

Le 5 juillet 2012

Avis

Notre référence : 12-111449-690

Objet : Ligne directrice sur les données à fournir pour étayer les demandes d'homologation des instruments médicaux de classe III et classe IV et les demandes de modification, à l'exception des instruments de diagnostic in vitro (IDIV)

C'est avec plaisir que Santé Canada annonce la publication de la version définitive de la ligne directrice intitulée : *Ligne directrice sur les données à fournir pour étayer les demandes d'homologation des instruments médicaux de classe III et classe IV et les demandes de modification, à l'exception des instruments de diagnostic in vitro (IDIV)*. Une version provisoire de cette ligne directrice a été publiée aux fins de consultation en 2011. Les commentaires des intervenants ont été pris en considération dans l'élaboration de cette version définitive.

Le présent document vise à aider les fabricants à préparer les renseignements scientifiques qu'ils devront fournir à l'appui des demandes d'homologation des instruments médicaux de classes III et IV autres que les instruments diagnostiques in vitro et des demandes de modification de l'homologation déposées conformément au *Règlement sur les instruments médicaux* du Canada. Une mise à jour des lignes directrices sur les instruments diagnostiques in vitro paraîtra à une date ultérieure.

Le *Summary Technical Documentation (STED) for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices* a été élaboré par le Groupe de travail sur l'harmonisation mondiale (GTHM) et adopté par Santé Canada en vue des demandes précommercialisation d'homologation des instruments médicaux de classes III et IV et des demandes de modification de l'homologation. Le présent document est destiné aux fabricants qui choisissent de ne pas présenter de demande précommercialisation d'homologation ou de demande de modification pour un instrument médical de classe III ou IV à l'aide du document STED.

À partir de cette date Santé Canada s'attend à ce que les manufacturiers se conforment aux spécifications figurant dans cette ligne directrice.

.../2

Pour plus de renseignements sur la ligne directrice, veuillez communiquer avec :

Chef, Division de l'évaluation des matériels
Bureau des matériels médicaux
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
2934, chemin Baseline, Tour B
Indice de l'adresse 3403A
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Téléphone : 613-954-0298
Télécopieur : 613-957-9969
Courriel : dem_gestionnaire@hc-sc.gc.ca



**Lignes directrices sur les données à fournir pour étayer
les demandes d'homologation des instruments médicaux
de classe III et classe IV et les demandes de
modification, à l'exception des instruments de
diagnostic in vitro (IDIV)**

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2012/06/08
Date d'entrée en vigueur	2012/07/04

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre mission est d'aider les Canadiennes et les Canadiens 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 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 Canadiennes et Canadiens tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiennes et Canadiens 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 des Travaux publics et des Services gouvernementaux du Canada 2012

Also available in English under the following title: Guidance on supporting evidence to be provided for new and amended applications for Class III and Class IV medical devices, not including in-vitro diagnostic devices (IVDDs)

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Elles fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, 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 adéquate. Il faut tout d'abord discuter des autres approches avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

De façon corollaire, 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 le document 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.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Table de matières

1	INTRODUCTION	1
1.1	Objectif de la politique	1
1.2	Énoncé de la politique	1
1.3	Portée et application	2
1.4	Contexte	2
2	LIGNES DIRECTRICES SUR LA MISE EN ŒUVRE	2
2.1	Accès à l'information	2
2.2	Forme des demandes	3
2.3	Demandes électroniques	3
2.4	Abréviations et acronymes	4
2.5	Définitions	5
3	CONTENU DES DEMANDES PRÉCOMMERCIALISATION D'HOMOLOGATION DES INSTRUMENTS MÉDICAUX DE CLASSE III	6

Tableau 1 : Forme de la table des matières des demandes précommercialisation d'homologation
des instruments médicaux de classe III (autres que les instruments

diagnostiques in vitro)	6
(3)1.0 Table des matières	7
(3)2.0 Renseignements administratifs	7
(3)2.1 Formulaire de demande et formulaire sur les frais	7
(3)2.2 Certificat de système de gestion de la qualité	8
(3)3.0 Correspondance préalable à la présentation	8
(3)4.0 Renseignements précommercialisation complémentaires sur les instruments médicaux de classe III	8
(3)4.1 Lettre d'accompagnement	8
(3)4.2 Sommaire	8
(3)4.3 Description de l'instrument	9
(3)4.3.1 Description générale	9
(3)4.3.2 Modifications de l'homologation	9
(3)4.3.3 Médicaments	10
(3)4.4 Philosophie de conception	10
(3)4.5 Indications et/ou usage prévu et contre-indications	10
(3)4.6 Étiquetage de l'instrument et de l'emballage, et documentation	11
(3)4.7 Historique de la commercialisation	12
(3)4.7.1 Au Canada et à l'étranger	12
(3)4.7.2 Déclaration des incidents et rappels	12

(3)5.0	Sûreté et efficacité	13
(3)5.1	Normes	13
(3)5.2	Études précliniques	13
(3)5.2.1	Essais physiques et mécaniques, et essais au banc	14
(3)5.2.2	Vérification et validation du logiciel	14
(3)5.2.3	Essais de biocompatibilité	14
(3)5.2.4	Pyrogénicité	15
(3)5.2.5	Études sur les animaux	15
(3)5.3	Données cliniques	16
(3)5.4	Stérilisation	17
(3)5.4.1	Validation de la stérilisation	17
(3)5.4.2	Toxicité résiduelle	17
(3)5.5	Emballage	18
(3)5.6	Validation de la durée de conservation	18
(3)5.6.1	Durée de conservation du produit	18
(3)5.6.2	Durée de conservation de l'emballage	18
(3)6.0	Bibliographie	19
4	CONTENU DES DEMANDES PRÉCOMMERCIALISATION D'HOMOLOGATION DES INSTRUMENTS MÉDICAUX DE CLASSE IV	19
Tableau 2 : Forme de la table des matières des demandes précommercialisation d'homologation des instruments médicaux de classe IV (autres que les instruments diagnostiques in vitro)		
(4)1.0	Table des matières	21
(4)2.0	Renseignements administratifs	21
(4)2.1	Formulaire de demande et formulaires sur les frais	21
(4)2.2	Certificat de système de gestion de la qualité	21
(4)3.0	Correspondance préalable à la présentation	21
(4)4.0	Renseignements précommercialisation complémentaires sur les instruments médicaux de classe IV	22
(4)4.1	Lettre d'accompagnement	22
(4)4.2	Sommaire	22
(4)4.3	Description de l'instrument	22
(4)4.3.1	Description générale	22
(4)4.3.3	Médicaments	23
(4)4.4	Philosophie de conception	23
(4)4.5	Indications et/ou usage prévu et contre-indications	24
(4)4.6	Système d'enregistrement des implants	24
(4)4.7	Étiquetage de l'instrument et de l'emballage, et documentation	25

