



LIGNE DIRECTRICE

Préparation de demandes d'homologation et de modification d'homologation de matériels médicaux pour les produits de remplissage cutané

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'adoption	2016/11/24
Date d'entrée en vigueur	2017/01/16

<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: center;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments consiste à gérer, suivant une approche intégrée, les risques et les avantages des produits de santé et des 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 à 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 2017

Also available in English under the following title: Guidance Document: Preparation of Premarket Medical Device Licence and Licence Amendment Applications for Dermal Fillers

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé en ce qui concerne la **façon** de se conformer aux politiques ainsi qu'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 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. Les autres approches adoptées doivent être préalablement examinées en consultation avec le secteur de programme concerné afin de s'assurer qu'elles rencontrent les exigences des lois et des règlements applicables.

Dans la foulée de ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou des documents supplémentaires, ou de déterminer des conditions qui ne sont pas explicitement décrites dans le présent document, afin de permettre une évaluation adéquate de l'innocuité, l'efficacité et la qualité d'un produit thérapeutique. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à clairement ses décisions.

Le présent document doit être lu conjointement avec l'avis qui l'accompagne et les articles pertinents d'autres lignes directrices applicables.

TABLE DES MATIÈRES

1.0	INTRODUCTION	1
1.1	Objectifs de la politique	1
1.2	Énoncés de politique	1
1.3	Portée et application.....	1
1.4	Contexte	2
1.5	Définitions.....	2
2.0	CONSEILS SUR LA MISE EN ŒUVRE.....	3
2.1	Information applicable aux demandes d'homologation de matériels médicaux des classes III et IV	3
2.1.1	Description du matériel.....	3
2.1.2	Modifications de l'homologation.....	3
2.1.3	Philosophie de conception	4
2.1.4	Historique de commercialisation	4
2.2	Exigences relatives à la sécurité et à l'efficacité	4
2.2.1	Caractéristiques techniques du matériel.....	4
2.2.2	Liste des normes	5
2.2.3	Études précliniques	5
2.2.4	Études cliniques	9
2.2.5	Études de validation du procédé	11
2.2.6	Données de littérature et bibliographie	13
2.3	Exigences en matière d'étiquetage.....	13
2.3.1	Indications thérapeutiques	14
2.3.2	Contre-indications.....	14
2.3.3	Avertissements et précautions.....	14
2.3.4	Liste des effets indésirables, limites et complications	15
2.4	Exigences supplémentaires pour les produits de remplissage cutané de classe IV	15

1.0 INTRODUCTION

La présente ligne directrice vise à aider les fabricants et les représentants des organismes de réglementation à préparer des demandes d'homologation de matériels médicaux relatives aux produits de remplissage cutané.

Tous les matériels médicaux de classe III et IV, y compris les produits de remplissage cutané, doivent faire l'objet d'un examen des données soumises en appui de leur innocuité et efficacité avant la délivrance d'une homologation. La présente ligne directrice renferme des précisions sur le contenu scientifique et clinique qu'il faut soumettre à l'appui des demandes d'homologation pour les produits de remplissage cutané.

Le contenu décrit dans la présente ligne directrice doit être soumis pour examen, de même que les données générales énumérées aux alinéas 32(1)a) à e) du *Règlement sur les instruments médicaux* (le Règlement).

1.1 Objectifs de la politique

Faciliter la présentation à Santé Canada du contenu scientifique et clinique à inclure dans les demandes d'homologation pour les produits de remplissage cutané en vertu des articles 32 et 34 du *Règlement sur les instruments médicaux*.

1.2 Énoncés de politique

Les produits de remplissage cutané qui ne contiennent pas de tissus animaux ou humains, ou leurs dérivés, sont classés comme matériels médicaux de classe III.

Les produits de remplissage cutané qui sont fabriqués à partir de tissus animaux ou humains ou de leurs dérivés, ou qui en contiennent, sont classés comme matériels médicaux de classe IV.

1.3 Portée et application

Le présent document traite des renseignements relatifs aux produits de remplissage cutané.

Les données et l'information requises mentionnées dans les articles 2.1, 2.2, 2.3 du présent document s'appliquent aux demandes d'homologation des produits de remplissage cutané de classe III et IV, tandis que l'information contenue dans l'article 2.4 s'applique uniquement aux demandes d'homologation des produits de remplissage cutané de classe IV.

La présente ligne directrice devrait être lue en conjonction avec le document de Santé Canada intitulé « *Comment remplir une nouvelle demande d'homologation pour un instrument médical* ».

