



Direction des produits thérapeutiques
Bureau des matériels médicaux
2934, ch. Baseline
Indice de l'adresse : 3403A
Ottawa, Ontario K1A 0K9

Le 12 juillet 2004

Destinataires: Groupes intéressés par les instruments médicaux

Objet: Lignes directrices sur la réglementation des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés

Le *Règlement sur les instruments médicaux* énonce les exigences applicables à la vente et à l'importation des instruments médicaux ainsi qu'à la publicité concernant ces produits. Ce règlement vise à garantir que les instruments médicaux distribués au Canada sont sûrs et efficaces et répondent aux normes de qualité.

Le document ci-joint, intitulé *Lignes directrices sur la réglementation des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés* énonce les exigences réglementaires en matière de sécurité applicables aux instruments médicaux de classe IV qui sont fabriqués à partir de tissus animaux ou qui contiennent de tels tissus, conformément aux dispositions de l'alinéa 32 (4) j) du *Règlement sur les instruments médicaux*. Ce document a d'abord été diffusé afin que les groupes intéressés puissent formuler leurs commentaires entre le 13 juillet 2001 et le 1^{er} septembre 2001. Les lignes directrices ont fait l'objet de révisions découlant des commentaires reçus. Les principaux changements apportés sont les suivants :

- une indication selon laquelle les matériaux d'origine ovine ou caprine présent dans les instruments médicaux doivent provenir d'un pays exempt de la tremblante;
- l'inclusion d'une Annexe A énonçant toutes les exigences applicables aux instruments médicaux nouveaux ou modifiés.

Les commentaires au sujet de lignes directrices devraient être envoyés à:

Division de l'évaluation des matériels, Bureau des matériels médicaux
2934, ch. Baseline, Indice de l'adresse : 3403A
Ottawa, Ontario K1A 0K9
Téléphone : (613) 954-0376
Fax : (613) 946-8798
Courriel : dem_gestionnaire@hc-sc.gc.ca

Merci de vos commentaires.
original signé par
Robert G. Peterson, MD, PhD, MPH
Director General



Santé Health
Canada Canada

LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

Lignes directrices sur la réglementation des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date mis en vigueur	2004/07/12
---------------------	------------

Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada

<p>Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments; • et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	---

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2013

also available in English under the following Title: Guidance Document on the Regulation of Medical Devices Manufactured from or Incorporating Viable or Non-Viable Animal Tissue or their Derivative(s)

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas de force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Ce document devrait être lu en parallèle avec la présente lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables de Santé Canada.

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION.....	1
1.1	Objet.....	1
1.2	Définitions.....	1
1.3	Contexte	2
1.4	Portée.....	2
2	EXIGENCES SUPPLÉMENTAIRES POUR MATÉRIAUX PRÉLEVÉS CHEZ D'AUTRES ESPÈCES.....	3
2.1	Généralités.....	3
2.2	Matériaux provenant de ruminants.....	4
2.2.1	Sources bovines	4
2.2.2	Sources ovines et caprines	4
2.2.3	Autres espèces.....	5
2.3	Sources porcines.....	5
2.4	Matériaux exprimés par des cellules	5
3	CONSIDÉRATIONS FUTURES	6
4	RÉFÉRENCES.....	6
	Annexe A Exigences relatives à la sûreté biologique applicables aux instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés.....	8

1 INTRODUCTION

1.1 Objet

L'objet des présentes lignes directrices est d'indiquer de quelle manière devraient être interprétés la *Loi sur les aliments et drogues* et le *Règlement sur les instruments médicaux* dans le cas des instruments médicaux de classe IV fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés. Ce document décrit les critères minimum qui doivent être satisfaits pour établir la sûreté biologique de ces instruments en ce qui concerne le matériel animal non humain utilisé dans leur fabrication.

1.2 Définitions

XÉNOGREFFE - Cellules, tissus et organes vivants utilisés dans les xénotransplantations.

PRÉLÈVEMENT CHEZ UNE AUTRE ESPÈCE - Matériau obtenu d'une espèce animale autre que l'homme.