(4)4.8	Historique de la commercialisation	26
(4)4.8.1	Au Canada et à l'étranger	26
(4)4.8.2	Déclaration des incidents et rappels	26
(4)4.9	Fabrication et contrôle de la qualité	27
(4)4.9.1	Spécifications des matériaux	27
(4)4.9.2	Instruments contenant des matériaux biologiques ou des dérivés	27
(4)4.9.2.1	Tissus animaux	27
(4)4.9.2.2	Tissus humains	28
(4)4.9.2.3	Produits recombinants et de fermentation	29
(4)4.9.3	Plan qualité propre à l'instrument	30
(4)4.9.4	Procédés de fabrication et activités de contrôle de la qualité	30
(4)4.9.5	Études de validation des procédés	31
(4)4.9.6	Stérilisation	32
(4)4.9.6.1	Validation de la stérilisation	32
(4)4.9.6.2	Toxicité résiduelle	32
(4)4.9.7	Emballage	33
(4)4.9.8	Validation de la durée de conservation	33
(4)4.9.8.1	Validation de la durée de conservation du produit	33
(4)4.9.8.2	Validation de la durée de conservation de l'emballage	33
(4)5.0	Sûreté et efficacité	34
(4)5.1	Normes	34
(4)5.2	Études précliniques	34
(4)5.2.1	Essais physiques et mécaniques, et essais au banc	34
(4)5.2.2	Vérification et validation du logiciel	35
(4)5.2.3	Essais de biocompatibilité	35
(4)5.2.4	Pyrogénicité	36
(4)5.2.5	Études sur les animaux	36
(4)5.3	Données cliniques	36
(4)6.0	Études publiées et bibliographie	37
(4)7.0	Évaluation des risques	37
5.0	PRÉSENTATION DES DEMANDES	38
5.1	Structure et étiquetage des volumes de la demande	38
5.2	Structure et indication des renseignements que renferme la demande	39
5.3	Langue	40
5.4	Marges et police de caractères	40
6.0	BIBLIOGRAPHIE	40

Lignes directrices sur la précommercialisation d' instruments médicaux précis [40](#)

Lignes directrices supplémentaires sur la précommercialisation [41](#)

1 INTRODUCTION

Les présentes lignes directrices ont pour objectif de préciser le contenu clinique et scientifique à inclure dans les demandes d'homologation des instruments médicaux de classes III et IV [autres que les instruments diagnostiques in vitro (IDIV)] et les demandes de modification de l'homologation, conformément aux dispositions prévues à l'article 32 du *Règlement sur les instruments médicaux* (Règlement).

Pour les instruments médicaux de classes III et IV, les données probantes relatives à la sûreté et à l'efficacité devront faire l'objet d'un examen avant que ne soit accordée l'homologation.

Le contenu précisé dans les présentes lignes directrices doit être soumis à des fins d'examen en plus des données générales énumérés aux alinéas 32(1)a) à e) du Règlement qui sont exigés pour toutes les demandes d'homologation d'instruments médicaux. Ces lignes directrices présentent le contenu technique généralement accepté qui permettra d'étayer la sûreté et l'efficacité d'un instrument donné.

1.1 Objectif de la politique

Faciliter la présentation à Santé Canada de contenu scientifique et clinique pour les demandes d'homologation d'instruments médicaux de classes III et IV et les demandes de modification déposées conformément aux articles 32 et 34 du Règlement.

1.2 Énoncé de la politique

Les présentes lignes directrices devraient servir à la préparation des demandes d'homologation des instruments médicaux de classes III et IV autres que les IDIV ainsi que des demandes de modification de l'homologation dans le cas où le fabricant choisit de ne pas utiliser le processus de présentation de demande fondé sur la *Summary Technical Documentation* (STED).

la présentation d'une demande sous une forme autre que celle indiquée dans le présent document ou le document STED pourrait entraîner le rejet de cette demande à l'étape de l'évaluation préliminaire.

1.3 Portée et application

Le présent document vise à aider les fabricants et les personnes autorisées à comprendre les attentes relatives au contenu des demandes d'homologation des instruments de classes III et IV autres que les IDIV ou des demandes de modification de l'homologation. Ce document renferme des précisions sur le contenu scientifique et clinique que le fabricant est tenu de fournir pour étayer les demandes d'homologation d'instruments médicaux de classes III et IV.

Ce document ne traite pas des demandes d'homologation des IDIV ni des demandes d'homologation des instruments médicaux de classe II. Ces dernières sont décrites dans la *Directive sur Comment remplir une nouvelle demande d'homologation pour un instrument médical*, GD013. Une mise à jour des lignes directrices sur les IDIV paraîtra à une date ultérieure.

1.4 Contexte

Le *Règlement sur les instruments médicaux* découle du rapport du Comité d'étude des instruments médicaux (le Comité Hearn) paru en 1992. Le rapport faisait l'apologie de deux principes : 1) le niveau d'examen devait dépendre des dangers que représentait un instrument; 2) la meilleure façon d'assurer la sûreté et l'efficacité d'un instrument était d'obtenir un équilibre entre les exigences des systèmes de qualité, l'examen de précommercialisation et la surveillance postcommercialisation.

Les documents techniques nécessaires à l'évaluation de la conformité de précommercialisation sont tirés de la série complète des registres des systèmes de qualité sur place, notamment les exigences d'introduction de la conception, la documentation relative aux résultats de la conception, les documents de vérification et de validation, ainsi que les documents de production et de procédé.

2 LIGNES DIRECTRICES SUR LA MISE EN ŒUVRE

2.1 Accès à l'information

Les renseignements fournis à Santé Canada par les fabricants sont assujettis aux dispositions de la *Loi sur l'accès à l'information*. Cette loi comporte des dispositions protégeant les secrets commerciaux et les renseignements scientifiques, techniques, commerciaux ou financiers que recèle la demande. Conformément à la politique suivie par la Direction des produits thérapeutiques (DPT), les renseignements concernant les demandes d'homologation des instruments reçues ou en cours de traitement sont également considérés comme confidentiels.

Une fois accordée l'homologation, les renseignements de base se rapportant à un instrument, comme ceux énumérés au paragraphe 32(1) du Règlement, sont considérés comme étant du domaine public.

2.2 Forme des demandes

La présente section décrit brièvement la forme des demandes d'homologation des instruments médicaux de classes III et IV autres que les instruments diagnostiques in vitro et des demandes de modification de l'homologation.

