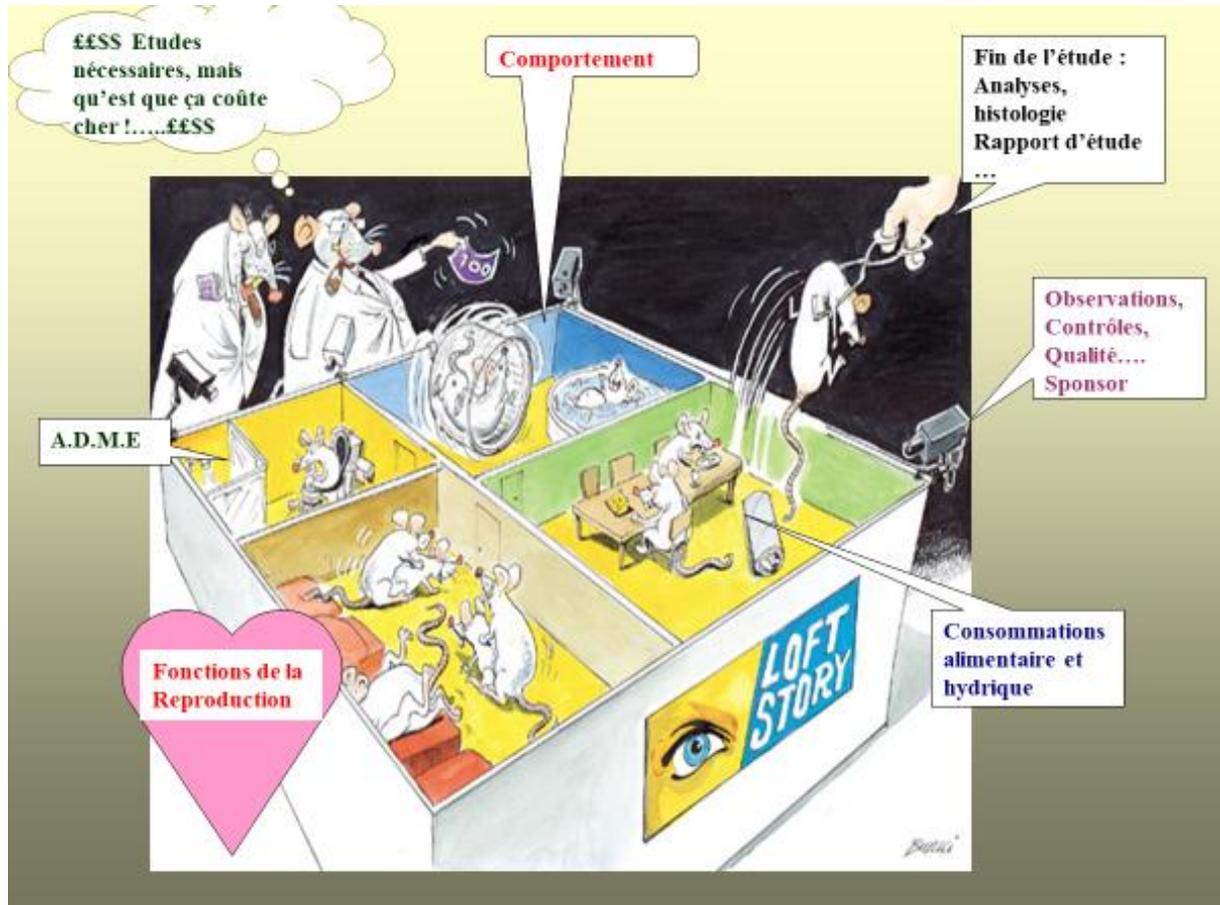


## Evaluation de la sécurité biologique des dispositifs médicaux : de la méthodologie à la pratique



Par Najet Yagoubi\*, François Hubert\*\*, Khoulood Touila\*\*\*, Clémence Luyssaert\*\*\*, Audeline Rath-Lavialle\*\*\* et Yves Tillet\*\*\*

\* Professeur, Université de Paris Saclay à UFR de Pharmacie, Directeur du Laboratoire Matériaux et Santé EA 401,

\*\* Expert Toxicologue

\*\*\* Cabinet WHITE-TILLET [www.white-tillet.com](http://www.white-tillet.com)

Les dispositifs médicaux (DM) sont des produits de santé qui ne se différencient des médicaments que par leur mode d'action. A ce titre, ils doivent être conçus et fabriqués de façon à assurer leur qualité, à garantir leur sécurité, et à rester performant ou efficace pendant toute leur durée de vie et dans leur destination.

Evaluer la sécurité d'un DM fait partie des exigences énoncées dans le Règlement UE 2017/745 applicable le 26 Mai 2020.

La sécurité biologique des DM se définit avant tout comme l'absence d'effet nocif ou délétère résultant du contact, direct ou indirect, du dispositif lui-même, de ses constituants, ou de composés qu'il est susceptible de libérer, dans les milieux (organes, tissus ou cellules), avec lesquels il entre en contact pendant une durée qui dépend de sa destination. La sécurité biologique se différencie conceptuellement de la sécurité qui naitrait de risques d'incidents générés par un défaut de stabilité ou de reproductibilité du procédé de fabrication ou par un mauvais usage d'un DM, sans incidence biologique. Mais, cette sécurité biologique est incluse, comme ce qui précède, dans la gestion des risques à mettre en place durant tout le cycle de vie et dans l'établissement permanent du rapport bénéfique/risque des DM. Rappelons, si besoin était, que l'évaluation du rapport bénéfique/risque d'un produit de santé reste le point clé à prendre en compte, *in fine*.

L'évaluation de la sécurité biologique des dispositifs médicaux est une exigence réglementaire (notamment § 1, 7 et 10 de l'annexe I du RDM<sup>1</sup>); cette exigence est soutenue par des recommandations normatives qui déterminent l'état de l'Art en la matière.