Les produits d'origine autologue utilisés pour le remplissage des rides et les médicaments biologiques (par exemple [p. ex.] toxine botulique) ne sont pas visés par le présent document.

1.4 Contexte

Une copie du Règlement est disponible sur le site Web du ministère de la Justice du Canada, à l'adresse suivante : <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/regulations/SOR-98-282/index.html>.

Les lignes directrices énumérées ci-dessous fournissent de l'information générale relative aux demandes d'homologation de matériels médicaux et sont disponibles sur le site Web de Santé Canada, à l'adresse suivante : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/index-fra.php>.

- *La reconnaissance et l'utilisation des normes en vertu du Règlement sur les instruments médicaux*
- *Ligne directrice - Comment remplir une nouvelle demande d'homologation pour un instrument médical*
- *Directive concernant l'interprétation des articles 28 à 31 : type de demande d'homologation*
- *Ligne Directrice : Directive concernant l'étiquetage des instruments médicaux, à l'exception des instruments diagnostiques in vitro - Annexes relatives à l'étiquetage des lentilles cornéennes souples, des lentilles cornéennes à but esthétique et des tampons hygiéniques*
- *Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV - V.2*
- *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*

1.5 Définitions

Comparateur : Aux fins de la présente ligne directrice, un comparateur s'entend d'un produit de remplissage cutané homologué au Canada et utilisé comme produit de référence lors d'études précliniques ou cliniques.

Matériel prédictat : Aux fins de la présente ligne directrice, un matériel prédictat s'entend d'une version antérieure du matériel visé fabriqué par le même fabricant et qui est homologué au Canada.

Matériel visé : Aux fins de la présente ligne directrice, le matériel visé s'entend du produit de remplissage cutané pour lequel la demande d'homologation de matériel médical est présentée.

2.0 CONSEILS SUR LA MISE EN ŒUVRE

2.1 Information applicable aux demandes d'homologation de matériels médicaux des classes III et IV

2.1.1 Description du matériel

Une description générale du produit de remplissage cutané devrait être fournie, y compris son apparence et son utilisation prévue, sa composition détaillée, une description de ses composantes, éléments et accessoires et les matériaux utilisés dans sa fabrication, ainsi qu'une précision de son origine (p. ex. animale, humaine, synthétique, bactérienne).

Les renseignements suivants devraient aussi être fournis, lorsque cela est applicable :

- caractéristiques techniques des éléments qui constituent le matériel (p. ex. poids moléculaire);
- concentration finale de chaque élément constituant du produit fini;
- tous les additifs et agents de réticulation, y compris le pourcentage et le degré de réticulation;
- si le matériel contient des particules, la gamme de la taille des particules ainsi que leur distribution de taille.

Aussi, l'information concernant la seringue et l'aiguille ou la canule, y compris le nom du fournisseur, la composition du matériau, le volume de la seringue, la longueur et le calibre de l'aiguille ou de la canule, devrait être incluse dans la demande. Une photographie ou un dessin du produit et de tous ses constituants fonctionnels, clairement identifiés, peuvent être fournis. De plus, une description des matériaux d'emballage du produit et leur configuration devrait être fournie, particulièrement ceux de la barrière stérile.

2.1.2 Modifications de l'homologation

Si la demande concerne une modification d'un matériel médical homologué en vertu de l'article 34 du *Règlement*, une description des modifications (p. ex. changements de la composition, caractéristiques techniques des matériaux, procédé de fabrication ou indications d'emploi) devrait être présentée comparativement au matériel prédictat. Un tableau comparatif des caractéristiques techniques clés entre le matériel visé et le matériel prédictat devrait être fourni dans la demande.

2.1.3 Philosophie de conception

Une section sur la philosophie de conception qui présente de l'information sur les caractéristiques du matériel, son concept théorique et son mode de fonctionnement devrait être incluse dans la demande. Lorsque le fabricant décide de présenter, comme évidence supplémentaire de l'innocuité et l'efficacité du dispositif nouveau ou modifié, une comparaison à un produit de remplissage cutané préalablement homologué de composition semblable, il devrait fournir une liste détaillée des similitudes et des différences (de préférence sous forme de tableau) entre le produit faisant l'objet de la demande et le comparateur.