La **table des matières** de la demande devrait comporter les titres présentés aux tableaux 1 et 2, et les numéros de page correspondants contenant l'information pertinente devraient être clairement indiqués. Si aucun renseignement n'est disponible ou exigé sous un titre particulier, cette section de la demande devra porter la mention « sans objet » ou « non pertinent » et une justification relative à l'absence de ces renseignements devrait être fournie.

La lettre d'accompagnement devrait être placée dans la section des renseignements précommercialisation complémentaires sur les instruments médicaux de classe III/IV afin de faciliter le traitement de la demande par Santé Canada. La lettre d'accompagnement sera séparée de la demande d'homologation avant l'évaluation de celle-ci.

Pour les demandes de modification de l'homologation, une description complète de l'instrument et l'énoncé relatif à son usage prévu (ou l'indication d'emploi) sont requis, en plus des sections qui s'appliquent à la modification. Lorsque les renseignements sous un titre particulier demeurent inchangés, cette section ou sous-section de la demande devrait porter la mention « inchangée » et un renvoi devrait être fait à la demande précédemment déposée contenant cette information. Le renvoi devrait comprendre le numéro d'homologation canadienne, le nom de l'instrument et si possible le numéro de demande d'homologation ainsi que le nom du fabricant tel qu'il apparaît dans la demande précédente.

2.3 Demandes électroniques

Santé Canada élabore un plan de migration progressive afin de passer des demandes papier aux demandes électroniques pour les instruments médicaux. Pour faciliter cette transition, les demandeurs sont encouragés à présenter sous forme électronique les documents des demandes d'homologation des instruments médicaux de classes III et IV pour examen de précommercialisation et les demandes de modification, en plus du support papier exigé.

Les documents électroniques devraient être fournis sur disque compact (CD) ou DVD. Pour plus de détails, voir l'avis de Santé Canada intitulé *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation d'un document d'examen de précommercialisation sous forme électronique en vue de demander l'homologation d'un instrument médical de classe IV* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/activit/announce-annonce/notice_e-form_classiv_avis-fra.php).

La demande électronique devrait également comprendre une lettre d'attestation confirmant que le contenu de la demande électronique est identique à celui de la copie papier jointe. La lettre d'attestation devrait être rédigée sur le papier à en-tête du fabricant et être signée et datée par un cadre supérieur de celui-ci. Les demandeurs devraient consulter l'avis à jour sur la préparation des documents pour examen de précommercialisation sous forme électronique afin d'obtenir une lettre d'attestation type de même que les exigences en matière de dépôt électronique.

2.4 Abréviations et acronymes

BMM	Bureau des matériels médicaux
CAS	Chemical Abstract Service
CLHP	Chromatographie liquide à haute performance
CSA	Association canadienne de normalisation
CTO	Cellules, tissus et organes
DGSPA	Direction générale des produits de santé et des aliments
DPBTG	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
DPT	Direction des produits thérapeutiques
EST	Encéphalopathie spongiforme transmissible
FS	Fiches signalétiques
ICH	L'International Conference on Harmonisation
IDIV	Instrument diagnostique in vitro
ISO	Organisation internationale de normalisation
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
LAL	Lysat d'amœbocyte de limule
PAS	Programme d'accès spécial
SCECIM	Système canadien d'évaluation de la conformité des instruments médicaux
SDS-PAGE	Électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de docécylsulfate de sodium

2.5 Définitions

Fabricant : Personne qui vend l'instrument médical sous son propre nom ou sous un nom commercial, une marque de commerce, un dessin ou un autre nom ou marque qu'elle contrôle ou dont elle est propriétaire, et qui est responsable de la conception, de la fabrication, de l'assemblage, du traitement, de l'étiquetage, de l'emballage, de la remise à neuf ou de la modification de l'instrument, ou de l'assignation d'une utilisation à cet instrument, que ces opérations soient effectuées par elle ou pour son compte.

Instrument diagnostique in vitro : Instrument médical destiné à être utilisé in vitro pour examiner des prélèvements provenant du corps.

Présentation de renseignements exclusifs : Les entreprises qui fabriquent ou traitent l'instrument aux termes d'un contrat signé avec le fabricant ou son promoteur peuvent choisir de soumettre, en tout ou en partie, les renseignements sur la fabrication qui s'appliquent à leur entreprise directement au Bureau des matériels médicaux (BMM) sous la forme d'une présentation de renseignements exclusifs. Le fabricant ou le promoteur de l'instrument devra indiquer à ces entreprises qu'il est nécessaire de fournir des renseignements détaillés sur l'instrument. Les fabricants qui renvoient à des renseignements contenus dans une présentation de renseignements exclusifs faite par une autre entreprise doivent obtenir l'autorisation du propriétaire de la présentation chaque fois qu'ils souhaitent accéder à celle-ci. La lettre d'autorisation doit indiquer la portée des renseignements à considérer pour chaque demande.

Rappel : Mesure prise par le fabricant, l'importateur ou le distributeur, après la vente de l'instrument médical, visant à en faire le rappel, à y apporter des correctifs ou à aviser le propriétaire ou l'utilisateur de la défektivité - réelle ou potentielle -, après qu'il se soit rendu compte que l'instrument, selon le cas :

- a) peut être dangereux pour la santé;
- b) peut ne pas être conforme aux affirmations du fabricant ou de l'importateur relativement à son efficacité, à ses avantages, à ses caractéristiques de rendement ou à sa sûreté;
- c) peut ne pas être conforme à la *Loi sur les aliments et drogues* ou au présent règlement.

Validation de logiciel : Les études de validation de logiciel apportent la preuve tangible que l'instrument fini doté d'un logiciel convient aux fins prévues et qu'il sera fiable et sûr. La validation garantit que toutes les exigences logicielles ont été correctement et entièrement mises en œuvre et qu'elles sont traçables par rapport aux exigences du système.

Vérification de logiciel : Les études de vérification de logiciel apportent la preuve tangible que les extraits de conception relatifs à une étape du cycle de développement du logiciel sont conformes à toutes les exigences qui s'appliquent à cette étape. Elles permettent de vérifier l'uniformité, l'intégralité et l'exactitude du logiciel et des documents à l'appui au fur et à mesure du développement.

3 CONTENU DES DEMANDES PRÉCOMMERCIALISATION D'HOMOLOGATION DES INSTRUMENTS MÉDICAUX DE CLASSE III

Une demande d'homologation d'instruments médicaux de classe III doit contenir les renseignements et les documents énoncés au paragraphe 32(3) du *Règlement sur les instruments médicaux*. Le tableau 1 donne un aperçu de la forme des demandes précommercialisation d'homologation des instruments médicaux de classe III.