En phase de conception, l'évaluation de la sécurité biologique des DM est non clinique et constitue un prérequis indispensable pour accéder réglementairement à l'évaluation clinique. En phase de post-commercialisation, l'évaluation de la sécurité biologique des DM peut contribuer, par son analyse rétrospective, à expliquer la survenue d'événements indésirables inattendus non décelés lors de la phase d'évaluation clinique précédant le marquage CE et elle sera, éventuellement, enrichie de l'expérience clinique.

### ***Quelle méthodologie pour évaluer la sécurité biologique des DM ?***

La norme ISO EN 10993-1:2018 « *Evaluation et essais au sein d'un processus de gestion des risques* » constitue le document de référence pour évaluer la sécurité biologique des DM. Etant donné que les risques biologiques peuvent provenir de différentes sources, cette évaluation ne considère pas seulement la nature des matériaux entrant dans la composition du produit mais aussi leurs propriétés (physiques, thermodynamiques, mécaniques, ...), les transformations éventuellement apportées à ces matériaux (traitement de surface, ...), les procédés et les équipements de fabrication (y compris le procédé de stérilisation), ainsi que tout résidu des additifs utilisés au cours de la production. Elle décrit « *un programme structuré d'évaluation biologique au sein du processus de gestion des risques* »

Elle est complétée par les normes suivantes :

- ISO EN 10993-17 : *Etablissement des limites admissibles des substances relargables ;*
- ISO EN 10993-18 : *Caractérisation chimique des matériaux ;*
- ISO EN 10993-19 : *Caractérisation physicochimique, morphologique et topographique des matériaux.*

L'objectif de ces normes est de proposer un apport d'outils stratégiques, scientifiques et techniques permettant d'assurer l'absence de tout risque biologique pour le patient et/ou l'utilisateur qui serait incompatible avec le bénéfice escompté du DM dans sa destination.

---

<sup>1</sup> RDM = Règlement UE 2017/745

Sachant que la gamme des risques biologiques est vaste et complexe, l'interaction d'un milieu biologique avec un matériau ne peut être considérée indépendamment de l'ensemble de la conception du DM. En outre, lorsque le matériau est destiné à interagir avec un organe, un tissu, ou des cellules, afin de permettre au DM de remplir sa fonction, l'évaluation biologique doit en tenir compte.

L'évaluation biologique est principalement fondée sur des méthodes d'essai *in vitro* et *in vivo* et sur des modèles animaux.

Toutefois, la réglementation vise à minimiser le nombre et l'exposition des animaux en donnant la priorité à la caractérisation chimique approfondie complétée par des essais *in vitro* sur les constituants chimiques, lorsque ces méthodes fournissent des informations aussi pertinentes que celles obtenues à partir de modèles *in vivo*.

Toutefois, il ne peut être catégoriquement conclu que les mêmes réactions tissulaires se produisent chez l'Homme. De plus, il peut y avoir des réponses différentes selon les sujets humains.

C'est pourquoi, la norme ISO EN 10993-1 propose un cadre méthodologique pour planifier l'évaluation biologique des DM qui prend en compte la progression des connaissances scientifiques dans la compréhension des mécanismes fondamentaux des réponses tissulaires.

Au final, elle recommande d'établir un plan clair, logique et scientifiquement raisonné afin de déterminer une stratégie d'essai justifiant les choix et les rejets ; elle décrit dans ses principes les données et paramètres à considérer aux différentes étapes du cycle de vie du produit ainsi qu'à la réévaluation en cas de changement.

La norme 10993-1 indique également que « *tous les dangers biologiques connus doivent être pris en compte pour chaque matériau et pour le produit final, mais cela ne signifie pas que le test de tous les dangers possibles soit nécessaire ou réalisable* », sous réserve de justification dûment argumentée. Un allègement du programme d'évaluation est notamment possible voire une exonération lorsque l'historique de sécurité (non clinique et/ou clinique) est suffisant pour l'application prévue.

L'évaluation de la sécurité biologique des DM ne consiste pas simplement à réaliser les études de biocompatibilité figurant en annexe A1 (au regard de la partie du corps exposée et de la durée d'exposition) ; la méthodologie recommandée par la norme propose la séquence suivante :

1. Classification des DM fondée sur la nature et la durée de leur contact avec le corps humain ;
2. Evaluation de toutes les données existantes ;
3. Identification des manques sur l'ensemble des données disponibles ;
4. Identification des données supplémentaires nécessaires ;
5. Evaluation de la sécurité biologique du DM.

Pour simplifier, l'évaluation de la sécurité biologique d'un DM comporte trois étapes essentielles :

1. **Analyser les risques toxicologiques**, dans la destination du DM, à l'aide des données non cliniques ou cliniques obtenues notamment à partir : - des données disponibles au regard des numéros CAS, - des fiches de sécurité des fournisseurs, - des rapports d'études, - des données bibliographiques

(d'un bon niveau de preuve), - de recommandations (de grade A ou B si possible), ou de bases de données de matériovigilance, portant sur :

- Chaque composant du DM ou sur certaines combinaisons de ceux-ci, incluant l'identification de substances CMR, de perturbateurs endocriniens, de certains phtalates et, le cas échéant, les substances actives médicamenteuses ou d'origine animale ;
  - Les substances extractibles, relargables issues de la biodégradation ;
  - Les impuretés ou produits de dégradation qui pourraient naître du traitement de certains matériaux (ex : traitement de surface), du procédé de fabrication (y compris les additifs ou la génération de nanomatériaux) ou de procédés associés (micronisation, stérilisation, ...), du stockage et du vieillissement du produit fini.
2. **Déterminer quelles sont les données supplémentaires** à collecter ou quels sont les tests à réaliser pour évaluer la sécurité biologique du DM. Recueillir ces informations et/ou les résultats des tests.
  3. **Conclure sur la sécurité biologique** du DM dans un rapport de sécurité biologique<sup>2</sup> rédigé par une personne compétente en la matière.