XÉNOTRANSPLANTATION - Utilisation de cellules, tissus ou organes vivants provenant d'une source animale non humaine à des fins de transplantation ou d'implantation chez l'homme ou de mise en contact *ex vivo* avec des liquides organiques, cellules, tissus ou organes humains subséquentement attribués par transplantation, par perfusion ou par implantation à un receveur humain. Sont exclus de cette catégorie les cellules, les tissus et les organes vivants provenant d'une source animale non humaine qui, ayant subi une modification, une manipulation ou une combinaison avec d'autres composants, sont visés par la définition des instruments médicaux.

INSTRUMENT MÉDICAL - Tout article, instrument, appareil ou dispositif, y compris tout composant, partie ou accessoire de ceux-ci, fabriqué ou vendu pour servir, ou présenté comme pouvant servir:

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un trouble, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou l'animal;
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification d'une fonction organique ou de la structure corporelle de l'être humain ou de l'animal;
- c) au diagnostic de la gestation chez l'être humain ou l'animal; ou
- d) aux soins de l'être humain ou de l'animal pendant la gestation, à l'accouchement et après la naissance de la progéniture, y compris les soins donnés à cette dernière.

Sont visés par la présente définition les moyens anticonceptionnels, tandis que les drogues (médicaments) en sont exclues.

DÉRIVÉS - Matériaux obtenus à partir d'un tissu animal par un procédé de fabrication.

1.3 Contexte

Les instruments médicaux comportant des tissus d'origine animale présentent un risque particulier, tant pour les patients que pour les soignants, en raison du risque de transmission de pathogènes des animaux à l'homme. Pour s'assurer qu'une telle éventualité ne se produise pas, il faut adopter des mesures de contrôle pour encadrer le choix de la source, la sélection, le prélèvement, le traitement et l'utilisation de tels matériaux.

On se préoccupe de tous les agents infectieux, mais tout particulièrement des prions, des protéines anormales que l'on tient généralement pour responsables de la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), par exemple la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et le kuru chez l'homme, la tremblante chez la chèvre et le mouton, l'encéphalopathie des cervidés chez le cerf et le wapiti et l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). On sait que la plupart des procédés classiques de neutralisation des agents infectieux standards ne permettent pas d'inactiver complètement les prions; par conséquent, on recommande d'utiliser à cette fin un traitement chimique agressif, par exemple à l'hydroxyde de sodium 2 N pendant une heure¹. La gravité de ces maladies est encore accentuée par le fait que l'on ne dispose actuellement d'aucun test de dépistage *in vivo* chez l'animal ou chez l'humain, d'aucun traitement homologué et d'aucun vaccin¹.

Une poussée d'ESB s'est déclarée au Royaume-Uni en 1986 et s'est depuis propagée à de nombreux pays européens. On pense aujourd'hui, sur la foi de preuves scientifiques probantes, que la vMCJ, la variante humaine de l'ESB qui a été observée pour la première fois au Royaume-Uni en 1996, est véhiculée par l'agent de l'ESB, et que la maladie se contracte principalement par la consommation de produits carnés provenant d'animaux infectés par l'ESB¹. Les espèces ruminantes constituent l'unique voie de transmission de l'ESB à l'humain¹. S'il n'existe aucune preuve de la transmission de l'ESB à l'humain par le biais d'instruments médicaux, il importe de tout mettre en oeuvre pour prévenir la propagation de l'agent de l'ESB par cette voie, en réduisant au minimum les risques d'exposition à ces agents dans la fabrication et l'utilisation des instruments médicaux.

1.4 Portée

Les présentes lignes directrices s'appliquent à tous les instruments médicaux qui sont fabriqués à partir de tissus animaux ou de leurs dérivés ou qui contiennent de tels tissus ou dérivés. Les exigences énoncées dans le présent document s'appliquent aux demandes d'homologation des

nouveaux instruments et aux demandes d'essai expérimental. Sont visés les tissus ou leurs dérivés provenant de toutes les espèces animales, à l'exclusion de l'humain [par exemple (p. ex.) espèces bovine, ovine, porcine, aviaire, poissons, insectes, etc.]. Comme l'indique la définition dans le *Règlement sur les instruments médicaux*, tout instrument destiné à être utilisé en relation avec un animal n'est pas un instrument médical. Les présentes lignes directrices sont applicables aux instruments médicaux contenant des matériaux d'origine animale qui ont été traités, ont été combinés avec des composants non tissulaires ou risquent d'avoir un effet systémique sur l'organisme. Ces matériaux sont notamment la cire, le corail, le collagène, la gélatine, la soie, l'acide hyaluronique et les matériaux dérivés de lignées cellulaires animales.

