

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](mailto:a.bignon@biom-advice.com)

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

[www.biom-advice.com](http://www.biom-advice.com)

© BIOM ADVICE

## Évaluation des limites admissibles des extractibles : Future ISO 10993-17 v.2022

*Note d'analyse Tech & Reg, Décembre 2021*

La révision de la norme ISO 10993-17 « Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 17 : Établissement des limites admissibles des substances relargables » approche de son stade final, avec une publication prévue au second semestre 2022. La version DIS (Draft International Standard) vient d'être soumise au vote et l'on a maintenant une idée assez claire de ce qui sera dans la version publiée. Dans cette *Note d'analyse Tech & Reg*, BioM ADVICE analyse pour vous les nouveautés de cette future version 2022 afin que vous puissiez vous y préparer au mieux.

### Pourquoi une révision de la norme ?

Cette norme ISO est ancienne puisqu'elle date de 2002 (... presque 20 ans déjà !) et, maintenant que les caractérisations chimiques d'extractibles se sont généralisées pour l'évaluation biologique des Dispositifs Médicaux (DM), son application est souvent apparue problématique, notamment pour les DM qui sont en contact plus d'une journée avec le corps.

Tout vient d'un problème d'unités... Les seuils toxicologiques comme le TI (Tolerable Intake) sont exprimés en mg/kg/jour, tandis que les résultats de caractérisation chimique sont exprimés en mg/DM. La norme actuelle donne bien des méthodes pour calculer un TE (Tolerable exposure) en mg/jour à partir du TI, mais l'unité n'est toujours pas la même que celle des résultats de caractérisation chimique. Comme l'objectif de l'évaluation toxicologique selon l'ISO 10993-17 est de calculer une marge de sécurité entre ce qui est admissible (TI ou TE) et ce à quoi le patient est exposé (que l'on estime grâce aux résultats de caractérisation chimique en mg/DM), cette différence d'unité est problématique.

Actuellement, cette problématique est souvent résolue en faisant une simplification très protectrice : on change l'unité des résultats de caractérisation chimique de mg/DM à mg/jour. Malheureusement, cela engendre une évaluation très éloignée de la réalité. En effet, imaginons un

implant qui reste à vie chez le patient pour lequel une substance « A » a été extraite avec une quantité de 1 mg/implant et que la quantité admissible TE pour cette substance soit de 2 mg/jour pour une exposition chronique (on considère une exposition chronique chez l'homme lorsque l'exposition est répétée tous les jours pendant au moins 1 an). Avec l'hypothèse simplificatrice, la marge de sécurité MOS (Margin of safety) est :

$$MOS = \frac{2 \text{ mg/jour}}{1 \text{ mg/implant}} = \frac{2 \text{ mg/jour}}{1 \text{ mg/jour}} = 2$$

Un MOS > 1 indique généralement que les risques peuvent être considérés acceptables.

Cependant, si l'on y regarde de plus près, cette marge de sécurité n'est-elle pas sous-estimée ? Comme indiqué, le TE de 2 mg/jour est pour une exposition chronique, c'est-à-dire 2 mg de cette substance toujours les jours pendant 365 jours. Pour que l'implant soit toxique, il faudrait donc qu'il contienne  $2 \times 365 = 730$  mg de cette substance. On voit que l'on est bien loin des 1 mg extraits et que la marge de sécurité pour la toxicité chronique est plus proche de 730 que de 2.

Initialement, la révision proposée de la norme ne résolvait pas cette difficulté, mais le travail de BioM ADVICE et des autres experts de l'AFNOR a permis d'apporter des solutions innovantes à ce problème.

