dangers identifiés. À ce niveau, il convient de déterminer si le matériau présente un risque toxicologique indu.

Si les données permettent de conclure que les risques restent acceptables, alors aucun essai de toxicité supplémentaire n'est requis. Les essais sont également injustifiés si les risques se révèlent inacceptables. Lorsque les données existantes sont insuffisantes, il convient d'obtenir des informations supplémentaires. L'objectif des essais est d'obtenir des données additionnelles permettant d'aboutir à une conclusion. Il est par conséquent recommandé que la justification des essais repose sur une analyse des risques indiqués par les données déjà disponibles.

Il convient d'analyser les résultats de tout essai. Il est recommandé que les rapports d'essai comprennent des données descriptives, une analyse des résultats et une évaluation qualitative de leur acceptabilité.

Il convient que l'évaluateur détermine si les informations disponibles sont suffisantes pour répondre à l'objectif de l'évaluation de la sécurité biologique et, si c'est le cas, qu'il documente la manière dont la conclusion sur la sécurité a été atteinte, y compris la justification de chaque décision et l'impact des résultats d'essai, ainsi que les autres informations sur l'évaluation.

L'évaluation indique l'identification et l'importance de tous les éléments de preuve et souligne le fondement scientifique des conclusions générales de façon précise, claire et transparente. Il est essentiel que les facteurs amenant aux conclusions soient pleinement discutés, avec des justifications concises et précises pour chaque jugement, ainsi qu'avec une identification et une discussion des incertitudes inhérentes à chaque décision.

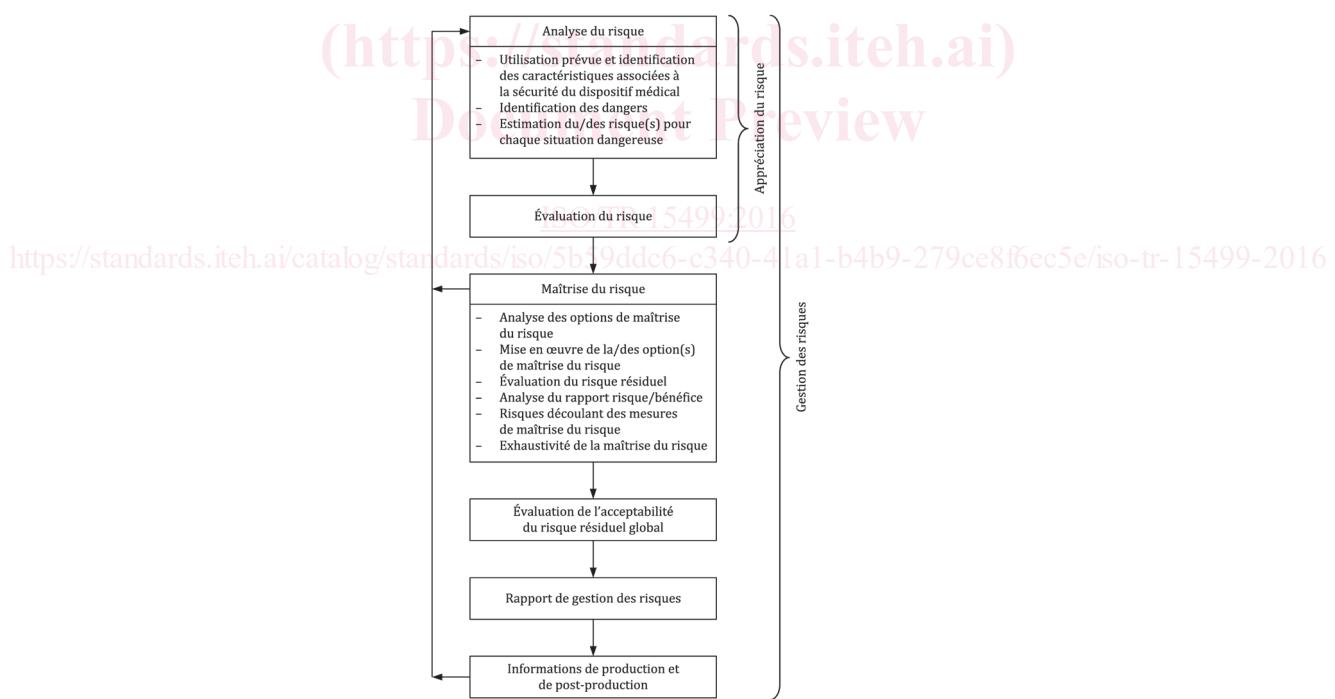
Les composants de la gestion des risques sont résumés à la [Figure 1](#) (issue de l'ISO 14971). Les différents éléments d'un processus d'évaluation biologique peuvent être considérés en termes d'éléments du processus global de gestion des risques.

En résumé, il est recommandé de considérer l'évaluation biologique comme un élément de la pratique de gestion des risques et, par conséquent, il convient que l'évaluation biologique d'un dispositif médical vise à satisfaire aux exigences de l'ISO 10993-1 et de l'ISO 14971.

4.2 Plan d'évaluation biologique

L'ISO 14971:2007, 3.4, exige que les activités de gestion des risques soient planifiées à l'avance. L'évaluation biologique étant une activité de gestion des risques, un Plan d'Évaluation Biologique est requis et il fait partie intégrante du plan de gestion des risques. Il est rappelé que le simple fait de prévoir des essais pour tous les aspects toxicologiques identifiés dans l'ISO 10993-1:2009, Tableau A.1 ne satisfait pas aux exigences de l'ISO 14971 ou de l'ISO 10993-1. Il convient que le plan d'évaluation soit établi par une équipe compétente et expérimentée et qu'il comprenne au moins:

- des dispositions permettant de collecter les informations applicables dans la littérature publiée (y compris les sources d'informations et stratégies de recherche), les données internes et du fournisseur, ainsi que celles provenant d'autres sources, pour réaliser une analyse du risque;
- des dispositions pour réaliser l'évaluation, y compris la nécessité d'une compétence technique spécifique relative à l'application particulière du dispositif;
- des dispositions pour la revue et l'approbation du plan dans le cadre du processus global de maîtrise de la conception;
- des dispositions pour la revue des conclusions finales de l'évaluation et pour l'approbation de tout programme d'essai complémentaire nécessaire;
- des dispositions pour la revue et l'approbation finale des conclusions de l'appréciation du risque biologique, y compris les mesures de maîtrise du risque appliquées, la documentation sur tout risque résiduel et la communication des risques résiduels par des voies telles que l'étiquetage du produit.



**Figure 1 — Représentation schématique du processus de gestion des risques
(issue de l'ISO 14971)**