Tableau 1 : Forme de la table des matières des demandes précommercialisation d'homologation des instruments médicaux de classe III (autres que les instruments diagnostiques in vitro)

SECTION/ SOUS- TITRE	TITRE PRINCIPAL	ENDROIT DANS LA DEMANDE		
		ONGLET ou SECTION	PAGES	VOLUME
1.0	Table des matières			
2.0	Renseignements administratifs			
2.1	Formulaire de demande et formulaire sur les frais			
2.2	Certificat de système de gestion de la qualité			
3.0	Correspondance préalable à la présentation			
4.0	Renseignements précommercialisation complémentaires sur les instruments médicaux de classe III			
4.1	Lettre d'accompagnement			
4.2	Sommaire			
4.3	Description de l'instrument			
4.3.1	Description générale			
4.3.2	Modifications de l'homologation			
4.3.3	Médicaments			
4.4	Philosophie de conception			
4.5	Indications et/ou usage prévu et contre-indications			

4.6	Étiquetage de l'instrument et de l'emballage, et documentation			
4.7	Historique de la commercialisation			
4.7.1	Au Canada et à l'étranger			
4.7.2	Déclaration des incidents et rappels			
5.0	Études sur la sûreté et l'efficacité			
5.1	Normes			
5.2	Études précliniques			
5.2.1	Essais physiques et mécaniques, et essais au banc			
5.2.2	Vérification et validation du logiciel			
5.2.3	Essais de biocompatibilité			
5.2.4	Pyrogénicité			
5.2.5	Études sur les animaux			
5.3	Données cliniques			
5.4	Stérilisation			
5.4.1	Validation de la stérilisation			
5.4.2	Toxicité résiduelle			
5.5	Emballage			
5.6	Validation de la durée de conservation			
5.6.1	Durée de conservation du produit			
5.6.2	Durée de conservation de l'emballage			
6.0	Bibliographie			

(3)1.0 Table des matières

La présente section contient la table des matières de l'ensemble de la demande. La table des matières devrait énumérer tous les documents inclus dans la demande et respecter la structure du tableau 1 ci-dessus. Les deux dernières colonnes doivent être remplies par le fabricant et indiquer le numéro de la section ainsi que le numéro de page. Les sections qui ne s'appliquent pas devraient porter la mention « S.O. ».

(3)2.0 Renseignements administratifs

(3)2.1 Formulaire de demande et formulaire sur les frais

Un formulaire de demande et un formulaire sur les frais remplis et signés devraient être produits dans cette sous-section.

(3)2.2 Certificat de système de gestion de la qualité

Cette sous-section présente un exemplaire du certificat de système de gestion de la qualité attestant que le système de gestion de la qualité utilisé lors de la conception et de la fabrication de l'instrument respecte la norme CAN/CSA ISO 13485:2003, *Dispositifs médicaux - Système de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires*. Santé Canada acceptera uniquement les certificats de système qualité délivrés par des organisations de vérification tierces spéciales appelées registraires reconnus du Système canadien d'évaluation de la conformité des matériels médicaux (SCECMM).

(3)3.0 Correspondance préalable à la présentation

Au cours du cycle de vie du produit, une correspondance préalable à la présentation peut être échangée entre Santé Canada et le demandeur, et des réunions par téléconférence peuvent être tenues. Cette sous-section contiendra tous les renseignements relatifs à la période précédant la présentation, notamment la trousse de renseignements à fournir avant les réunions préalables à la présentation, l'ordre du jour de la réunion, les diapositives des présentations, les procès-verbaux finals des réunions de même que toute correspondance électronique relative à certains volets précis de la demande.

(3)4.0 Renseignements précommercialisation complémentaires sur les instruments médicaux de classe III

(3)4.1 Lettre d'accompagnement

Tout renseignement transmis à Santé Canada devrait être accompagné d'une lettre dans laquelle devraient figurer l'objectif de la demande ainsi qu'une courte description de la trousse déposée. Elle peut également renfermer des renseignements sur la présentation de renseignements exclusifs. La lettre d'accompagnement ne devrait pas contenir d'information scientifique détaillée.

(3)4.2 Sommaire

Les demandes d'homologation des instruments médicaux de classe III (ou les demandes de modification) devraient être accompagnées d'un sommaire du contenu scientifique présenté à l'appui. Dans ce sommaire devraient figurer le nom de l'instrument, son utilité générale, ainsi qu'un résumé détaillé des principaux documents à l'appui. Les demandeurs devraient déployer

tous les efforts possibles pour fournir un texte d'introduction ou narratif afin d'aider à associer les documents présentés. Le sommaire devrait également faire état de toute exception ou circonstance inhabituelle que le fabricant souhaite souligner en ce qui concerne l'instrument ou la demande.

(3)4.3 Description de l'instrument

(3)4.3.1 Description générale

Le demandeur est tenu de fournir le nom et une description détaillée de l'instrument, ainsi que des explications sur sa fonction et les personnes appelées à l'utiliser. Si l'instrument fait partie d'un système, il faudrait également décrire les liens entre les éléments de ce système. Une représentation graphique étiquetée de l'instrument sous forme de diagrammes, de photographies ou de dessins est souvent utile.

Une courte description de tous les éléments fonctionnels de l'instrument devrait être fournie, y compris le logiciel et sa version actuelle, le cas échéant. Il convient d'identifier les éléments ou les accessoires qui peuvent être vendus séparément et utilisés avec d'autres instruments, unités ou systèmes médicaux. Il faut mentionner l'existence des variantes de l'instrument, ainsi que les paramètres qui varient d'un instrument à l'autre (par exemple [p. ex.] prothèses de hanche avec divers revêtements).

Les spécifications techniques et de rendement de l'instrument devraient être fournies.

Les matériaux qui entrent dans la composition de l'instrument devraient être précisés. Il s'agit, au minimum, d'énumérer les matériaux qui entreront en contact direct avec l'utilisateur ou le patient. Il faudrait toutefois préciser également les autres matériaux de nature importante. Il est possible de faire référence aux normes applicables relatives aux matériaux.

(3)4.3.2 Modifications de l'homologation

Si la demande vise la modification d'un instrument médical homologué ou se fonde sur la modification d'un instrument médical homologué, une description des modifications est requise (p. x. modifications à la conception, au rendement, aux indications, etc.). Des comparaisons peuvent être employées pour justifier la modification, mais seulement si

elles sont faites par rapport à un instrument actuellement homologué au Canada. Si cette méthode est utilisée, il faut s'assurer de mentionner l'homologation canadienne de l'instrument médical par rapport auquel la comparaison est faite. Les comparaisons des principales spécifications de l'instrument visé et du comparateur peuvent être présentées sous forme de tableau.