### Des méthodes pour estimer l'exposition maximum du patient (en mg/kg/jour)

D'après ce que l'on vient de voir, toute la difficulté est d'arriver, pour des DM en contact plus d'un jour avec le patient, à estimer l'exposition du patient en mg/kg/jour (pour la comparer au seuil toxicologique TI en mg/kg/jour) alors que l'on a souvent que des résultats de caractérisation chimique en mg/DM. Pour faire cette conversion, il faut tenir compte de plusieurs facteurs :

- 1) Le DM testé n'est pas nécessairement le plus grand de la gamme (et donc celui qui peut relarguer le plus d'extractibles). De plus, plusieurs DM peuvent être utilisés chez un même patient. Il faut donc appliquer un facteur d'échelle.
- 2) La quantité en mg/kg dépend du poids du patient
- 3) La cinétique de relargage est inconnue si l'on a fait une extraction exhaustive, exagérée ou simulée qui ne donne accès qu'à la quantité totale extraite.

Pour le premier point, la norme fournit désormais des méthodes pour tenir compte du facteur d'échelle (SF) entre ce qui est testé et l'exposition maximum du patient au DM (SF remplacera le facteur CEF « concomitant exposure factor » de la version actuelle).

Pour le second point, il suffit de diviser les quantités par le poids du patient. La norme fournit des poids standards selon la population visée. Dans la future ISO 10993-17, le poids standard à prendre en compte pour les enfants prématurés a été précisé (1,5 kg). De plus le poids standard pour les

femmes et les adultes en général va être revu (ce point reste à discuter mais il devrait être de 50 ou 60 kg, ce qui aura un impact sur les MOS que vous aviez calculés si jamais vous aviez pris en compte 70 kg).

Le troisième point est plus complexe et la norme distingue deux cas dans la figure 3 reproduite ci-dessous :

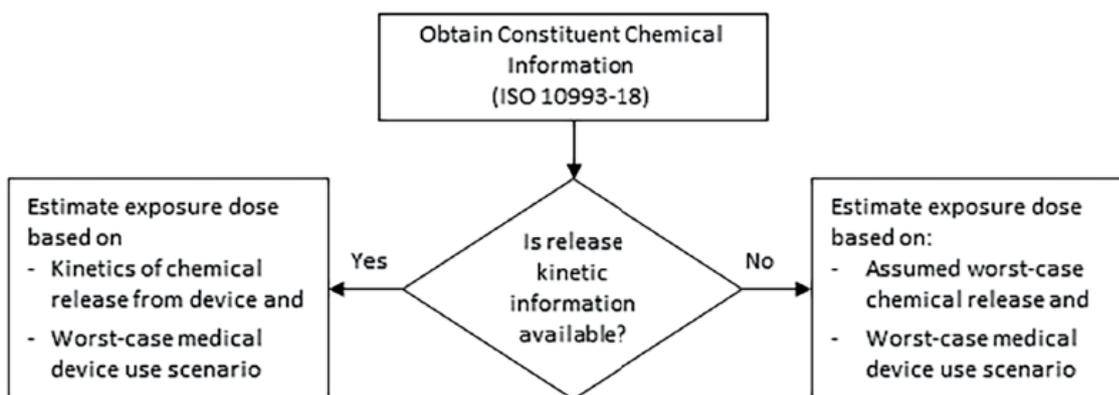
- Le cas où la cinétique de relargage est connue (soit par une caractérisation chimique simulée avec des mesures à différents temps d'extraction, soit parce que le DM est utilisé au maximum 1 journée)
- Le cas où la cinétique de relargage est inconnue (cas des extractions exhaustives ou exagérées qui ne donnent qu'une quantité totale extraite)

Si la cinétique de relargage est inconnue et que le MOS calculé par la méthode simplifiée évoquée dans la section précédente (qui reste toujours possible) n'est pas acceptable, la norme propose d'estimer l'exposition la plus défavorable sur 4 périodes de temps de relargage :

- Période 1 : 1<sup>er</sup> jour de relargage
- Période 2 : Jours 2 à 30
- Période 3 : Jours 31 à 365
- Période 4 : Jours 366 et suivants

Ces périodes correspondent aux périodes de toxicité suivantes :

- Période 1 : Toxicité aiguë
- Période 2 : Toxicité subaiguë
- Période 3 : Toxicité sub-chronique
- Période 4 : Toxicité chronique



