

DOSSIERS
RÉGLEMENTAIRES :
BER, TRA, CER...

AUDITS

VALIDATIONS DE
PROCÉDÉS

LOBBYING
NORMATIF

FORMATION

Aurélien BIGNON
Consultant



a.bignon@biom-advice.com

Sophie BIGNON
Consultant



s.bignon@biom-advice.com

BioM ADVICE
45A rue de Margnolles
Caluire et Cuire (69) - FRANCE
 +33 (0)6 79 82 08 22
www.biom-advice.com

© BIOM ADVICE

Appréciation du risque toxicologique des constituants des dispositifs médicaux Nouvelle norme ISO 10993-17: 2023

Note d'analyse Tech & Reg, Septembre 2023

La révision 2023 de la norme ISO 10993-17 « Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 17 : Appréciation du risque toxicologique des constituants des dispositifs médicaux » a été publiée le 13 septembre. Dans cette *Note d'analyse Tech & Reg*, BioM ADVICE analyse pour vous les nouveautés de cette nouvelle version.

Pourquoi une révision de la norme ?

La version précédente de cette norme ISO était ancienne puisqu'elle datait de 2002 (... plus 20 ans !). 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 en contact plus d'une journée avec le corps.

En effet, la version 2002 posait 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 demandait de calculer un TE (Tolerable Exposure) en mg/jour à partir du TI, mais l'unité n'était 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 (ex : TI) 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 posait des problèmes d'interprétation.

Cette problématique était souvent résolue en faisant une simplification très protectrice qui consistait à changer l'unité des résultats de caractérisation chimique de mg/DM à mg/jour. Malheureusement, cela engendrait parfois une évaluation très éloignée de la réalité. En effet,

prenons le cas d'un implant qui reste à vie chez le patient pour lequel une substance « A » a été extraite avec une quantité de 1 mg/implant. Imaginons 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, 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 tous 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.

Lors de la révision de l'ISO 10993-17, le travail de BioM ADVICE et des autres experts de l'AFNOR a permis d'apporter des solutions à ce problème.

Des méthodes pour estimer l'exposition max. du patient (EED_{max} en µg/kg/jour)

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 µg/kg/jour (pour la comparer au seuil toxicologique TI en µg/kg/jour) alors que l'on a souvent que des résultats de caractérisation chimique en µg/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 (Scaling Factor : SF).
- 2) La quantité en µg/kg dépend du poids du patient
- 3) La cinétique de relargage est inconnue si l'on a fait une extraction exhaustive ou exagérée qui ne donne accès qu'à la quantité totale extraite (Total Quantity : TQ).

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 remplace le facteur CEF « Concomitant Exposure Factor » de la version 2002).

Pour le second point, il suffit de diviser les quantités TQ par le poids du patient. La norme fournit des poids standards selon la population visée (qui ont été révisés dans la nouvelle version) : 60 kg pour les adultes en général (contre 70 kg dans la version précédente), 10 kg pour les enfants, 3.5 kg pour les nouveaux nés, et des poids standards ont été ajoutés pour les nourrissons de faible poids (1.5 kg) et les prématurés (0.5 kg).

Le troisième point est plus complexe et la norme distingue deux cas (cf. 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, la norme propose d'estimer l'exposition la plus défavorable sur 4 périodes de temps de relargage :

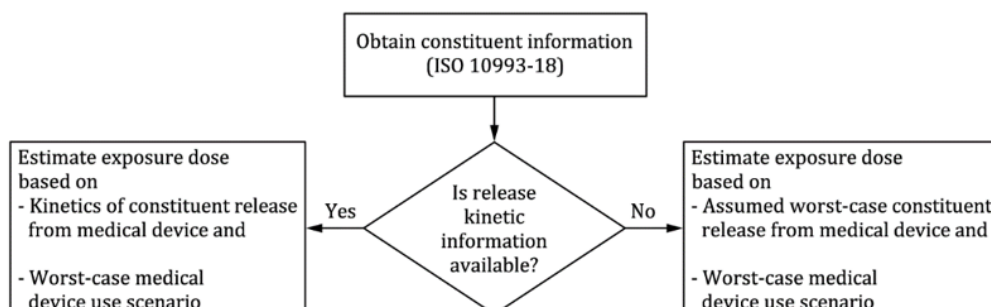
- Période 1 : 1^{er} jour de relargage
- Période 2 : Jours 2 à 30
- Période 3 : Jours 31 à 365
- Période 4 : Jours 366 et suivants

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

Si la quantité totale extraite est notée TQ (en µg), alors les quantités 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



ISO 10993-17: 2023 Figure 3 — Exposure dose estimation

Ainsi, les quantités journalières maximales (cas les plus défavorables) pour les 4 périodes sont nécessairement :

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

Ainsi, il est possible de calculer la « dose d'exposition la plus défavorable estimée » (worst-case Estimated Exposure Dose, EED_{max}) pour les 4 périodes hypothétiques de relargage :

$$EED_{max} = (TQ \times SF) / BW_L / R_d$$

EED_{max} est une estimation de la dose d'exposition qui représente l'exposition la plus défavorable d'un constituant ;

TQ est la quantité totale, en μg , présente dans ou sur le dispositif médical ou extraite de celui-ci (par exemple, à partir d'une étude d'extraction exagérée ou exhaustive) ;

SF est le facteur d'échelle ;

BW_L est la masse corporelle, en kg, la plus faible d'un individu en contact avec le dispositif médical ;

R_d est la durée la plus faible de la période de relargage considérée (1, 2, 31 ou 366 jours).