Paracelse, fondateur de la toxicologie moderne, nous a enseigné que « *Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison* ». C'est pourquoi la sécurité biologique d'une substance est le plus souvent, évaluée par sa « marge de sécurité » établie, dans des conditions expérimentales appropriées, au regard de la destination du produit fini, sur la base de deux concepts fondamentaux :

- Le « Niveau Sans Effet Indésirable Observé » (**NSEIO ou NOAEL<sup>3</sup>**) qui se définit comme la concentration ou quantité la plus élevée d'une substance qui ne provoque pas de modification indésirable décelable de la morphologie, des capacités fonctionnelles, de la croissance, du développement ou de la durée de vie de l'organisme cible dans des conditions d'exposition définies.
- Le « Niveau le Plus Bas d'Effet Indésirable Observé » (**NPBEIO ou LOAEL<sup>4</sup>**) qui est la concentration ou quantité la plus faible d'une substance qui provoque une modification indésirable décelable de la morphologie, des capacités fonctionnelles, de la croissance, du développement ou de la durée de vie de l'organisme cible dans des conditions d'exposition définies.<sup>5</sup>

La figure suivante illustre ces deux concepts.

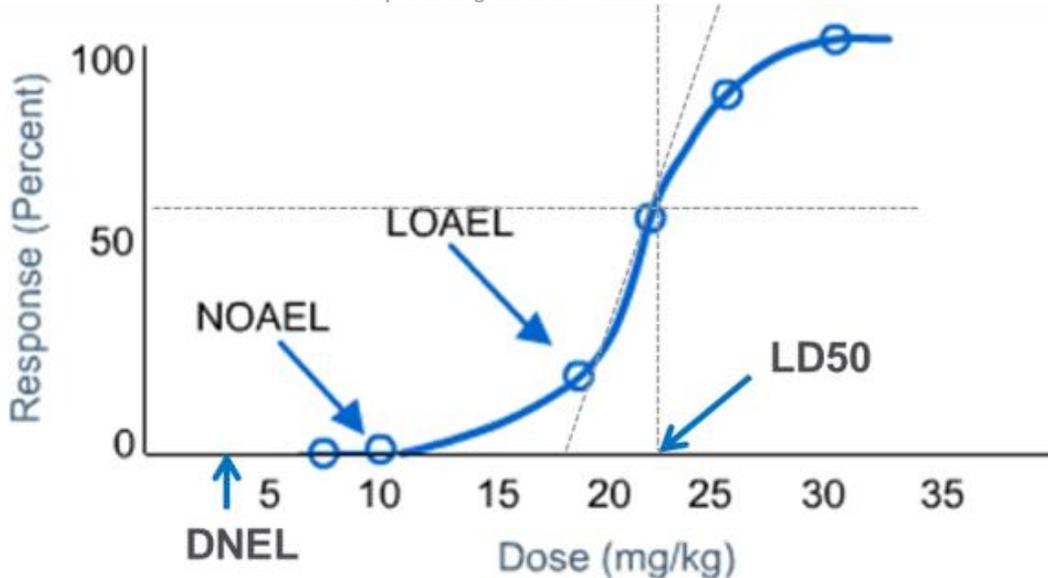
---

<sup>2</sup> Biological Report Assessment ou BRA

<sup>3</sup> No Observable Adverse Event Level

<sup>4</sup> Lowest Observed Adverse Event Level

<sup>5</sup> A ne pas confondre avec d'autres concepts utilisés en toxicologie comme la NOEL, concentration à laquelle aucun effet indésirable n'est observé ou encore la LOEL, concentration la plus basse à laquelle un effet indésirable est observé.



Dans le cas où la marge de sécurité de toutes les substances à évaluer, serait établie avec un niveau de preuve élevé dans des conditions expérimentales contrôlées (réalisées notamment selon les BPL<sup>6</sup>) et appropriées, puis serait jugée suffisante, alors l'expert rédacteur du rapport pourra éventuellement justifier d'exonérer le produit fini de tests complémentaires. Ceci peut notamment se révéler utile dans le cadre de l'interprétation de l'application des exigences énoncée aux points 12.2 de l'Annexe I et 6.2.c de l'Annexe II du RDM ainsi que celles de la fameuse (pour ne pas dire fumeuse) règle 21 de l'annexe VIII du RDM.

Pour les **substances relargables**, la norme ISO EN 10993-17 introduit la notion de limites admissibles, qui ne concerne que les dispositifs en contact avec le patient

L'évaluation du risque biologique associé à la substance relarguée (ou potentiellement relargable) se fait par :

- Collecte de données et définition de seuils de santé critiques ;
- Détermination des prises tolérables spécifiques à la voie d'entrée et à la durée d'exposition ;
- Détermination des niveaux de contact tolérables si l'irritation est un seuil approprié.

La détermination de l'exposition tolérable (ET) du patient à la substance relargable prend en compte :

- Sa masse corporelle ;
- Une correction du produit de la prise tolérable (cf. infra) et de la masse corporelle en fonction du coefficient d'utilisation (CU) du dispositif.

Si l'évaluation de la faisabilité détermine que l'exposition tolérable (ET) est envisageable à la fois sur le plan technique et économique, celle-ci devient la limite admissible. Dans le cas inverse, une modification supplémentaire de l'ET doit être réalisée afin d'établir la limite admissible.