ISO/DIS 10993-17 (2021): Figure 3 — Exposure dose estimation

Si la quantité totale extraite est notée TQ (en mg) , alors les quantité relarguées de manière journalière pendant ces 4 périodes sont nécessairement au maximum les suivantes :

- Période 1 : TQ/1
- Période 2 : Entre TQ/2 et TQ/30
- Période 3 : Entre TQ/31 et TQ/365
- Période 4 : Entre TQ/366 et TQ/x

On observe que les quantités journalières maximales pour les 4 périodes (cas les plus défavorables) sont nécessairement :

- Période 1 : TQ/1
- Période 2 : TQ/2
- Période 3 : TQ/31
- Période 4 : TQ/366

Et voilà ! Si l'on multiplie par SF et que l'on divise par le poids du patient, nous obtenons des expositions maximales ( $E_{max}$ ) en mg/kg/jour.

On voit qu'avec cette nouvelle méthode d'évaluation, 4 périodes sont à considérer pour un DM en contact plus d'un an avec le corps. Il y a donc 4 limites toxicologiques TI à établir et 4 MOS à calculer, correspondant à la toxicité aiguë, subaiguë, sub-chronique et chronique (voir figure 1 ci-après). Le MOS le plus faible sera celui retenu. Cela représente donc un travail plus important qu'auparavant, mais rappelons que l'on a à effectuer ce travail uniquement si l'hypothèse simplificatrice de la section précédente n'a pas donné un MOS\* satisfaisant.

*\* La notion de MOS, utilisée dans presque tous les rapports d'évaluation toxicologique mais non définie dans la norme actuelle, le sera dans la future version.*

⇒ Ce nouveau mode de calcul permettra d'évaluer la marge de sécurité biologique de manière plus fine, en évitant de faire des hypothèses simplificatrices trop défavorables, qui peuvent conduire de manière trompeuse à des MOS inacceptables.

## Des précisions sur la détermination de la prise tolérable (TI, tolerable intake)

La méthode de détermination du TI n'a pas été fondamentalement changée dans la future norme, mais des précisions ont été apportées.

*UF1 (Incertitude relative à la variation intra-espèce) :* Un facteur supplémentaire (x3) doit être appliqué, sauf justification, pour les enfants prématurés, les nouveau-nés et les enfants de moins de 16 mois.