(3)4.3.3 Médicaments

Si l'instrument contient un ingrédient pharmaceutique actif (IPA) ou un médicament, une description de la substance et des renseignements détaillés sur celle-ci devraient être fournis, notamment l'identité et la source de cette substance, la raison de sa présence, son innocuité et son rendement dans l'application prévue. Il est possible de consulter les politiques de Santé Canada sur la classification des produits mixtes Politique sur les produits mixtes : médicaments et matériels médicaux - décisions (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/combo_mixte_dec_po1-fra.php) Produits mixtes : Médicaments et matériels médicaux (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/combo_mixte_pol_2006-fra.php) sur le site Web de Santé Canada.

(3)4.4 Philosophie de conception

Les caractéristiques qui permettent l'utilisation de l'instrument pour le traitement des maladies et les fins pour lesquelles il est fabriqué, vendu ou représenté par le fabricant devraient être décrites. Une courte description de la science ou de la technologie sous-jacente, des principes de conception et/ou des principes théoriques sur lesquels repose le fonctionnement de l'instrument devrait être présentée de façon à établir un lien avec les indications d'emploi alléguées. Des références et des comparaisons avec des versions ou des générations précédentes appropriées de l'instrument peuvent être présentées, accompagnées du numéro d'homologation de la version précédente. Les tableaux sont préférables pour établir cette comparaison.

(3)4.5 Indications et/ou usage prévu et contre-indications

Les indications d'emploi alléguées ou usages prévus de l'instrument, tel qu'ils figurent dans l'étiquetage, doivent être énoncés. Les contre-indications relatives à l'instrument doivent également être énumérées de la même manière que dans l'étiquetage.

L'énoncé des indications d'emploi doit décrire les maladies ou les affections que l'instrument permet de diagnostiquer, de traiter, de prévenir ou d'atténuer, ainsi que l'état clinique du patient pour lequel l'utilisation est indiquée. Il peut également préciser la population pour laquelle l'utilisation de l'instrument est indiquée.

L'énoncé des usages prévus doit préciser la fonction diagnostique ou thérapeutique de l'instrument et peut aussi décrire l'intervention médicale pour laquelle l'instrument doit être utilisé et préciser s'il s'agit ou non d'un instrument à usage unique. Outre ces renseignements, il peut aussi fournir des indications sur la formation médicale que l'utilisateur devrait avoir reçue (selon les recommandations du fabricant).

L'énoncé des contre-indications doit préciser les états cliniques du patient pour lesquels l'utilisation de l'instrument serait déconseillée.

Ces renseignements devraient être reproduits sur toutes les demandes de modification de l'homologation à des fins de référence, même s'ils demeurent inchangés.

(3)4.6 Étiquetage de l'instrument et de l'emballage, et documentation

Cette sous-section devrait comprendre des copies de l'ensemble des étiquettes, des notices, des brochures et des fiches sur le produit destiné à être utilisé avec l'instrument, de même qu'une copie des renseignements et du mode d'emploi à l'intention du médecin et/ou du patient. Les étiquettes seront examinées en fonction des exigences prévues aux articles 21, 22 et 23 du Règlement. Bien qu'une version provisoire de l'étiquetage puisse accompagner la demande d'homologation, une version définitive sera requise avant la délivrance de l'homologation.

Les indications d'emploi ou les usages prévus doivent être énoncés clairement sur l'étiquetage de l'instrument. Ils constitueront les allégations officielles en fonction desquelles l'évaluation sera effectuée en vue de l'homologation. Toutes les allégations, manifestes ou implicites, ayant été formulées dans toute autre partie de l'étiquetage (p. ex. mode d'emploi, matériel promotionnel ou publicitaire) doivent cadrer avec les indications d'emploi ou les usages prévus officiels.

Le document d'étiquetage devrait comprendre, selon le cas, les méthodes d'élimination recommandées, la nature des produits de combustion, le risque d'explosion, etc.

L'étiquetage d'un instrument vendu dans des conditions non stériles, mais que l'on doit stériliser avant usage, doit faire mention du procédé de stérilisation recommandé.

Si le matériel d'étiquetage concerne des éléments ou des instruments qui ne sont pas actuellement homologués au Canada, l'étiquetage devrait en faire mention.

Santé Canada a publié des directives en matière d'étiquetage des instruments. Il convient de les consulter pour obtenir plus d'information à ce sujet.

Il est possible de fournir sur CD plutôt que sur support papier le guide d'utilisation d'un instrument s'il est trop volumineux pour être transmis avec la demande.

(3)4.7 Historique de la commercialisation

(3)4.7.1 Au Canada et à l'étranger

Un résumé de l'historique de la commercialisation de l'instrument visé est requis. Ce résumé devrait comprendre les demandes présentées au Programme d'accès spécial (PAS) et les résultats de ces demandes. De plus, le fabricant doit fournir une liste des pays ou des régions où se vend actuellement l'instrument et le nombre total d'unités vendues par pays ou par région.

L'historique de commercialisation d'une version antérieure homologuée de l'instrument peut parfois servir à étayer la sûreté et l'efficacité de l'instrument actuel. Si c'est le cas, il est alors possible de fournir le nom du produit de comparaison, son numéro de référence d'approbation (p. ex. Homologation d'un instrument médical) et le nombre d'unités vendues.

(3)4.7.2 Déclaration des incidents et rappels

Le demandeur devrait fournir un résumé des problèmes signalés relativement à l'instrument, des renseignements détaillés sur les rappels et des renseignements sur la statut mesures correctives apportées. Le pays où a eu lieu l'incident ou le rappel devrait être clairement indiqué. Les incidents signalés devraient comprendre tout incident survenu au Canada dans le cadre du PAS ou d'une demande antérieure présentée au Canada, s'il est connu.

Si l'historique de commercialisation d'un instrument prédictat est présenté, les rappels et les déclarations d'incidents qui y sont associés devraient également être résumés ici. Si le nombre d'incidents est très élevé, le demandeur doit fournir une description générale

selon les types de problèmes et indiquer le nombre d'incidents de chaque type. La description de chaque type de problème devrait être claire et toute mesure corrective prise devrait être expliquée.

(3)5.0 Sûreté et efficacité

(3)5.1 Normes

Une liste des normes auxquelles s'est conformé le demandeur, en tout ou en partie, lors de la conception et de la fabrication de l'instrument devrait être fournie. Il peut s'agir de normes nationales ou internationales. Si le demandeur revendique une conformité partielle ou complète pour étayer la sûreté et l'efficacité de l'instrument, il doit alors s'assurer de fournir le titre en entier, la version ou le numéro d'identification, la date et l'organisme responsable de chaque norme. Il est possible d'utiliser un tableau.