<sup>6</sup> Bonnes Pratiques de Laboratoires ou Good Laboratory Practices (GLP)

En pratique, pour les substances non cancérogènes, cette prise tolérable, exprimée en mg/kg/jour, se calcule sur la base d'une NOEL ou NOAEL asservie de coefficients de sécurité (Coefficients de Correction = CC = CI1 x CI2 x CI3)

CI1 : Variation d'un individu à l'autre (données réelles ou coefficient arbitrairement fixé à 10) ;

CI2 : Extrapolation des données animales à l'espèce humaine : Multiple de 10

CI3 : Qualité et pertinence des données expérimentales utilisées (études court ou long terme ; NPBEIO ou NSEIO, modèle animaux pertinent ? voie et taux d'exposition, fiabilité des données et présence d'étude complémentaire), compris entre 1 et 100.

Si on obtient le résultat suivant :  $10 < CC = CI1 \times CI2 \times CI3 < 1000$ , on considère que la protection est suffisante.

Une autre méthode de calcul de l'exposition tolérable est décrite dans des guidelines relatives aux médicaments (EMA 2014, EMA 2015, ICH Q3C (R6)) comme étant l'exposition quotidienne autorisée (Permitted Daily Exposure PDE) exprimée en mg/personne de 50 kg/jour.

L'avantage de cette guideline est de préciser les valeurs des coefficients de correction, afin d'éviter des évaluations disparates.

|     |  |
|-----|--|
| PDE | $\frac{\text{NOEL}^7 \text{ ou NOAEL} \times \text{Masse corporelle}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$ |
|-----|--|

L'ajustement du poids suppose un poids corporel adulte arbitraire de 60 kg<sup>8</sup>.

- F1 = Un facteur pour expliquer l'extrapolation entre les espèces : rat 5, souris 12, chien 2, lapin 2.5, singe 3, autres animaux 10.
- F2 = Un facteur de 10 pour prendre en compte la variabilité ente individus.
- F3 = Un facteur variable pour prendre en compte les études de toxicité à court terme :
  - 1 pour les études qui durent au moins une demi-vie (1 an pour les rongeurs ou les lapins ; 7 ans pour les chats, les chiens et les signes).
  - 1 pour les études de reproduction dans lesquelles toute la période d'organogenèse est couverte.
  - 2 pour une étude de 6 mois chez les rongeurs, ou une étude de 3.5 ans chez les non-rongeurs.
  - 5 pour une étude de 3 mois chez les rongeurs, ou une étude de 2 ans chez les non-rongeurs.
  - 10 pour les études de plus courte durée.
- F4 = Un facteur pouvant être appliqué en cas de toxicité sévère, par exemple cancérogénicité non génotoxique suivants sont utilisés :
  - 1 pour la toxicité foétale associée à la toxicité maternelle.
  - 5 pour la toxicité foétale sans toxicité maternelle.

<sup>7</sup> NOEL = No Observed Effect Level

<sup>8</sup> Harmonized Standard body weight according to the "Overview of comments" 24 September 2015 EMA/CHMP / SWP/ 364535/2015.

- 5 pour un effet tératogène avec toxicité maternelle.
  - 10 pour un effet tératogène sans toxicité maternelle.
- F5 = Un facteur variable qui peut être appliqué si le niveau sans effet n'a pas été établi. Lorsqu'un seul LOEL est disponible, un facteur pouvant aller jusqu'à 10 peut être utilisé en fonction de la gravité de la toxicité.

L'exposition tolérable spécifique aux composés peut également être dérivée des valeurs recommandées publiées par des organismes internationalement reconnus tels que par exemple l'OMS<sup>9</sup>, IPCS<sup>10</sup>, Cancer Risk Assessment Program, ANSES<sup>11</sup>, EFSA<sup>12</sup>... et d'autres, utilisant les niveaux de risques de 10<sup>-5</sup>; par exemple Doses Journalières Admissibles (DJA = ADI<sup>13</sup>), Acute Reference Dose (ARfD)...

S'il s'agit d'une substance potentiellement cancérigène, d'autres questions se posent :

- Le matériau est-il une substance cancérigène génotoxique ?
- Ces tumeurs sont-elles connues chez l'Homme ?
- Les évaluations animales sont-elles extrapolables à l'Homme ?
- Les informations épidémiologiques sont-elles fiables ?

En cas de doute, il convient de réaliser un test d'évidence, s'il est positif, il convient, soit de changer la substance soit, si cela est impossible, de réduire le risque d'exposition.

Pour déterminer l'exposition tolérable (ET) due au DM, il faut prendre en compte :

- La nature de la population cible ;
- La masse corporelle ( $m_c$ ) prédominante dans la population exposée, soit traditionnellement :
  - Adulte = > 50 Kg ;
  - Nouveau-né : 3,5 Kg ;
  - Enfant : 10 Kg (3-5 ans)
- Les conditions d'utilisations ;
- L'éventuelle exposition à plusieurs DM.

Le coefficient d'utilisation (CU) est le produit du coefficient d'exposition concomitante (CEC) et du coefficient d'exposition corporelle (CEP).

$$\text{Soit, } CU = \text{CEC} \times \text{CEP},$$

Où :

- CEC représente la libération en mg d'une substance ou d'un DM, au cours, soit d'une procédure médicale, soit de la vie d'un patient ;

<sup>9</sup> Organisation Mondiale de la Santé

<sup>10</sup> Programme International d'évaluation de la Sécurité Clinique

<sup>11</sup> Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du Travail

<sup>12</sup> Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

<sup>13</sup> Admissible Daily Intake

- CEP se définit par le rapport entre le nombre de jours d'exposition et le nombre de jours d'utilisation réelle (si le nombre de jour d'utilisation du DM est variable il convient d'utiliser le cas le plus contraignant ; par défaut CEP =1)

L'exposition tolérable (ET) est le produit de la prise tolérable (PT), de la masse corporelle ( $m_c$ ) et du coefficient d'utilisation (CU).

$$\text{Soit, } ET = PT.m_c.CU$$

Où :

- ET est exprimée en mg par jour pour une personne ;
- PT est exprimée en mg par kg de masse corporelle par jour ;
- CU permet de prendre en compte l'utilisation du DM en termes de fréquence d'utilisation associée à d'autres DM dont on s'attend à ce qu'ils contiennent la même substance relargable.