Les instruments diagnostiques *in vitro* ne sont pas visés par les présentes lignes directrices. Sont également exclus, par le biais de la règle 14(2) du *Règlement sur les instruments médicaux*, les instruments destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte. Sont également exclus les instruments fabriqués à partir de tissus humains ou de leurs dérivés. Ces lignes directrices ne s'appliquent pas aux xénogreffes, mais les cellules, les tissus et les organes vivants d'origine animale qui ont été modifiés, manipulés ou combinés avec d'autres composants et relèvent de la définition d'un instrument médical sont inclus.

Les instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux ou humains viables ou non viables ou de leurs dérivés, ou contenant de tels tissus ou dérivés, sont considérés comme des instruments de classe IV, conformément à la règle 14 des règles de classification des instruments médicaux de l'annexe 1 du *Règlement sur les instruments médicaux*. À ce titre, ils doivent satisfaire aux exigences des instruments médicaux de classe IV énoncées dans le *Règlement sur les instruments médicaux* et dans le document d'orientation GD008/Rev00-MDB *Préparation d'un document d'examen précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV*. L'alinéa 32(4)j) du *Règlement sur les instruments médicaux* impose, dans le cas des instruments de la classe IV, la présentation de renseignements détaillés établissant que les mesures prises à l'égard des risques associés aux agents transmissibles sont adéquates. Le présent document décrit les exigences additionnelles de sûreté sur lesquelles se fondera la Direction des produits thérapeutiques pour déterminer la conformité avec cette disposition des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux ou humains viables ou non viables ou de leurs dérivés, ou contenant de tels tissus ou dérivés.

2 EXIGENCES SUPPLÉMENTAIRES POUR MATÉRIAUX PRÉLEVÉS CHEZ D'AUTRES ESPÈCES

2.1 Généralités

Tous les matériaux d'un instrument qui sont dérivés d'une source animale quelconque doivent être identifiés selon le type de tissu, les espèces animales et le pays d'origine/de résidence. Voici quelques exemples de matériaux : valvules cardiaques porcines, lentilles cornéennes en collagène

porcin, vaisseaux sanguins porcins utilisés pour des greffes vasculaires, collagène porcin utilisé dans des pansements et acide hyaluronique provenant de crêtes de coq et utilisé dans des liquides visco-élastiques. Sont également visés les instruments exposés à des matériaux d'origine animale durant leur fabrication (p. ex. la trypsine porcine utilisée dans la production de peau artificielle).

Une analyse des risques doit être produite pour permettre l'évaluation des risques associés au matériau animal contenu dans l'instrument, qui doit comprendre la détermination des risques, leur estimation et l'évaluation de leur acceptabilité. Pour plus de détails, on peut consulter les normes ISO 14971² et EN 12442 (Parties 1, 2 et 3)³. On trouvera à l'Annexe A la liste des données qui doivent être produites dans le cas de la présentation d'une nouvelle demande d'homologation d'un instrument médical et d'une modification résultant d'un changement dans la source géographique ou dans la source animale du matériau ou des abattoirs utilisés, lesquelles sont toutes des modifications importantes. Pour prendre connaissance des principes d'une modification importante apportée à un instrument médical, on peut consulter le document intitulé *Directive sur l'interprétation d'une modification importante d'un instrument médical*. Ce document est disponible sur le site Web de la Direction des produits thérapeutiques.

2.2 Matériaux provenant de ruminants

2.2.1 Sources bovines

Tous les matériaux d'un instrument provenant d'une source bovine doivent être identifiés, p. ex. les péricardes bovins pour les valvules cardiaques, les viscères bovins dans les sutures résorbables, les os bovins pour les implants dentaires et le collagène bovin dans les implants lacrymaux. Sont également visés les instruments exposés à des matériaux d'origine bovine durant leur fabrication (p. ex. les cellules humaines ou animales cultivées dans des milieux contenant du sérum embryonnaire de veau, les cellules de cultures tissulaires mises en présence de trypsine bovine).