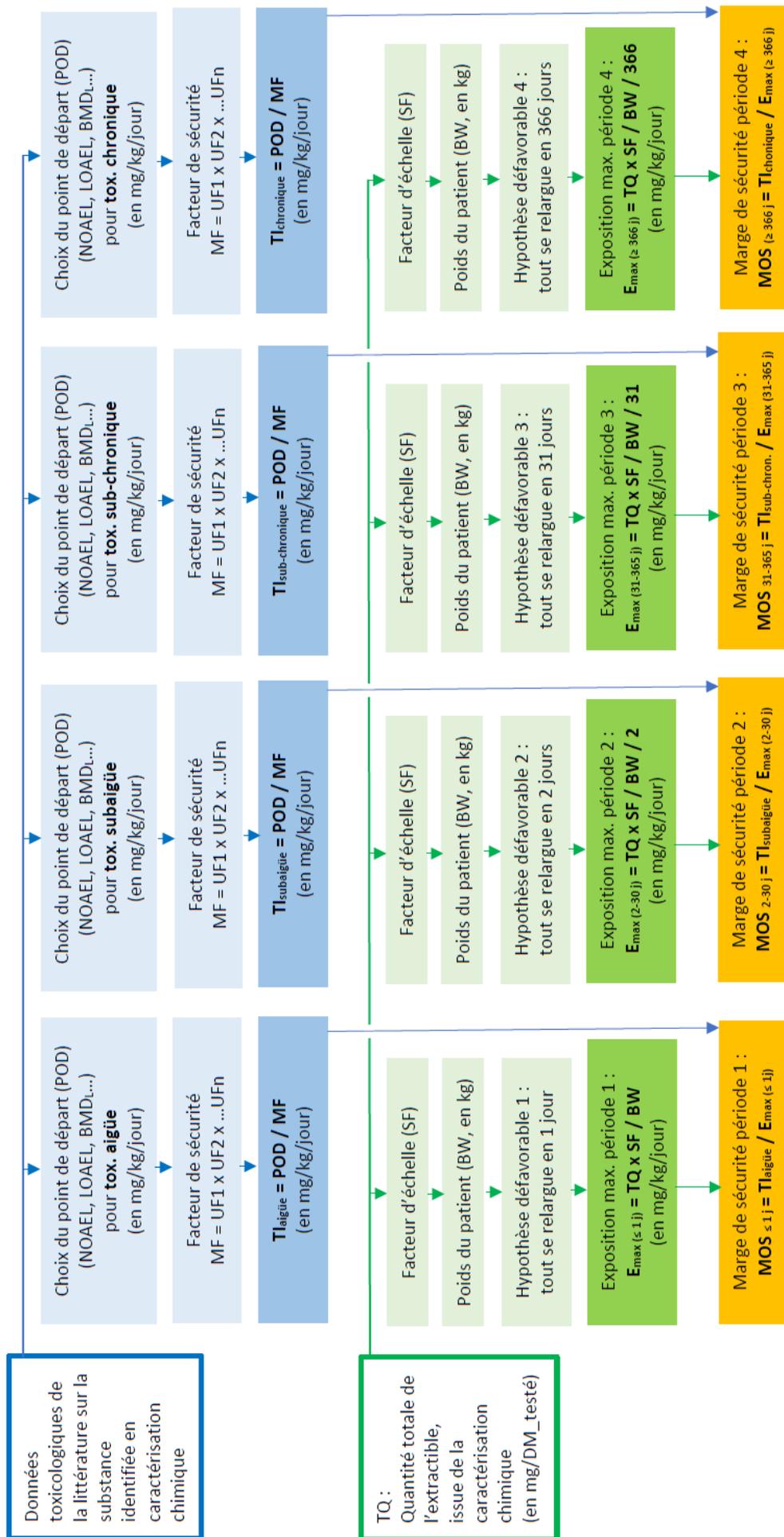
*UFn (Incertitude liée à la qualité et à la pertinence des données expérimentales) :* Lors de l'extrapolation d'une voie à une autre (par exemple lorsque l'on a des données dans la littérature par voie orale alors que notre dispositif médical est un implant, c'est-à-dire une voie parentérale), des précisions sont apportées sur la détermination du facteur à appliquer. Cela évitera d'utiliser systématiquement un facteur 10 comme on le voit dans certains rapports d'évaluation toxicologiques.

Des précisions sont également apportées dans le cas d'une extrapolation d'une étude de courte durée à une utilisation à plus long terme. Là encore, cela permettra d'harmoniser les pratiques et d'éviter un facteur 10 par défaut. On notera d'ailleurs que le facteur PEF de la norme actuelle, très critiqué par les toxicologues car n'étant pas assez protecteur, va disparaître dans la future version (ce facteur permettait d'extrapoler du long-terme au court-terme). Comme il n'est pas remplacé, une justification sera à faire au cas par cas, par exemple au moyen de la loi de Haber modifiée (Gaylor, 2000).

*Calcul du TI pour le risque de cancer :* Le risque de cancer à prendre en compte selon la norme actuelle est de  $10^{-4}$ , ce qui peut sembler haut comparé à ce que l'on peut trouver dans d'autres référentiels. Il sera de  $10^{-5}$  dans la future norme. L'impact ne sera pas négligeable car il divisera les MOS des substances carcinogènes génotoxiques par 10.



Figure 1 - Évaluation toxicologique selon la future ISO 10993-17 v.2022  
(Cas d'un implant long-terme après extraction exhaustive - hypothèse de libération la plus défavorable)



*Introduction de l'utilisation du TTC (Threshold of Toxicological Concern)* : Ce seuil, déterminé en fonction de la structure de la molécule, permet d'établir de manière protectrice un TI même s'il n'y a pas de données spécifiques à la substance dans la littérature. Son utilisation, introduite dans l'ISO/TS 21726 et dans l'ISO 10993-18, est détaillée dans la future ISO 10993-17.