D'autres méthodes d'évaluations pour les substances génotoxiques, avec ou sans seuil, peuvent être acceptables. En effet, selon l'EMA, pour les substances génotoxiques pour lesquelles il n'y a pas de seuil discernable, il est considéré que tout niveau d'exposition comporte un risque<sup>14</sup>. Cependant, le niveau prédéfini de risque acceptable pour les substances génotoxiques sous la forme du Seuil de Préoccupation Toxicologique (TTC)<sup>15</sup> est de 1.5 µg/personne/jour. Le TTC représente le niveau d'exposition aux substances génotoxiques associé à un risque de cancer théorique de 1 cancer supplémentaire chez 100 000 patients exposés sur toute la durée de la vie.

La sécurité biologique des DM s'évalue, avant mise sur le marché, à partir des données bibliographiques disponibles enrichies, le cas échéant, des résultats des études non cliniques et des essais cliniques non publiés.

Cette évaluation doit prendre en compte :

- Les propriétés physiques et chimiques ;
- La fréquence de l'utilisation ;
- Les données pharmacologiques, le cas échéant ;
- Les données toxicologiques ;
- Et, si pertinent, les données de toxicocinétique (*absorption, distribution, métabolisme, et élimination*) ;
- Mais aussi, les résultats des essais chez l'homme.

Puis, après la mise sur le marché, elle sera réévaluée périodiquement à la lumière des données recueillies portant sur le dispositif concerné ou sur des dispositifs similaires. Ces données seront

<sup>14</sup> EMA/ CHMP/ CVMP/ 169430/2012 20 November 2014

<sup>15</sup> Threshold of Toxicological Concern

collectées par le système de surveillance après commercialisation interfacé en permanence avec celui de la gestion des risques.

## ***En pratique***

En pratique, la première question à poser est la suivante : dispose-t-on de suffisamment de données, aux plans physico-chimique, non clinique et clinique, sur chaque composé entrant dans la composition du DM ou, le cas échéant, relargable, née de sa production ou de son conditionnement, sans oublier les combinaisons de ces composés susceptibles de présenter un risque biologique.

**Si oui**, on passe directement à l'analyse des risques à établir conformément à la méthodologie énoncée par la norme ISO 14971 :2019.

**Si non**, il convient d'appliquer la méthodologie énoncée à la norme 10993-1 :2018.

Ci-après, sans préjudice pour les recommandations normatives applicables, quelques conseils pratiques sur les points suivants, pour bien appliquer cette méthodologie.

### - Plan du rapport de sécurité biologique

Un exemple, tiré du guide GMED, est donné en annexe III.

### - Recherche de données bibliographiques

La méthodologie de recherche des données bibliographiques doit être rationnellement définie comme il suit :

- Définir clairement les objectifs ;
- Etablir un protocole de recherche (identification, sélection, collecte, revue des données/résultats d'études existants ;
- Prédéfinir et justifier les critères de sélection/exclusion des documents (données publiées ou non pour éviter le biais de publication et les redondances) ;
- Evaluer les documents, au regard notamment :
  - De la similitude technologique par rapport au DM à évaluer,
  - De la pertinence des conditions expérimentales (choix des espèces animales, mode d'administration, exposition : dose, durée, ...),
  - Des conditions cliniques d'utilisation du matériau ou du DM.

### - Procédures d'essais

Le choix des procédures d'essais doit tenir compte :

- Des conditions d'exposition ou de contact du DM avec l'Homme (nature, degré, durée, fréquence, ...) ;
- De la nature physique et chimique du produit fini (PF) ;
- De l'activité toxicologique des composés chimiques dans la composition du PF ;
- Du profil toxicologique connu ou non des éventuelles substances relarguées ;

- De la relation entre la surface du DM et la taille du corps qui le reçoit ;
- Des informations existantes (littérature, résultats d'essais non cliniques) ;
- De la sensibilité et sélectivité des essais réalisés ;
- De la protection des êtres humains en premier lieu ;
- Mais aussi de la protection animale.

Les essais doivent être effectués sur le produit fini, mais, lorsque dûment justifié, peuvent l'être aussi des échantillons représentatifs du produit fini ou sur des matériaux traités industriellement comme le produit fini.

- Essais chez l'animal

Il ne faut pas conduire d'essai inutile chez l'animal.

- Caractérisation chimique

La version 2018 de la norme ISO EN 10993-18 précise que la caractérisation chimique doit reposer sur un seuil toxicologique approprié pour juger de la nécessité de conduite des essais supplémentaires. Elle introduit, en conséquence, la notion d'AET ou *Analytical Evaluation Threshold* exprimé en µg/ml.

L'AET est le seuil au-dessus duquel les substances extraites peuvent présenter un risque toxicologique. (Cf. Annexe V)

La formule pour calculer l'AET est la suivante :

$$AET = \frac{DBT \text{ ou } (SCT). A/B.C}{UF}$$

A : Nombre de DM soumis à extraction

B : Volume de l'extrait (ml)

C : Exposition clinique au DM

DBT : Seuil basé sur la dose (seuil de sécurité)

UF : Facteur d'incertitude (appliqué pour tenir compte de l'incertitude analytique des méthodes pour estimer les concentrations des substances extractibles dans un extrait)

Toute quantité de substance > AET doit être considérée et l'AET doit être pertinent (LOQ < AET).<sup>16</sup>

- Substances extractibles ou relargables

Ce sont généralement des mélanges de substances, non identifiés ou partiellement identifiés, présents en quantités variables, cédés par les matériaux ou le DM à partir de la surface de contact.