2.1.4 Historique de commercialisation

L'historique de commercialisation du produit faisant l'objet de la demande devrait inclure de l'information sur le nombre total d'unités distribuées mondialement, une liste des pays ou des régions géographiques où le produit a été vendu et le détail d'unités vendues dans chaque pays ou chaque région. Un résumé des problèmes et plaintes signalés concernant le produit, ainsi que des renseignements sur tout rappel et les mesures prises afin de résoudre les problèmes, est requis. L'information sur le statut réglementaire du matériel dans d'autres pays devrait aussi figurer dans cette section, le cas échéant. Lorsque l'on compare le produit qui fait l'objet de la demande d'homologation à un prédicat de composition semblable et homologué par Santé Canada, l'historique de commercialisation de ce dernier devrait être soumis.

2.2 Exigences relatives à la sécurité et à l'efficacité

2.2.1 Caractéristiques techniques du matériel

Les renseignements suivants devraient être inclus dans la demande lorsque applicable :

- certificats d'analyse, fiches signalétiques ou certificats de conformité à une norme reconnue;
- noms des fournisseurs des matériaux qui constituent le matériel;
- lorsqu'un procédé de réticulation est utilisé, la quantité totale de l'agent de réticulation contenue dans le produit fini.

Le procédé de fabrication devrait être validé et il faut adopter des procédures de contrôle pour assurer une uniformité de la qualité du produit fini. Les critères d'acceptation devraient être établis pour assurer que le produit est conforme aux caractéristiques techniques en ce qui concerne la pureté, l'homogénéité et l'uniformité des matériaux. À cette fin, les renseignements suivants devraient être fournis :

- les étapes de la fabrication, y compris un organigramme du processus illustrant l'évolution des matériaux de départ jusqu'au produit fini;
- les noms de tous les réactifs et les étapes de transformation utilisées dans le procédé de fabrication;
- la quantité de toute impureté de fabrication (p. ex. solvants organiques, métaux lourds, agents de réticulation, protéines et contaminants oligomères de faible poids moléculaire, sous-produits des bactéries) contenue dans le produit fini.

Les noms qui désignent chaque élément constituant du produit devraient être identifiés d'une manière uniforme dans tout le document. Dans le cas où des noms équivalents sont utilisés, ces derniers doivent être définis.

2.2.2 Liste des normes

La liste des normes s'appliquant en totalité ou en partie à la conception et la fabrication du produit.

Pour plus d'information, veuillez consulter le document de Santé Canada intitulé *La reconnaissance et l'utilisation des normes en vertu du Règlement sur les instruments médicaux*, à l'adresse suivante :

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/md_gd_standards_im_ld_normes-fra.php.

Le fabricant devrait indiquer si le matériel est conforme aux politiques, aux directives et aux normes d'application volontaire d'un organisme reconnu pour ce qui est des matériaux, de la conception ou du rendement. Un tableau, avec le titre complet, la version ou le numéro d'identification, la date et l'organisme responsable de chaque norme, doit être inclus dans la demande d'homologation.

2.2.3 Études précliniques

Toutes les études, y compris les études chimiques, physiques, mécaniques, de biocompatibilité et animales, devraient être effectuées sur le **produit fini ayant été soumis au procédé de stérilisation**.

2.2.3.1 Caractérisation du produit

Les données portant sur les caractéristiques chimiques, physiques et mécaniques clés du matériel devraient être fournies. Des critères d'acceptation de chaque paramètre important devraient être établis, et des commentaires justifiant la sélection des paramètres et la pertinence des critères d'acceptation joints au dossier.

2.2.3.1.1 Caractérisation chimique

Résidus chimiques

Les résidus et les impuretés, y compris les réactifs de réticulation, le cas échéant, devraient être identifiés et quantifiés après extraction exhaustive du produit fini et stérile. Les échantillons doivent être préparés conformément à la norme ISO 10993, « *Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 12 : Préparation des échantillons et matériaux de référence* »¹.

Le fabricant devrait veiller au bon choix et à l'utilisation de méthodes d'analyse appropriées pour détecter et quantifier tous les produits chimiques qui pourraient être libérés, comme les solvants organiques, les métaux lourds, les agents de réticulation, les contaminants oligomères de faible poids moléculaire et les sous-produits bactériens. Les méthodes expérimentales devraient être décrites et leur sensibilité et limites de détection spécifiées.

La limite supérieure d'exposition des patients aux produits chimiques résiduels, y compris aux agents de réticulation, devrait être estimée en considérant le pire scénario possible, basé le nombre d'injections répétées et le volume de produit injecté. En considérant la dose sans effet nocif observé (DSENO), les facteurs d'innocuité relatifs à la toxicité d'espèces chimiques devraient être présentés et analysés.