Dans le cas des normes reconnues par Santé Canada, le fabricant peut signer une « déclaration de conformité ». Les « déclarations de conformité » doivent être fournies sur le formulaire de « déclaration de conformité » de Santé Canada. Veuillez consulter le document intitulé *Ligne directrice - La Reconnaissance et l'utilisation des normes en vertu du Règlement sur les instruments médicaux* et ses mises à jour connexes pour obtenir des renseignements importants sur ce processus et son rôle dans les demandes d'homologation d'instruments médicaux. Il est possible d'obtenir le formulaire de déclaration de conformité, la liste actuelle des normes et les lignes directrices connexes sur le site Web (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/standards-normes/index-fra.php>) de Santé Canada.

L'utilisation de normes n'est pas obligatoire. Le fabricant peut choisir de démontrer la sûreté et l'efficacité indépendamment de toute norme nationale ou internationale.

(3)5.2 Études précliniques

Des directives complémentaires sur les essais précliniques des instruments médicaux de certaines classes sont disponibles.

Veuillez consulter le site Web de Santé Canada pour obtenir des précisions à ce sujet.

(3)5.2.1 Essais physiques et mécaniques, et essais au banc

Des essais physiques doivent être réalisés pour prévoir dans quelle mesure l'appareil fonctionnera comme prévu. De plus, les essais devraient permettre d'évaluer la réaction de l'instrument aux agents de stress physiologiques, à des conditions et à des forces indésirables, à l'utilisation de longue durée et à tous les modes de défaillance connus et possibles.

Un sommaire du but, des conditions, des méthodes et des résultats de chaque essai présenté ici est requis. Le nombre d'unités mis à l'essai, les critères de succès et d'échec et les justifications, ainsi que les évaluations statistiques devraient être décrits. Le fabricant devra présenter les conclusions auxquelles il est arrivé de même qu'une analyse des résultats et des conclusions. Une justification devrait être fournie pour tout essai infructueux. Le résumé devrait comprendre une analyse des essais en ce qui a trait à la sûreté et à l'efficacité, et cette analyse devrait mettre en évidence la façon dont les essais choisis permettent de résoudre les problèmes propres aux instruments.

(3)5.2.2 Vérification et validation du logiciel

Si un instrument comprend un logiciel, une description de celui-ci et de ses effets sur la sûreté et l'efficacité de l'instrument devrait être fournie. De plus, un résumé des essais de vérification et de validation et les résultats finals sont requis, de même que l'historique des révisions du logiciel. La traçabilité entre les exigences du système, l'atténuation des risques logiciels et les essais réalisés doit être clairement indiquée dans la présente section. Toutes les anomalies non résolues dans la version finale du logiciel devraient être résumées, et les motifs justifiant l'acceptabilité de ces anomalies devraient être indiqués.

Pour ce qui est de la validation du logiciel, il convient de préciser l'environnement d'essai (p. ex. à l'interne, milieu simulé, milieu clinique, etc.). La version mise à l'essai doit être clairement indiquée et devrait correspondre à la version finale du logiciel, sinon le demandeur doit fournir une justification.

(3)5.2.3 Essais de biocompatibilité

Les essais de biocompatibilité caractérisent les réponses biologiques aux matériaux. Si l'instrument entre en contact avec le patient, l'évaluation de la biocompatibilité de tous les matériaux susceptibles d'entrer en contact avec le patient est alors requise. Ces essais

devraient être réalisés avec des échantillons du produit fini une fois la fabrication et le traitement terminés (p. ex. stérilisation). Les écarts par rapport à cette façon de procéder doivent être justifiés. Les allégations générales faites par le fournisseur de matières premières sont généralement insuffisantes.

Le résumé devrait traiter des essais réalisés, des normes appliquées, de la méthodologie des essais, du choix des critères de succès ou d'échec avec justification en plus de comprendre un sommaire des résultats et des conclusions tirées. En général, les normes ISO 10993 servent de norme étalon pour l'évaluation de la biocompatibilité. L'utilisation d'autres normes devrait être justifiée et comparée aux méthodes des normes ISO 10993.

Si une déclaration de conformité aux normes ISO 10993 est utilisée pour appuyer la méthodologie, il faut fournir un résumé des résultats ainsi que la conclusion (p. ex. les essais de cytotoxicité ont révélé une toxicité légère [score moyen de 1] du matériau qui entre en contact avec les patients; par conséquent, l'instrument est jugé biocompatible pour l'usage prévu).

Les fiches signalétiques (FS) ne suffisent pas à démontrer la biocompatibilité.

(3)5.2.4 Pyrogénicité

Lorsque l'évaluation de la biocompatibilité comprend l'évaluation des problèmes de toxicité générale (c.-à.d. aigus, subaigus ou subchroniques), les données et les méthodes des essais sur les pyrogènes devraient également être résumées : fréquence des essais, nombre d'unités mises à l'essai, méthodes d'essai, toute dérogation à ces essais et résultats des essais. Les essais de pyrogénicité devraient être envisagées pour l'évaluation des instruments médicaux conformément à la norme ISO 10993-11.

(3)5.2.5 Études sur les animaux

Les études sur les animaux servant à étayer la sûreté et l'efficacité chez l'humain devraient faire l'objet d'un résumé. Ces études devraient être entreprises en ayant recours à de bonnes pratiques de laboratoire¹. Le résumé devrait comprendre les objectifs, un sommaire de la méthodologie et des résultats, de même que les conclusions du fabricant. Les conclusions des études devraient porter sur les interactions de l'instrument avec les

¹ L'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (l'OCDE) sur les Bonnes pratiques de laboratoire et vérification du respect de ces pratiques (www.OECD.org)

liquides organiques et les tissus des animaux, ainsi que sur la sûreté et l'efficacité fonctionnelle de l'instrument dans le ou les modèles animaux expérimentaux. Le demandeur devrait également aborder la raison du choix de ces modèles animaux (et leurs limites).

Voir la section (3)5.2.3 pour obtenir des renseignements sur les essais de biocompatibilité nécessitant l'utilisation de modèles animaux.

(3)5.3 Données cliniques

Une évaluation des données cliniques est nécessaire afin de déterminer la sûreté et l'efficacité cliniques d'un instrument médical pour chaque indication d'emploi déclarée. Cette évaluation repose sur les données cliniques disponibles et pertinentes tirées des publications ou sur les enquêtes faites sur les instruments. Il peut être nécessaire de produire des données cliniques complémentaires afin de traiter des questions particulières concernant certains instruments médicaux.