---

<sup>16</sup> Pour plus de détails voir Annexe V.

Les substances extractibles doivent être extraites dans des conditions agressives, de température, d'agitation, de temps et de polarité de solvant.

Les substances relargables doivent être recherchées selon la condition d'usage du DM, puis conservées en conditions stables, en vue de leur identification, caractérisation et évaluation.

- Extraits de DM

Lorsque des extraits de DM sont préparés, il convient de tenir compte :

- Des solvants ;
- Des conditions d'extraction qui doivent être appropriées :
  - A la nature et à l'utilisation du DM,
  - À la méthode d'essai (respect de sa sensibilité, sa sélectivité) ;
- Tous les essais doivent être menés conformément aux Bonnes pratiques de laboratoire (BPL, ISO 17025) ;
- Les résultats d'essai doivent être fiables ; notamment reproductibles (intra) et répétables (inter).

- Méthodes analytiques

Pour que les résultats soient fiables et crédibles, les méthodes analytiques doivent être validées (et périodiquement revalidées) conformément aux règles de l'Art (ex : normes ICH), notamment par l'évaluation des critères suivants : - exactitude, - fidélité, - spécificité, - limite de détection (LOD), - limite de quantification (LOQ), - linéarité. Les revalidations doivent être planifiées. De même, les équipements de mesure doivent être listés, qualifiés (QD, QI, QO, QP)<sup>17</sup>, et requalifiés selon un plan.

- Toxicité des matériaux

La source d'information essentielle pour chaque substance reste le registre CAS dans lequel chaque substance de cette base de données reçoit un numéro CAS<sup>18</sup> permettant l'accès à des éléments de toxicologie issus des bases spécialisées.

Les informations transmises par les fournisseurs doivent faciliter la recherche documentaire (nom commercial générique, dénomination chimique, identification du fabricant) mais aussi renseigner sur les spécifications techniques et la composition en additifs de chaque substance d'intérêt. On peut y rajouter, le cas échéant, la référence à une monographie (ex : pharmacopée européenne) ou à un certificat d'alimentarité.

---

<sup>17</sup> QD= Qualification du design ; QI= Qualification de l'installation ; QO= Qualification opérationnelle ; QP= Qualification de performance.

<sup>18</sup> Le numéro CAS (ou CAS number ou CAS registry number en anglais) est un numéro affecté à une substance chimique, à un polymère, à une séquence biologique voire à un alliage est son numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données de Chemical Abstracts Service (CAS), une division de l'American Chemical Society (ACS).

Si des données de toxicologie adéquates sont disponibles concernant les composés extractibles et relargables et indiquent, dans l'usage concerné, une marge de sécurité suffisante, des essais supplémentaires seront à conduire *à minima* voire pas du tout (attention toutefois aux synergies).

Si la marge de sécurité est insuffisante dans le *worse case* pour une substance relargable, il convient de conduire un essai d'extraction dans des conditions simulant une exposition pour estimer le risque (pour l'acceptabilité du niveau de relargage voire la norme ISO EN 10993-17).

S'il existe un potentiel de dégradation lors d'opérations de type fabrication, stérilisation, transport, stockage voire utilisation, il convient d'identifier les produits de dégradation.

- Réévaluation des matériaux et de leur toxicité

Sauf justification contraire, les matériaux ou le dispositif médical doivent être réévalués en cas de :

- Changement dans les matériaux utilisés dans la fabrication ;
- Changement dans la composition, le procédé de fabrication, l'emballage primaire ou le procédé de stérilisation du produit ;
- Changement dans les instructions du fabricant notamment relative aux conditions de conservation et/ou de transport du DM ;
- Changement dans l'utilisation prévue du DM.
- Tout signe d'effet défavorable non décrits (fait nouveau) chez l'Homme.

- Intégration dans le processus de gestion des risques

L'intégration dans le processus de gestion des risques doit suivre la démarche suivante :

- Emploi prévu/caractéristiques du DM (chaque matériau doit être caractérisé physiquement et chimiquement ainsi que son emploi).
- Identification des dangers biologiques
  - De tous les matériaux rentrant dans la composition du DM et, le cas échéant, des additifs, impuretés, enduits, lubrifiants ... ;
  - Dangers chimiquement induits :
    - Données toxicologiques et nature de la toxicité,
    - Eventuelle relation dose-réponse,
  - Dangers non chimiquement induits (ex : structure supramoléculaire, propriétés thermodynamiques, volumiques, surfaciques, effets du vieillissement, de rayonnements, de la stérilisation ils peuvent induire des dangers chimiquement induits, ...)
- Evaluation d'exposition
  - Vitesse et mode de libération des substances relargables ;
  - Forme physique (exemple: nanoparticules) ;
  - Estimation de l'exposition du patient.
- Estimation du risque de danger
  - Selon emplois précédents des matériaux, additifs, ... ;
  - Données de l'évaluation biologique ;

- Données d'essais cliniques et d'expérience clinique ;
- Estimation du risque à partir de l'identification des dangers et de l'évaluation de l'exposition.
- Réévaluation périodique en fonction du plan de gestion des risques et à la lumière des données de suivi après commercialisation avec suivi des tendances (notamment pour les événements indésirables non graves attendus ou non).
- Réévaluation immédiate en cas de signalement d'un événement indésirable inattendu grave imputable au dispositif médical ou à son usage.