Produit contenant une substance médicamenteuse

Si le produit fini contient une composante médicamenteuse, des éléments devraient être fournis démontrant que le médicament satisfait aux caractéristiques techniques de la pharmacopée indiquée à l'annexe B¹ de la *Loi sur les aliments et drogues* et dans le certificat de BPF.

De plus, des données devraient être incluses démontrant que le médicament demeure stable et actif dans le produit fini.

¹ Conformément à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues* :
Pharmacopée européenne (Ph.Eur.)
Pharmacopée française (Ph.Fr.)
Pharmacopée internationale (Ph. Int.)
The British Pharmacopoeia (B.P.)
Le Formulaire canadien (F.C.)
Le Formulaire national (F.N.)
The Pharmaceutical Codex: Principles and Practices of Pharmaceuticals
The United States Pharmacopoeia

2.3.1.1.2 Caractérisation physique et mécanique

Les principales caractéristiques physiques du matériel devraient être évaluées au moyen de tests appropriés tels que, à titre d'exemple :

Degré de modification du matériau

Le degré de modification physique ou chimique d'un matériau peut avoir un effet important sur les caractéristiques du produit de remplissage cutané. Lorsqu'une modification est effectuée, de l'information sur le type et le degré de modification apportée au matériau devrait être fourni (p. ex. réticulation et degré de réticulation).

Caractéristiques rhéologiques du matériel

Il est possible de calculer la viscosité comme fonction du taux de cisaillement afin de simuler les conditions présentes lors de l'injection du produit dans le derme, ou suite à son injection avec une aiguille de petit calibre.

Mesure de la force d'extrusion

Ce test devrait être effectué afin d'étudier l'aisance d'injection du produit au moyen de l'aiguille du plus petit calibre qui servira à injecter l'agent.

Caractérisation des produits de remplissage cutané contenant des particules

Lorsqu'un produit de remplissage cutané contient des particules, qu'elles soient issues de la réticulation du même matériau ou de la suspension de particules dans un liquide ou un gel, la taille moyenne, la distribution de taille et la concentration des particules, ainsi que l'homogénéité de leur distribution dans le produit, devraient être déterminées.

2.2.3.2 Tests de biocompatibilité

Les tests de biocompatibilité sont nécessaires afin de déterminer si les matériaux entrant dans la composition du produit ont le potentiel de causer un effet indésirable local ou systémique.

Les tests de biocompatibilité devraient être sélectionnés en se basant sur la norme ISO 10993-1, « *Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 1 : évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque* ». Ce document comprend une série de normes sur l'évaluation biologique d'un certain nombre de caractéristiques des dispositifs médicaux telles que la cytotoxicité, la sensibilisation, l'irritation ou la réactivité

intracutanée, la toxicité systémique aiguë, la mutagénicité ou la génotoxicité, l'hémocompatibilité, la toxicité subchronique et la toxicité chronique.

La demande d'homologation d'un instrument de classe III relatif aux produits de remplissage cutané devrait être accompagnée d'un résumé des essais de biocompatibilité comprenant les essais menés, les normes appliquées, la méthode d'essai, le choix des critères de succès ou d'échec avec justification, ainsi qu'un sommaire des résultats et des conclusions tirées. Pour les instruments de classe IV, il faut fournir un rapport complet de la biocompatibilité, accompagné d'un résumé complet qui comprend tous les renseignements nécessaires pour une demande d'homologation de classe III.

2.2.3.3 Test de pyrogénicité

Des tests de pyrogénicité conformément à la norme ISO 10993-11, « *Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 11 : Essais de toxicité systémique* » sont à considérer lors de l'évaluation biologique des produits de remplissage cutané. Le choix de la méthode de test qui devrait porter à la fois sur la pyrogénicité liée au matériau et aux endotoxines devrait être justifié. Les résultats et les conclusions portant sur la conformité du matériel aux critères d'acceptation devraient être fournis. En cas d'absence de données de pyrogénicité, une justification adéquate de la décision de ne pas conduire les essais devrait être présentée.

2.2.3.4 Études animales

Les études animales peuvent être utilisées lorsque les autres données disponibles ne suffisent pas à appuyer des affirmations données, comme la longévité du produit, sa dégradation, sa résorption ou son absorption. Les modèles animaux peuvent aussi servir à étudier les réactions tissulaires au produit.