S'il existe déjà des données cliniques bien établies sur la technologie d'un instrument donné, les preuves peuvent être présentées sous la forme d'une recension des écrits scientifiques pertinents évalués par les pairs. Si l'on fait référence à un instrument autre que l'instrument visé pour étayer la sûreté ou l'efficacité, il faut en démontrer la pertinence en procédant à une comparaison exhaustive des deux instruments sur les plans de la conception, des caractéristiques et des capacités de rendement. Ces éléments de comparaison peuvent être présentés dans un tableau. Les publications à l'appui devraient être mentionnées, mais il n'est pas nécessaire d'en fournir une copie, à moins que cela soit essentiel pour étayer la sûreté ou l'efficacité. Les articles mentionnés à la Section (3) 6.0 ne sont pas spécifiques à l'évidence clinique. Lister tous les articles dans la section (3) 6.0 est acceptable, sous réserve qu'il existe une discussion à l'appui de de l'utilisation clinique dans la section (3) 5.3 avec une référence appropriée aux articles dans la section (3) 6.0.

Les données cliniques issues de recherches cliniques sur un instrument menées au Canada ou dans d'autres pays devraient être résumées. Les résumés devraient indiquer les objectifs, la méthodologie et les résultats présentés en contexte, de façon claire et logique. Les conclusions quant au résultat des études cliniques devraient être précédées d'une analyse dans le contexte de la documentation publiée. Les significations statistique et clinique des résultats devraient être prises en compte et analysées de façon critique.

(3)5.4 Stérilisation

(3)5.4.1 Validation de la stérilisation

Si l'instrument visé est vendu stérilisé ou devra être stérilisé, les données de validation des procédés devraient comprendre les données des essais de stérilité, une référence à une méthode d'essai normalisée et une attestation ou preuve de validation réussie dans les conditions réelles où le produit doit être stérilisé. Il faudrait également déterminer la biocontamination et indiquer le milieu de culture utilisé, le temps et la température d'incubation, les contrôles, le nombre d'échantillons examinés et la fréquence des essais. Un niveau garanti de stérilité de 10^{-6} est généralement requis.

Si un indicateur biologique a été utilisé, il faut décrire l'endroit où il a été placé et justifier le choix de cet endroit (p. ex. endroit « le plus difficile à stériliser »). Si plusieurs instruments doivent être stérilisés ensemble, le scénario de la pire éventualité ou le produit le plus difficile à stériliser devrait faire l'objet d'une validation. On peut se servir d'une attestation de validation. Le fabricant devrait également démontrer qu'il dispose d'un procédé pour surveiller de façon régulière les niveaux de biocontamination afin de confirmer que la méthode de stérilisation demeure valide. Il peut aussi proposer et valider une méthode de libération paramétrique. Si on a utilisé un dispositif d'épreuve de procédé pour évaluer le procédé de stérilisation, il faut démontrer que ce dispositif présente une résistance à la stérilisation équivalente ou supérieure aux indicateurs biologiques placés dans le produit ou l'emballage.

Si le produit doit être stérilisé de nouveau par l'utilisateur, une description du procédé de stérilisation recommandé à l'intention de l'utilisateur devrait être fournie, ainsi qu'une preuve de validation. La validation devrait porter sur la stérilité et permettre aussi de confirmer que le procédé ne compromet pas l'intégrité ni le rendement du produit. La méthode de stérilisation validée et recommandée devrait faire partie des renseignements mentionnés sur l'étiquetage de l'instrument.

(3)5.4.2 Toxicité résiduelle

Si l'agent stérilisant est toxique ou produit des résidus toxiques, le demandeur devrait présenter un résumé des données d'essais ainsi que des méthodes employées pour établir que la concentration de l'agent et/ou de ses résidus se situe dans les limites acceptables. En ce qui concerne les résidus d'oxyde d'éthylène, la concentration devrait se situer dans

les limites acceptables [recommandées dans la version la plus récente de la norme ISO 10993-7], compte tenu de la durée de contact de l'instrument avec le corps ou le tissu. Si une autre méthode de stérilisation a été utilisée, une description des solutions apportées pour régler les problèmes de toxicité résiduelle devrait être fournie.

(3)5.5 Emballage

L'emballage de l'instrument (ou de ses éléments, le cas échéant) devrait être décrit, notamment les matériaux qui le composent. Il serait important de mentionner les caractéristiques de protection de l'emballage (p. ex. maintien de la stérilité, protection contre l'humidité, photosensibilité, protection durant le transport, etc.).

(3)5.6 Validation de la durée de conservation

(3)5.6.1 Durée de conservation du produit

Si le produit a une durée de conservation limitée, les résultats des essais de durée de conservation devraient être fournis et la durée de conservation alléguée être clairement indiquée. La méthode utilisée (p. ex. essai accéléré vs en temps réel) devrait être présentée ainsi que les conditions d'entreposage et l'état du produit au moment des essais (p. ex. produit stérilisé, version de production, prototype, transport, simulation, etc.). En ce qui concerne les instruments contenant des matériaux dont la stabilité est inconnue, il faudrait recueillir des données en temps réel.

(3)5.6.2 Durée de conservation de l'emballage

Si l'instrument exige un emballage spécial (p. ex. considérations liées à la stérilité, l'humidité, la photosensibilité, la pression ou la réaction d'oxydation sous rayonnement), il faudrait démontrer que l'emballage est adéquat. Dans le même ordre d'idées, le demandeur devrait faire la preuve que l'emballage peut maintenir l'intégrité de l'instrument et de l'environnement interne durant la manutention, le transport et l'entreposage (c'est-à-dire [c.-à-d.], selon la durée de conservation alléguée). Pour ce qui est de la stérilité, il faut s'assurer que les méthodes d'essai permettent de vérifier à la fois l'intégrité et la stérilité des joints d'étanchéité (p. ex. émission de bulles, pénétration de colorant, etc.).

(3)6.0 Bibliographie

Pour faciliter le processus d'examen, le fabricant devrait fournir une bibliographie (c.-à-d. une liste de documents de référence) de toutes les publications pertinentes traitant de l'utilisation, de la sûreté, de l'efficacité et des indications d'emploi de l'instrument en question. Si des renseignements figurant dans l'une de ces publications sont présentés comme preuve principale de la sûreté et de l'efficacité de l'instrument, un résumé des sections pertinentes, y compris les données sur lesquelles sont fondées les conclusions qui y sont tirées, doit être fourni, en plus d'une copie de ces publications. Il faut prendre soin de s'assurer que les documents de référence sont d'actualité et s'appliquent à la demande actuelle. La bibliographie n'est peut-être pas nécessaire si l'instrument (ou sa technologie) est bien connu et utilisé depuis longtemps.

4 CONTENU DES DEMANDES PRÉCOMMERCIALISATION D'HOMOLOGATION DES INSTRUMENTS MÉDICAUX DE CLASSE IV

Une demande d'homologation d'instruments médicaux de classe IV doit contenir les renseignements et les documents énoncés au paragraphe 32(4) du *Règlement sur les instruments médicaux*. Le tableau 2 donne un aperçu de la forme des demandes précommercialisation d'homologation des instruments médicaux de classe IV.