## Conclusion

L'évaluation de la sécurité biologique est un élément important de la gestion des risques des DM. Ce qui précède en illustre la complexité et indique la nécessité de respecter une grande rigueur méthodologique. Toutefois, l'évaluation de la sécurité biologique ne peut être valablement réalisée que lorsque que la qualité du DM est assurée : - qualité définie et suffisante à libération, - qualité reproductible en production, - qualité constante pendant toute la durée de vie du DM, avant usage et dans son conditionnement. Car, ne l'oublions jamais, la qualité est mère de la sécurité et de l'efficacité. L'évaluation de la sécurité biologique est, avant le marquage CE, un préalable, requis par les autorités compétentes, au passage à l'évaluation clinique. Elle doit ensuite être réévaluée, dans le cadre de la gestion des risques, à la lumière des données de post commercialisation. Elle contribue donc à l'évaluation du rapport bénéfice/risque des DM, en constituant un prérequis indispensable, mais sans pour autant se substituer, à l'évaluation des données cliniques qui en restent l'élément clé de ce rapport, avant et après la mise sur le marché des DM.

.....

# Annexes

## Annexe I

### Liste des normes de la série ISO 10993

**(Attention ! toujours prendre en compte la version en vigueur)**

- ISO EN 10993-1 : Evaluation et essais
- ISO EN 10993-2 : Exigences concernant la protection des animaux

- ISO EN 10993-3 : Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction
- ISO EN 10993-4 : Choix des essais concernant les interactions avec le sang
- ISO EN 10993-5 : Essais concernant la toxicité *in vitro*
- ISO EN 10993-6 : Essais concernant les effets locaux après implantation
- ISO EN 10993-7 : Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène
- ISO EN 10993-8 : Sélection et qualification des matériaux de référence utilisés pour les essais biologiques
- ISO EN 10993-9 : Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiel de dégradation
- ISO EN 10993-10 : Essais d'irritation et d'hypersensibilité retardée
- ISO EN 10993-11 : Essais de toxicité systémique
- ISO EN 10993-12 : Préparation des échantillons et matériaux de référence
- ISO EN 10993-13 : Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères
- ISO EN 10993-14 : Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques
- ISO EN 10993-15 : Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages
- ISO EN 10993-16 : Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables
- ISO EN 10993-17 : Etablissement des limites admissibles des substances relargables
- ISO EN 10993-18 : Caractérisation chimique des matériaux
- ISO EN 10993-19 : Caractérisation physicochimique, morphologique et topographique des matériaux [Spécification technique]
- ISO EN 10993-20 : Principes des méthodes relatives aux essais d'immuno-toxicologie des dispositifs médicaux
- ISO EN 10993-22 : Lignes directrices sur les nanomatériaux

## Annexe II

### Liste des guidelines EMA et ICH

#### (Applicables aux médicaments mais aussi aux DM si justifié)

- EMA 2014 – EMA<sup>19</sup>/ CHMP<sup>20</sup>/ CVMP<sup>21</sup>/ SWP/169430/ 2012: Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities – 20 November 2014
- EMA 2015 – EMA/CHMP/SWP/364535/2015: Harmonized Standard body weight according to the “Overview of comments” – 24 September 2015
- ICHQ3D (R6)<sup>22</sup> – EMA/CHMP/ICH/82260/2006: Guideline for residual solvents – 9 August 2019

## Annexe III

### Proposition de plan du rapport de sécurité biologique selon le guide GMED

#### (Biological Report Assessment (BRA) plan)

#### TABLE OF CONTENTS

#### TABLE OF TABLES

#### TABLE OF FIGURES

#### 1. PURPOSE

#### 2. IDENTIFICATION OF THE STANDARDS AND DOCUMENTS APPLIED FOR THE MEDICAL DEVICE RELATED TO BIOCOMPATIBILITY

#### 3. COMPOSITION, DESCRIPTION, MANUFACTURING AND USE OF THE MEDICAL DEVICE

##### ***3.1. Composition of the medical device***

- *3.1.1. General description*

##### ***3.2. Formulation of the medical device***

##### ***3.3. Description of the medical device***

##### ***3.4. Manufacturing of the medical device***

- *3.4.1. The manufacturing process*
- *3.4.2. Certificate of conformity*

---

<sup>19</sup> European Medicines Agency

<sup>20</sup> Committee for Medical Products for Human Use

<sup>21</sup> Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

<sup>22</sup> ICH guideline Q3C (R6) on impurities

- 3.4.3. *Stability*

**3.5. *Intended use of the medical device and clinical performance claimed***

- 3.5.1. *Context and intended use*
- 3.5.2. *Conditions of use*
- 3.5.3. *Lifetime, expiration date, conditions of storage*

**4. CATEGORIZATION OF THE MEDICAL DEVICE**

**4.1. *Nature of contact with the human body***

**4.2. *Duration of contact with the human body***

**4.3. *Definition of the Class of the medical device***

**5. MATERIAL CHARACTERIZATION**

**5.1- *Raw materials***

- 5.1.1. *Raw 1*
- 5.1.2 *Raw 2*

**5.2 *Primary packaging***

**6. ANALYSIS OF THE RESULTS AND LITERATURE RESEARCH METHOD**

**6.1 . *Biological risk related to ingredients***

- 6.1.1. *Ingredient 1*
- 6.1.2. *Ingredient 2*
  - 6.1.2.1. *Component 1 of ingredient 2*
  - 6.1.2.2. *Component 2 of ingredient 2*
  - .....

**6.2. *Biological risk related to Primary packaging***

**6.3. *Conclusion of the analysis of the results***

**7. BIOLOGICAL TESTING PROGRAM**

**7.1. *Biocompatibility testing***

**7.2. *Clinical testing (when necessary)***

**8. GLOBAL ANALYSIS OF THE RESULTS**

**9. RISK MANAGEMENT**

**10. POST-MARKETING DATA**

## 11. RE-EVALUATION OF THE BIOCOMPATIBILITY FILE

## 12. REFERENCES

### 12.1 *Guidances*

### 12.2 *Bibliography*

### 12.3 *Experimental studies*

## 13. ANNEXES

### ANNEX 1 : Experts CV

.....