Une description détaillée du protocole devrait être présentée pour chaque étude animale effectuée. Le modèle animal utilisé, le site d'injection et la durée de l'étude devraient être représentatifs des conditions d'utilisation du produit faisant l'objet de la demande d'homologation. Les rapports d'évaluation histopathologique devraient être fournis. Après l'injection du produit de remplissage cutané, une attention particulière devrait être prêtée à l'évaluation de la réaction inflammatoire en fonction du temps. Une analyse de la nature des réactions tissulaires et cellulaires, y compris l'encapsulation du matériel, devrait être effectuée, et les types cellulaires identifiés et quantifiés pour chaque période déterminée de l'étude. L'évaluation de la résorption ou la stabilité du matériel et sa migration pourrait être nécessaire, selon la nature du matériel, les indications d'utilisation, l'endroit où le produit est injecté, etc.

2.2.4 Études cliniques

Des données cliniques réalisées sur le produit de remplissage cutané faisant l'objet de la demande d'homologation et impliquant des sujets participant à l'étude sont nécessaires afin de répondre aux questions relatives à l'innocuité et à l'efficacité qui n'ont pas pu être résolues par les études précliniques. Des données cliniques adéquates devraient être fournies appuyant chacune des indications d'utilisation spécifiques et revendications concernant le produit afin d'identifier tout événement indésirable potentiel lors de l'utilisation clinique du matériel.

2.2.4.1 Conception de l'étude et questions statistiques

Une copie complète du protocole de l'étude devrait être fournie. Le protocole doit inclure des explications relatives aux objectifs de l'étude, une description des hypothèses primaires et secondaires, des indications sur la population de l'étude (c'est-à-dire [c.-à-d.] critères d'inclusion et d'exclusion), les méthodes de randomisation et d'application de l'insu (si applicable), le nombre et le lieu des centres d'investigation, ainsi que les procédures de recrutement. Les critères d'acceptation/rejet devraient être définis et une justification à l'appui de la signification clinique des résultats obtenus (p. ex. taux d'amélioration clinique et sa signification par rapport au niveau de référence) devrait être fournie. Les paramètres attendus de l'étude devraient être clairement indiqués à la fois pour l'innocuité et l'efficacité. Les rapports cliniques devraient inclure une justification adéquate concernant les critères utilisés pour évaluer et déterminer l'efficacité et l'innocuité du produit.

Une description des méthodes statistiques utilisées pour analyser les données générées suite à l'étude devraient être incluses dans le rapport. Les promoteurs sont encouragés à consulter un statisticien afin de déterminer le modèle d'étude et la méthode d'analyse les plus appropriés.

Les indications et les contre-indications relatives à l'utilisation du produit de remplissage cutané devraient être cohérentes avec les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude. La durée totale du suivi clinique, le nombre de visites au cours du suivi et l'intervalle entre les visites devraient être indiqués. Le site d'injection devrait être indiqué pour chaque patient, de même que la quantité de produit injecté par site traité. Lorsque les patients reçoivent des injections supplémentaires au cours de l'étude, les éléments suivants devraient être précisés : nombre de patients ayant reçu des injections supplémentaires, nombre d'injections supplémentaires reçues par chaque patient, site d'injection concerné, quantité de produit réinjecté et moment de l'étude où la réinjection a été effectuée.

Le nombre de patients recrutés dans l'étude devrait reposer sur une analyse de la puissance statistique afin de garantir que la taille de l'échantillon utilisé est suffisante

pour atteindre les objectifs énoncés de l'étude. La justification statistique de la taille de l'échantillon devrait tenir compte du taux d'abandon anticipé de l'étude par les patients et de la capacité de détecter des événements indésirables particuliers. Les pertes du suivi clinique ne devraient pas dépasser un taux de 10 %. La durée du suivi clinique des patients devrait être déterminée en fonction de la durée escomptée de l'effet du traitement par le produit, le moment de l'apparition d'événements indésirables suite au traitement et l'état des connaissances concernant le profil d'innocuité du matériau *in vivo*.

Afin d'éviter le biais de sélection des patients et d'autres facteurs de confusion, le modèle d'étude multicentrique contrôlée et randomisée est fortement recommandé. Le choix du produit utilisé dans le groupe témoin doit être dûment justifié. Une comparaison des données de sur l'innocuité et l'efficacité obtenues pour le groupe témoin et celui ayant reçu le traitement devrait être présentée. Un produit de remplissage cutané homologué au Canada peut être utilisé comme comparateur valide s'il possède les mêmes indications d'utilisation. Les données devraient alors démontrer que le matériel visé est au moins aussi sûr et efficace que le matériel commercialisé. Alternativement, une étude à bras unique peut être conduite à condition d'inclure une justification minutieuse permettant de démontrer l'innocuité et l'efficacité du matériel et une comparaison avec des témoins historiques bien établis.