EED_{max} étant en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$, elle peut être comparée au TI en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ pour calculer une marge de sécurité (MoS) :

$$MoS = EED_{max} / TI$$

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 (cf. figure 1 ci-après). Le MoS le plus faible sera celui retenu. Cela représente donc un travail plus important qu'auparavant, mais la norme laisse la possibilité de diviser EED_{max} obtenu avec $R_d = 1$ par le TI chronique, ce qui peut être une technique de calcul rapide, mais extrêmement protectrice.

- ⇒ Le nouveau mode de calcul d' EED_{max} permet d'évaluer la marge de sécurité de manière plus fine, en évitant de faire des hypothèses simplificatrices trop défavorables, qui peuvent conduire 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 nouvelle norme, mais des précisions ont été apportées.

$UF_{(TI)1}$ (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 6 mois pour les constituants chimiques dont la principale voie d'élimination est le métabolisme hépatique ou l'excrétion rénale.

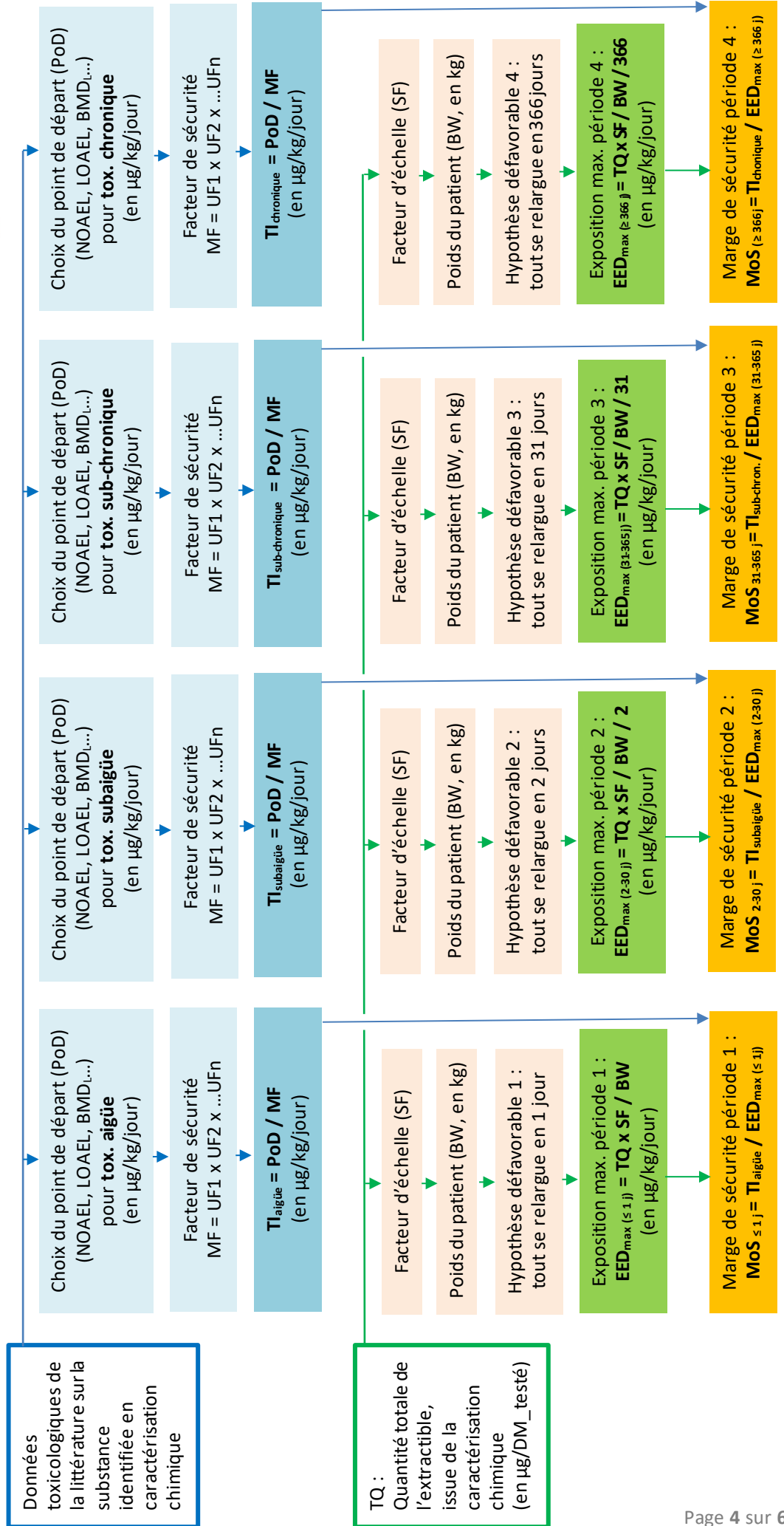
$UF_{(TI)n}$ (Incertitude liée à la qualité et à la pertinence des données expérimentales) : Lors de l'extrapolation d'une voie à une autre (par exemple lorsque l'on a des données dans la littérature par voie orale alors que notre dispositif médical est un implant, c'est-à-dire une voie parentérale), 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, disparaît dans la nouvelle 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 est de 10^{-5} dans la nouvelle version. L'impact n'est pas négligeable car il divise les MoS des substances carcinogènes genotoxiques par 10.