## Annexe IV

### Principales bases de données bibliographiques

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

<https://toxnet.nlm.nih.gov/>

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>

<http://inchem.org/>

<https://echa.europa.eu/fr/advanced-search-for-chemicals><sup>23</sup>

<https://www.epa.gov/chemical-research>

Et bien sûr :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

## Annexe V

### Précisions sur l'AET

Les méthodes décrites dans la norme ISO 10993-18 ne sont pas obligatoires, si au regard de la connaissance de l'état de l'art et de la documentation fournisseurs certains composés peuvent être exclus du profil des extractibles. Néanmoins, toute stratégie analytique déployée doit être justifiée.

En outre chaque méthode utilisée doit être validée en termes de spécificité, de limite de détection et de quantification, de précision, d'exactitude, de linéarité et de stabilité, pour que les extractibles obtenus après criblage des solutions d'extraction, puissent être identifiés et dosés. L'objectif final d'une telle stratégie analytique est de pouvoir considérer l'impact toxicologique de chaque composé

---

<sup>23</sup> Il est nécessaire d'avoir une autorisation du propriétaire/déposant pour pouvoir utiliser les données

identifié comme pouvant être potentiellement relargué dans des conditions d'usage. Cependant, cette identification n'est pas toujours aisée et par voie de conséquence, l'évaluation des risques toxicologiques comme le décrit le norme ISO 10993-17 ne peut être effectuée. Ainsi la notion de seuil d'évaluation analytique (AET) a été introduite dans la norme ISO 10993-18 nouvelle version.

Cette démarche consiste à établir un seuil de concentration analytique pour les extractibles et les relargables. Ainsi, seront considérés comme potentiellement toxique et par conséquent entrant dans l'évaluation des risques biologiques, tous les analytes détectés sur le profil des extractibles et dont la concentration est supérieure à l'AET, à *contrario*, les autres composés de concentration inférieure à l'AET ne seront pas considérés dans cette évaluation (figure 1). Toutefois, ce seuil (AET) n'est applicable qu'aux composés organiques.

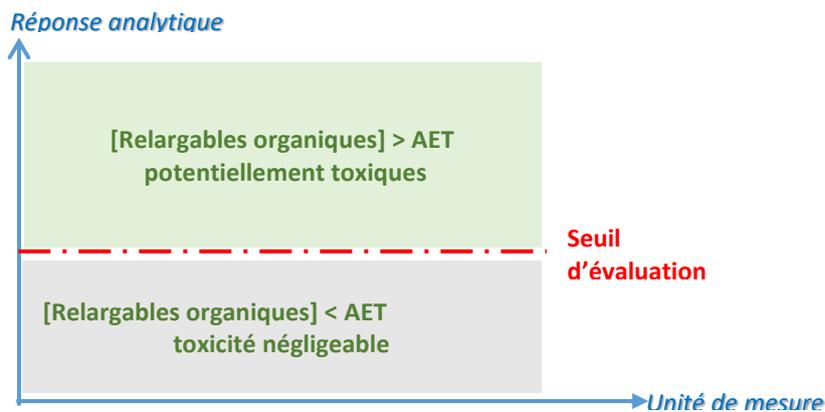


Figure 1 : Représentation graphique de l'AET au regard des relargables

La détermination de l'AET implique deux conditions relatives aux méthodes utilisées. Ainsi, l'AET doit être supérieur ou égal à la limite de détection de la méthode (LOD), cela indiquera sa capacité à détecter les relargables pertinents. Cette LOD peut être déterminée au moyen d'étalon internes dont les caractéristiques physico-chimiques se rapprocheraient au mieux des composés criblés. En outre si la méthode est appliquée à des fins de quantification l'AET doit également être supérieur ou égal à la limite de quantification (LOQ).

Ainsi, l'AET peut être calculé en incluant comme données d'entrée : la fréquence et la durée d'usage du DM, les conditions d'extraction aboutissant au profil d'extractibles et l'incertitude relative à la méthode analytique.

$$AET = \frac{DBT \times A/BC}{UF}$$

A = Nombre de DM soumis à l'extraction générant ainsi le profil d'extractible

B = Volume de l'extrait (ml)

C = Exposition clinique au DM = le nombre de DM auquel l'utilisateur est exposé en 1 jour selon la pratique clinique revendiquée

DBT = Dose Based Threshold = seuil basé sur la dose ( $\mu\text{g}/\text{j}$ ) [Exemple le TTC]. Ce choix doit étayer l'évaluation des risques

UF = Coefficient d'incertitude analytique découlant de la variabilité de l'exactitude.

Le degré d'incertitude dépend de la méthode de quantification appliquée. Ainsi :

- Si le dosage est réalisé au moyen d'un étalon interne, la réponse des extractibles est normalisée avec comme hypothèse que l'ensemble des analytes ont une réponse similaire au composé choisi, dans ce cas le degré d'incertitude UF est élevé.
- Si le dosage est réalisé au moyen d'un étalon externe authentique, dans ce cas l'estimation de la concentration des analytes est suffisamment exacte et de ce fait, le degré d'incertitude UF est faible.

Par ailleurs, entre ces deux estimations extrêmes, d'autres stratégies de dosage pourraient conduire à des estimations intermédiaires, comme par exemple, l'application des facteurs de réponse relatifs, extractible versus étalon interne.

Actuellement, aucune préconisation n'est faite pour une valeur spécifique de ce coefficient UF. Il est, toutefois recommandé d'appliquer une approche statistique pour établir et justifier le choix d'une valeur pour ce coefficient.

Ainsi, l'utilisation de ce seuil (AET) permet de justifier le choix d'une évaluation biologique ou non sur chaque extractible ou relargable déterminé dans un échantillon.

.....