2.2.4.2 Évaluation de la sûreté

Les patients devraient être contrôlés et évalués périodiquement afin de détecter toute complication et réaction indésirable. Des carnets peuvent être fournis aux patients afin de consigner les événements qui pourraient se produire entre les visites du suivi clinique.

Les éléments suivants devraient être évalués et inclus dans le rapport pour chaque visite du suivi :

- toutes les complications et les réactions indésirables, y compris le nombre total et l'occurrence des complications ou des réactions indésirables, ainsi que le nombre et le taux de complications ou de réactions indésirables spécifiques;
- Le nombre d'incidents ou le taux d'occurrence pour chaque site du visage traité, si applicable;
- la réaction indésirable devrait être catégorisée en fonction de sa sévérité et son lien avec le produit étudié ou la procédure effectuée, et une justification de la conclusion doit être fourni;
- information sur le temps écoulé entre le moment de l'injection et l'apparition de la réaction, la durée de celle-ci et son statut (problème en cours ou résolu) et mesures prises pour résoudre les problèmes;

- comparaison de l'incidence des complications, ainsi que la nature et les taux des réactions à ceux obtenus dans le groupe témoin de patients ou avec un matériel témoin, si applicable.

2.2.4.3 Évaluation de l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité devrait être effectuée à chaque visite de suivi, et les paramètres suivants rapportés :

- cote de satisfaction des patients et des chercheurs;
- amélioration par rapport au niveau de référence;
- signification des résultats de l'amélioration;
- durée de l'effet comparativement aux affirmations du fabricant, si applicable;
- identification des patients ayant reçu des retouches ou tout autre traitement (p. ex. à la suite d'une réaction indésirable).

Nota : Lorsque des photographies du visage du patient avant et après le traitement sont utilisées, leur évaluation devrait être effectuée par une tierce partie crédible afin d'éviter le biais.

2.2.4.4 Analyse des données

Les données de l'étude devraient démontrer clairement si les critères visés par l'étude ont été atteints ou non des renseignements détaillés sur les patients non suivis, y compris les motifs d'abandon de l'étude et les résultats relatifs à l'innocuité et l'efficacité au dernier suivi des patients concernés devraient être inclus dans le rapport.

2.2.5 Études de validation du procédé

Des études de validation du procédé sont nécessaires afin de valider l'exécution, la suffisance, la reproductibilité et l'efficacité des procédures pertinentes à utiliser dans le procédé de fabrication tel qu'appliqué au produit.

Les méthodes de stérilisation, l'emballage et la durée de conservation doivent être validés pour les produits de remplissage cutané de classe III et IV. D'autres études de validation pourraient être requises dépendamment du type de produit.

2.2.5.1 Stérilisation

Les données concernant la validation du procédé de stérilisation, notamment la méthode de stérilisation et la description des paramètres du cycle utilisé, le protocole de stérilisation détaillé et la description de la méthode normalisée appliquée à la validation

du procédé, les résultats des essais ainsi que le niveau d'assurance de stérilité (NAS) devraient être fournis. L'étude devrait démontrer que la méthode de stérilisation est capable de garantir un NAS d'au moins 10^{-6} .

Note importante : Le fabricant devrait s'assurer que le procédé de stérilisation ne modifie pas l'intégrité du produit et sa performance anticipée. Des essais de caractérisation devraient être effectués sur le dispositif fini stérilisé afin de démontrer que le procédé de stérilisation n'affecte pas les caractéristiques du matériel et sa conformité aux critères d'acceptation établis.

2.2.5.1.1 Stérilisation aux rayonnements ionisants

Dans le cas où le produit est stérilisé aux rayonnements ionisants, les doses minimale et maximale de stérilisation devraient être indiquées. Le fabricant peut utiliser des normes applicables telles les Normes ANSI/AAMI/ISO 11137-1, « *Stérilisation des produits de santé - Irradiation - Partie 1 : Exigences relatives à la mise au point, à la validation et au contrôle de routine d'un procédé de stérilisation pour les dispositifs médicaux* » et ANSI/AAMI/ISO 11137-2, « *Stérilisation des produits de santé - Irradiation - Partie 2 : Établissement de la dose stérilisante* ».

2.2.5.1.2 Stérilisation à l'oxyde d'éthylène (EtO)

Dans le cas où le produit est stérilisé à l'oxyde d'éthylène, les concentrations résiduelles d'oxyde d'éthylène (EtO), d'éthylèneglycol (EG) et d'éthylène chlorohydrine (ECH) dans le produit devraient être déterminées, ainsi que leur acceptabilité. Cette détermination peut être basée sur la norme ISO 10993-7, « *Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 7 : Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène* ».