Figure 1 - Évaluation toxicologique selon la norme ISO 10993-17: 2023
(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 type de seuil, déterminé en fonction de la structure de la molécule ou lorsque la molécule est inconnue, permet d'établir de manière protectrice un seuil toxicologique 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 nouvelle 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_{com} (MoS combinée): L'évaluation des risques liés aux mélanges est désormais clarifiée avec le calcul d'une marge de sécurité combinée pour les substances susceptibles d'avoir des effets additifs :

$$MoS_{com} = 1 / \sum_{i=1}^n \frac{1}{MoS_i}$$

Un processus enfin clarifié: La nouvelle version de la norme définit la place de l'évaluation toxicologique dans le processus global d'analyse et d'évaluation des risques biologiques. Elle définit également plus précisément le processus de recherche / sélection des données ainsi que les risques biologiques qui peuvent être évalués par l'évaluation toxicologique.

Certains paramètres de calcul de la norme actuelle disparaissent

Le TE (Tolerable Exposure) disparaît car l'exposition en µg/kg/jour est désormais directement comparée au TI en µg/kg/jour. Le CEF (Concomitant Exposure Factor) le PEF (Proportional Exposure Factor), l'UTF (Utilisation Factor) et le BF (Benefit Factor) disparaissent également.

Conclusion

La nouvelle norme ISO 10993-17 (2023), par les nombreuses précisions qu'elle apporte, va permettre d'harmoniser les méthodes d'évaluation toxicologique. Elle apporte également des solutions pour l'exploitation des résultats de caractérisation chimique des extractibles lorsque la cinétique de relargage est inconnue (ce qui est souvent le cas). **Dès aujourd'hui, BioM ADVICE peut vous proposer des évaluations toxicologiques selon ce nouveau référentiel.** À noter que la norme précise que, sous certaines conditions, il n'est pas nécessaire de refaire les anciennes évaluations tant qu'il n'y a pas de changement sur le DM.

Il est trop tôt pour dire si la FDA reconnaîtra la nouvelle norme ISO 10993-17, ce qui permettrait d'harmoniser les pratiques entre les dossiers faits pour les USA et pour l'Europe. Cependant, il y a des raisons d'être 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'ancienne annexe C non reconnue par la FDA ; Enfin, le chef de projet et plusieurs experts qui ont travaillé sur la nouvelle version de la norme sont des experts de la FDA et ils ont été convaincus par la démarche proposée par la France.

RÉFÉRENCES

- ISO 10993-17 (2002) *Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 17 : Établissement des limites admissibles des substances relargables*
- ISO 10993-17 (2023) *Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 17 : Appréciation du risque toxicologique des constituants des dispositifs médicaux*
- ISO/TS 21726 (2019) *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Application du seuil de préoccupation toxicologique (TTC) pour évaluer la biocompatibilité des substances extractibles des dispositifs médicaux*
- Gaylor, 2000 *The use of Haber's law in standard setting and risk assessment.* 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

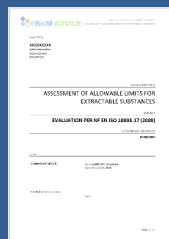
- ✓ Analyse de votre process, définition des familles de produits et de leurs produits représentatifs



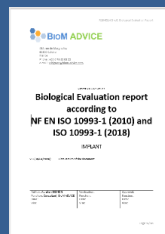
- ✓ Mise en relation avec les laboratoires de caractérisation chimique, calcul d'AET et vérification des protocoles des laboratoires



- ✓ Interprétation des résultats d'analyse chimique (TRA) selon l'ISO 10993-17 : 2023



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



- ✓ Formation à l'évaluation biologique



Abonnez-vous aux notes d'analyse Tech & Reg
<https://www.biom-advice.com/documents-à-télécharger/>