Le risque d'infectiosité lié à l'ESB est contrôlé par le choix de la source. Tous les matériaux d'origine bovine doivent provenir d'un pays considéré par le Canada comme exempt de l'ESB selon les critères établis par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA)³. Pour vérifier le statut d'un pays sur le plan de l'ESB, on doit consulter l'annexe A de la Politique canadienne d'importation relative à l'ESB de l'Agence canadienne d'inspection des aliments³.

2.2.2 Sources ovines et caprines

Les instruments dérivés de matériaux ovins (mouton) ou caprins (chèvre) doivent actuellement provenir des pays considérés par l'ACIA comme exempts de l'ESB, car il a été démontré que le

mouton et la chèvre pouvaient de manière expérimentale être infectés par l'agent de l'ESB¹. En outre, ces matériaux doivent provenir d'un pays exempt de la tremblante.

2.2.3 Autres espèces

Si les tissus d'autres espèces de ruminants, ou des dérivés de ces tissus sont utilisés dans la fabrication d'instruments médicaux, tout risque éventuel doit être mentionné dans l'évaluation des risques. On doit fournir les documents établissant que les aliments destinés aux animaux qui sont constitués, totalement ou en partie, de protéines provenant d'un mammifère appartenant à l'espèce porcine ou à l'espèce équine (à l'exclusion du lait, du sang, de la gélatine, de la graisse animale fondue ou de ses produits) ne sont pas administrés à des ruminants^{4,5}.

2.3 Sources porcines

Lorsque des matériaux porcins sont utilisés pour produire des instruments médicaux, les produits obtenus doivent être validés en regard de l'élimination ou de l'inactivation de tous agents xénozootiques potentiels associés au porc, notamment ceux réputés pour infecter les cellules humaines *in vivo* ou *in vitro*. Cette validation doit être constituée d'études d'inactivation ou d'élimination ou d'autres preuves scientifiques valides, ainsi que de rapports scientifiques fournis à l'appui de méthodes de traitement particulières.

2.4 Matériaux exprimés par des cellules

Dans le cas des instruments médicaux dérivés de matériaux exprimés par des cellules ou contenant de tels matériaux, il faut fournir de l'information confirmant que la lignée cellulaire a été entièrement caractérisée et testée pour garantir l'absence de virus indésirables susceptibles d'être infectieux ou pathogènes pour l'homme.

Il est reconnu que certaines lignées cellulaires utilisées pour la fabrication de produits, notamment les lignées de rongeurs, contiennent des rétrovirus endogènes, des particules rétrovirales ou des particules semblables à des rétrovirus. Il faut, dans de tels cas, démontrer que le procédé de fabrication permet d'éliminer ou d'inactiver ces rétrovirus. Les lignes directrices de l'International Conference on Harmonisation (ICH) sur les produits de la biotechnologie⁶ adoptées par la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada doivent servir de guide sur la façon d'effectuer cette validation virale.

Les propriétés virocides des étapes du traitement doivent être validées. Il s'agit notamment de procéder à une recherche approfondie de toute contamination virale endogène et non endogène, sur la banque cellulaire maîtresse. Toute banque de cellules utilisée comme substrat cellulaire de départ pour la fabrication d'un produit thérapeutique doit être soumise à des tests de détection

des virus adventices, soit par des méthodes directes, soit par l'analyse à la limite de l'âge cellulaire *in vitro*, à partir de la banque cellulaire active.

La caractérisation complète du ou des agents exprimés et du porteur doit être effectuée, incluant notamment les renseignements suivants :

- 1) la caractérisation physique, chimique et biochimique complète des peptides/protéines, y compris la cartographie des peptides/protéines exprimés et du porteur le cas échéant par SDS-PAGE, chromatographie par échange cationique, électrophorèse bidimensionnelle sur gel et chromatographie liquide haute performance;
- 2) les résultats des bioessais *in vivo* et *in vitro* évaluant l'activité de l'instrument;
- 3) les résultats des études sur la pharmacocinétique, la biodistribution et les effets systémiques de l'agent exprimé;
- 4) les données complètes sur la stérilisation et la stabilité.