### De nouveaux outils dans la démarche d'évaluation toxicologique

*TSL (Toxicological Screening Limit)* : Une nouvelle étape (préliminaire) a été introduite dans l'objectif de limiter la quantité de substances à évaluer. Elle permet de définir une limite de filtrage des données pour ne réaliser les calculs de MOS que pour les substances susceptibles d'engendrer un risque toxicologique. Il faut cependant être conscient que l'effet de ce TSL ne sera pas très spectaculaire étant donné qu'il fait un peu double emploi avec l'AET défini dans l'ISO 10993-18.

*MOS<sub>com</sub> (MOS combinée)* : L'évaluation des risques liés aux mélanges sera désormais clarifiée avec le calcul d'une marge de sécurité combinée pour les substances susceptibles d'avoir des effets additifs :

$$MOS_{com} = 1 / \sum_{i=1}^n \frac{1}{MOS_i}$$

Enfin, la future version de la norme définit la place de l'évaluation toxicologique dans le processus global d'analyse et d'évaluation des risques biologiques.

### Certains paramètres de calcul de la norme actuelle disparaissent

Le TE (tolerable exposure) disparaît car l'exposition en mg/kg/jour est désormais directement comparée au TI en mg/kg/jour. Le CEF (concomitant exposure factor) et le PEF (proportional exposure factor) disparaissent également.

Le BF (benefit factor), destiné à prendre en compte le « bénéfice » du DM dans le calcul de MOS va disparaître. Il faut dire que personne ne savait comment définir ce facteur de bénéfice...

### Conclusion

La future ISO 10993-17 (2022), par les nombreuses précisions qu'elle apporte, va permettre d'harmoniser les méthodes d'évaluation. Elle va également apporter des solutions pratiques pour l'exploitation des résultats de caractérisation chimique des extractibles lorsque la cinétique de relargage est inconnue (ce qui est souvent le cas).

Cette dernière difficulté est actuellement un point de différence entre les exigences de la norme ISO 10993-17 actuelle (annexe C) et les exigences de la FDA (qui ne reconnaît pas les méthodes de calcul de l'annexe C). Il est trop tôt pour dire si la FDA reconnaîtra la future ISO 10993-17, mais il y a des raisons d'être (un peu) optimiste : les nouvelles méthodes de détermination de l'exposition à partir des hypothèses de libération défavorables sont à la fois plus protectrices et plus cohérentes que les méthodes de l'annexe C actuelle ; Enfin, le project-leader et plusieurs experts qui ont travaillé sur le projet sont des experts de la FDA et ils semblent, au final, avoir été convaincus par la démarche proposée par la France.

### RÉFÉRENCES

- |                            |   |
|----------------------------|---|
| ISO 10993-17 (2002)        | <i>Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 17 : Établissement des limites admissibles des substances relargables</i>  |
| ISO/DIS 10993-17 (11-2021) | <i>Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 17 : Évaluation des risques toxicologiques des constituants des dispositifs médicaux</i>   |
| ISO/TS 21726 (2019)        | <i>Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Application du seuil de préoccupation toxicologique (TTC) pour évaluer la biocompatibilité des substances extractibles des dispositifs médicaux</i> |
| Gaylor, 2000               | <i>The use of Haber's law in standard setting and risk assessment.</i> Gaylor DW. Toxicology. 2000 Aug 14;149(1):17-9.  |

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

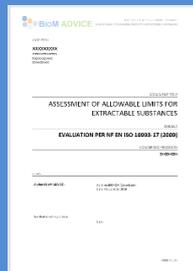
- ✓ Analyse de votre process, définition des familles de produits et de leurs produits représentatifs



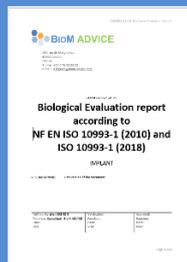
- ✓ Mise en relation avec les laboratoires de caractérisation chimique, calcul d'AET et vérification des protocoles des laboratoires



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



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



- ✓ Formation à l'évaluation biologique