La validation de la méthode de stérilisation à l'EtO peut s'appuyer sur des normes pertinentes comme la Norme AAMI/ISO 11135-1, « *Stérilisation des produits de santé - Oxyde d'éthylène - Partie 1 : Exigences de développement, de validation et de contrôle de routine d'un processus de stérilisation pour des dispositifs médicaux* ».

2.2.5.2 Validation de l'emballage

Un rapport contenant les données de validation de l'emballage devrait être inclus dans la demande d'homologation de matériels médicaux. Tous les éléments constituant l'emballage, y compris la seringue et les matériaux utilisés pour protéger le produit, devraient être décrits. L'emballage devrait être validé conformément aux critères d'acceptation établis en ce qui concerne le maintien des caractéristiques du produit et de sa stérilité pour la période de conservation proposée. De plus, des données devraient être

présentées démontrant la stabilité de l'emballage au cours du transport, de l'entreposage ou de la manipulation en conditions normales.

2.2.5.3 Validation de la durée de conservation

La durée de conservation du produit devrait être clairement spécifiée et des données à l'appui de sa date de péremption présentées. Ces données devraient être basées sur des échantillons prélevés sur au moins trois lots du produit. Les études de validation de la stabilité devraient évaluer les caractéristiques techniques critiques du produit pour garantir sa conformité à tous les critères d'acceptation prédéfinis pour la durée de la période de conservation dans des conditions d'entreposage prédéterminées.

Il est recommandé que le fabricant fournisse des données d'essai suite au vieillissement en temps réel du produit. La méthode en conditions de vieillissement accéléré peut aussi être utilisée, auquel cas une justification appropriée devrait être incluse pour démontrer que les données issues des conditions de vieillissement accéléré sont représentatives de celles du vieillissement en temps réel, en tenant compte des matériaux qui composent le produit, de l'emballage, de la méthode de stérilisation et des conditions d'entreposage du matériel.

2.2.6 Données de littérature et bibliographie

Un résumé des publications concernant l'utilisation, l'innocuité, l'efficacité du matériel visé ou d'un matériel commercialisé qui a une composition semblable et des indications d'utilisation identiques devrait être inclus dans la demande d'homologation. Lorsque des études publiées sont utilisées pour appuyer l'innocuité et l'efficacité du matériel visé, une copie des articles devrait être jointe. En outre, une comparaison côte à côte du matériel visé et du matériel de référence devrait être présentée.

La liste de références des études publiées devrait être fournie.

2.3 Exigences en matière d'étiquetage

Les copies de l'étiquette du matériel (ainsi que du matériel de publicité et de commercialisation, le cas échéant), y compris l'encart du produit ou les notices d'instructions, les étiquettes de l'emballage, les brochures techniques et les directives aux patients et aux médecins devraient être fournis.

Les étiquettes de l'emballage du matériel devraient inclure le nom du produit, son identificateur, le matériau, le volume, la date de péremption, le niveau et la méthode de stérilisation, ainsi que le nom et l'adresse du fabricant.

Les notices d'instructions devraient inclure les éléments suivants : nom du produit, brève description et information sur le contenu et les matériaux, indications d'utilisation, une liste des contre-indications, des avertissements, des précautions et des effets indésirables potentiels.

2.3.1 Indications thérapeutiques

Les indications et l'utilisation prévue devraient être énoncées de façon cohérente dans tout l'étiquetage et le matériel de commercialisation joint à la demande. L'énoncé des indications devrait préciser la population ou les conditions cliniques (si applicable) pour lesquels le produit est destiné. Le site d'injection (p. ex. lèvres, plis nasolabiaux, lignes de marionnette) ainsi que la profondeur d'injection (p. ex. derme intermédiaire, derme profond, injections sous-cutanées superficielles) devraient y être précisés. La durée prévue de l'effet du traitement peut aussi être indiquée.