3 CONSIDÉRATIONS FUTURES

Le Canada est déterminé à suivre les progrès scientifiques validés dans les domaines associés à la sûreté biologique des matériaux d'origine animale. Les questions entourant la sûreté biologique ont une dimension internationale et sont tributaires de nombreux facteurs. Le statut des pays quant à l'ESB n'est pas statique et est déterminé par l'ACIA⁵. Les présentes lignes directrices reflète l'état actuel des connaissances et se fonde sur la reconnaissance du fait que le taux d'incidence des agents infectieux n'est pas synonyme de risque.

4 RÉFÉRENCES

- 1) Équipe scientifique de Santé Canada sur les EST, tableau des hypothèses sur les EST, septembre 2001.
- 2) ISO 14971:2000(E), Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux. 1^{re} édition 2000-12-15.
- 3) EN 12442-1:2000 Tissus animaux et leurs dérivés utilisés dans la fabrication des dispositifs médicaux - Partie I : analyse et gestion des risques.
EN 12442-2:2000 Tissus animaux et leurs dérivés utilisés dans la fabrication des dispositifs médicaux - Partie 2 : contrôles de l'origine, de la collecte et du traitement.

EN 12442-3:2000 Tissus animaux et leurs dérivés utilisés dans la fabrication des dispositifs médicaux - Partie 3 : validation de l'élimination et/ou de l'inactivation des virus et autres agents transmissibles.

- 4) Règlement sur la santé des animaux (C.R.C., chapitre 296) Loi sur la santé des animaux, partie XIV, articles 162 à 170.
- 5) Politique canadienne d'importation relative à l'ESB. Agence canadienne d'inspection des aliments, Division de la santé des animaux. Révisée le 2 mars 2001.
- 6) Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain ICH/Directives du Programme des produits thérapeutiques, Évaluation de la sécurité virologique des produits issus de la biotechnologie et dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale, ICH, Thème Q5A. 5 janvier 2001.

À la date de diffusion de cette politique, l'existence des projets suivants est reconnue:
Projet de norme canadienne sur la xénotransplantation. Ébauche n° 14. Juillet 1999.

Annexe A

Exigences relatives à la sûreté biologique applicables aux instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés

A) Exigences applicables à un nouvel instrument

1. Type de tissu
 2. Espèce animale
 3. Attestation du pays d'origine/de résidence de l'animal
 4. Nom et adresse du fournisseur de chaque matériau animal
 5. Certificat d'inspection vétérinaire
 6. Certificat d'inspection de l'abattoir
 7. Certificat attestant du fait que l'animal était propre à l'alimentation humaine
 8. Évaluation des risques, y compris :
 - Détails sur la collecte, la manutention, la conservation et le transport des matériaux
 - Preuves attestant l'existence d'un système de traçabilité des animaux et des tissus
 - Processus et procédures de contrôle de la qualité mis en oeuvre pour prévenir la contamination par des agents infectieux/transmissibles éventuels, notamment les EST, et procédures de désinfection/décontamination en cas de contamination
 - Détails sur les méthodes employées pour inactiver ou éliminer les agents infectieux/transmissibles* et démonstration de l'absence d'agents infectieux tels que bactéries, champignons, mycoplasmes, virus, y compris les études de validation virale (dans certains cas exceptionnels, on pourra accepter comme seules preuves d'inactivation/élimination des études publiées, mais le fabricant devra produire une justification ainsi qu'un exemplaire de tous les rapports publiés qui sont cités). On doit accorder une attention particulière aux agents infectieux/transmissibles dont on sait qu'ils ont la capacité d'infecter l'animal source.
 - Évaluation de tout autre danger pertinent, par exemple ceux associés la réponse locale de l'hôte au matériau animal, y compris les réponses pyrogénétique, immunologique ou toxicologique.
- * Pour l'instant, les études de validation pour l'inactivation/élimination des EST ne sont pas exigées car leur interprétation est difficile. Toutefois, si l'on allègue

l'inactivation/élimination des agents responsables des EST, il faut produire des données détaillées sur ces études.

B) Exigences applicables à la modification d'une source géographique ou d'une source animale du matériau

1. Certificat d'inspection de l'abattoir (en cas de recours à un nouvel abattoir)
2. Validation de l'absence d'effet du nouveau matériau sur le rendement de l'instrument

C) Changement d'abattoir

1. Certificat d'inspection de l'abattoir
2. Certificat d'inspection vétérinaire