2.3.2 Contre-indications

Les contre-indications devraient identifier les groupes de patients, les conditions ou sites anatomiques où il n'est pas indiqué d'utiliser le produit de remplissage cutané, y compris les suivantes :

- femmes qui allaitent et femmes enceintes;
- enfants;
- patients avec hypersensibilité à n'importe quelle matière entrant dans la composition du produit;
- patients avec troubles hémorragiques;
- injection dans les seins et les mamelons;
- conditions médicales et psychologiques incompatibles du patient, y compris attentes irréalistes;
- patients vulnérables à la formation de chéloïdes, à l'hyperpigmentation ou la formation de cicatrices hypertrophiées;
- tissus infectés ou enflammés;
- si l'agent de remplissage cutané contient des médicaments, une déclaration indiquant que l'agent est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue aux médicaments utilisés. Le produit devrait aussi être contre-indiqué chez les patients prenant des médicaments qui peuvent interférer avec l'agent anesthésiant.

2.3.3 Avertissements et précautions

Les avertissements et précautions qui suivent s'appliquent à tous les produits de remplissage cutané et devraient être énumérés dans les directives d'utilisation.

- risques de complications potentielles associées à l'injection intravasculaire accidentelle;
- éviter l'injection dans les vaisseaux sanguins;
- une injection chez les patients qui ont des antécédents d'éruptions herpétiques peut réactiver l'herpès;
- usage du produit s'il y a une interaction possible avec un autre produit de remplissage cutané injecté;
- affirmation indiquant que le produit devrait être injecté seulement par un médecin qualifié qui a reçu une formation adéquate pour l'utilisation du produit;
- déclaration selon laquelle le patient devrait être fourni avec suffisamment d'éléments d'information sur les effets indésirables potentiels et les complications liées à l'utilisation du produit pour une prise de décision éclairée concernant le traitement.

D'autres avertissements et précautions peuvent s'appliquer à des matériels spécifiques et peuvent aussi être abordés dans cette section.

2.3.4 Liste des effets indésirables, limites et complications

L'étiquetage devrait contenir la liste des limitations et complications générales et spécifiques du produit, ainsi que les effets indésirables connus ou potentiels. Les effets indésirables et les complications types peuvent inclure notamment : douleur, enflure, démangeaisons, contusions, engourdissement, bosses et masses, formation de nodules, formation de granulomes, réactions allergiques, infection et migration.

2.4 Exigences supplémentaires pour les produits de remplissage cutané de classe IV

Les produits de remplissage cutané fabriqués à partir de tissus animaux ou humains ou de leurs dérivés, ou qui en contiennent, sont classés comme instruments médicaux de classe IV. Les demandes d'homologation de ces produits devraient non seulement inclure l'information décrite aux sections 2.1, 2.2 et 2.3 de la présente ligne directrice, mais répondre aussi aux exigences en matière d'information portant sur les demandes d'homologation de matériels médicaux de classe IV décrites dans le document *Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV*. Le texte qui suit décrit les renseignements supplémentaires types requis pour les demandes d'homologation des produits de remplissage cutané de classe IV. Pour en savoir davantage au sujet de ces éléments, veuillez consulter les lignes directrices susmentionnées :

- **Alinéa 32(4)d)** : une évaluation des risques qui comprend une analyse et une évaluation des risques inhérents à l'utilisation du produit, ainsi que des mesures de réduction des risques adoptées pour répondre aux exigences relatives à l'innocuité et l'efficacité du matériel.
- **Alinéa 32(4)e)** : un plan qualité devrait être fourni pour préciser les méthodes, les ressources et la séquence d'activités au chapitre de la qualité qui se rapportent au produit. Ces

renseignements peuvent être fournis sous forme de diagramme, de schéma de processus, de matrice de document, de tableau ou de texte narratif. Le plan qualité décrit dans la norme ISO 10005 prévoit un mécanisme pour lier les exigences particulières du produit, projet ou contrat aux procédures génériques existantes du système qualité. Il ne doit pas servir à reproduire les renseignements sur le matériel demandés en vertu de l'alinéa 32(4)f).

- **Alinéa 32(4)g** : Caractéristiques du processus de fabrication.
- **Alinéa 32(4)j** : Dans le cas d'un matériel médical fabriqué à partir de tissu animal ou humain, ou de leurs dérivés, ou qui en incorpore, il faut fournir des renseignements détaillés pour justifier l'adéquation des mesures prises par rapport aux risques liés aux agents transmissibles². Cela comprendra les résultats des analyses virologiques relatives aux dangers connus. Il faut traiter dans leur ensemble les questions de sélection des donneurs et décrire en détail les méthodes de prélèvement et les registres à long terme. Il faut présenter les résultats de la validation du processus pour démontrer que les procédés de fabrication en place réduisent au minimum les risques biologiques.

Références

1. ISO 10993, « *Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 12 : Préparation des échantillons et matériaux de référence* ».
2. *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.*
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/anim_tiss-fra.php