Tableau 2 : Forme de la table des matières des demandes précommercialisation d'homologation des instruments médicaux de classe IV (autres que les instruments diagnostiques in vitro)

SECTION/ SOUS-TITRE	TITRE PRINCIPAL	EMPLACEMENT DANS LA DEMANDE		
		ONGLET ou SECTION	PAGES	VOLUME
	EXIGENCES RELATIVES À LA DEMANDE			
1.0	Table des matières			
2.0	Renseignements administratifs			
2.1	Formulaire de demande et formulaire sur les frais			
2.2	Certificat de système de gestion de la qualité			
3.0	Correspondance préalable à la présentation			
4.0	Renseignements précommercialisation complémentaires sur les instruments médicaux de classe IV			
4.1	Lettre d'accompagnement			
4.2	Sommaire			
4.3	Description de l'instrument			
4.3.1	Description générale			
4.3.2	Modifications de l'homologation			

4.3.3	Médicaments			
4.4	Philosophie de conception			
4.5	Indications et/ou usage prévu et contre- indications			
4.6	Système d'enregistrement des implants			
4.7	Étiquetage de l'instrument et de l'emballage, et documentation			
4.8	Historique de la commercialisation			
4.8.1	Au Canada et à l'étranger			
4.8.2	Déclaration des incidents et rappels			
4.9	Fabrication et contrôle de la qualité			
4.9.1	Spécifications des matériaux			
4.9.2	Instruments contenant des matériaux biologiques, des tissus animaux ou humains ou des dérivés			
4.9.2.1	Tissus animaux			
4.9.2.2	Tissus humains			
4.9.2.3	Produits recombinants et de fermentation			
4.9.3	Plan qualité propre à l'instrument			
4.9.4	Procédés de fabrication et activités de contrôle de la qualité			
4.9.5	Études de validation des procédés			
4.9.6	Stérilisation			
4.9.6.1	Validation de la stérilisation			
4.9.6.2	Toxicité résiduelle			
4.9.7	Emballage			
4.9.8	Validation de la durée de conservation			
4.9.8.1	Durée de conservation du produit			
4.9.8.2	Durée de conservation de l'emballage			
5.0	Études sur la sûreté et l'efficacité			
5.1	Normes			
5.2	Études précliniques			
5.2.1	Essais physiques et mécaniques, et essais au banc			
5.2.2	Vérification et validation du logiciel			
5.2.3	Essais de biocompatibilité			
5.2.4	Pyrogénicité			
5.2.5	Études sur les animaux			
5.3	Données cliniques			
6.0	Études publiées et bibliographie			
7.0	Évaluation des risques			

(4)1.0 Table des matières

La présente section contient la table des matières de l'ensemble de la demande. La table des matières devrait énumérer tous les documents inclus dans la demande et respecter la structure du tableau 2 ci-dessus. Les deux dernières colonnes doivent être remplies par le fabricant et indiquer le numéro de la section ainsi que le numéro de page. Les sections qui ne s'appliquent pas devraient porter la mention « S.O. ».

(4)2.0 Renseignements administratifs

(4)2.1 Formulaire de demande et formulaires sur les frais

Un formulaire de demande et un formulaire sur les frais remplis et signés devraient être produits dans cette sous-section.

(4)2.2 Certificat de système de gestion de la qualité

Cette sous-section présente un exemplaire du certificat de système de gestion de la qualité attestant que le système de gestion de la qualité utilisé lors de la conception et de la fabrication de l'instrument respecte la norme CAN/CSA ISO 13485:2003, *Dispositifs médicaux - Système de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires*. Santé Canada acceptera uniquement les certificats de système qualité délivrés par des organisations de vérification tierces spéciales appelées registraires reconnus du Système canadien d'évaluation de la conformité des matériels médicaux (SCECMM).

(4)3.0 Correspondance préalable à la présentation

Au cours du cycle de vie du produit, une correspondance préalable à la présentation peut être échangée entre Santé Canada et le demandeur, et des réunions par téléconférence peuvent être tenues. Cette sous-section contiendra tous les renseignements relatifs à la période précédant la présentation, notamment la trousse de renseignements à fournir avant les réunions préalables à la présentation, l'ordre du jour de la réunion, les diapositives des présentations, les procès-verbaux finals des réunions de même que toute correspondance électronique relative à certains volets précis de la demande.

(4)4.0 Renseignements précommercialisation complémentaires sur les instruments médicaux de classe IV

(4)4.1 Lettre d'accompagnement

Tout renseignement transmis à Santé Canada devrait être accompagné d'une lettre dans laquelle devraient figurer l'objectif de la demande ainsi qu'une courte description de la trousse déposée. La lettre d'accompagnement ne devrait pas contenir d'information scientifique détaillée.

(4)4.2 Sommaire

Les demandes d'homologation des instruments médicaux de classe IV (ou les demandes de modification) devraient être accompagnées d'un sommaire du contenu scientifique présenté à l'appui. Dans ce sommaire devraient figurer le nom de l'instrument, son utilité générale, ainsi qu'un résumé détaillé des principaux documents à l'appui. Les demandeurs devraient déployer tous les efforts possibles pour fournir un texte d'introduction ou narratif afin d'aider à associer les documents présentés. Le sommaire devrait également faire état de toute exception ou circonstance inhabituelle que le fabricant souhaite souligner en ce qui concerne l'instrument ou la demande.

(4)4.3 Description de l'instrument

(4)4.3.1 Description générale

Le demandeur est tenu de fournir le nom et une description détaillée de l'instrument, ainsi que des explications sur sa fonction et les personnes appelées à l'utiliser. Si l'instrument fait partie d'un système, il faudrait également décrire les liens entre les éléments de ce système. Une représentation graphique étiquetée de l'instrument sous forme de diagrammes, de photographies ou de dessins est souvent utile.

Une courte description de tous les éléments fonctionnels de l'instrument devrait être fournie, y compris le logiciel et sa version actuelle, le cas échéant. Il convient d'identifier les éléments ou les accessoires qui peuvent être vendus séparément et utilisés avec d'autres instruments, unités ou systèmes médicaux. Il faut mentionner l'existence des variantes de l'instrument, ainsi que les paramètres qui varient d'un instrument à l'autre (p. ex. prothèses de hanche avec divers revêtements).

Les spécifications techniques et de rendement de l'instrument devraient être fournies.

Les matériaux qui entrent dans la composition de l'instrument devraient être précisés. Il s'agit, au minimum, d'énumérer les matériaux qui entreront en contact direct avec l'utilisateur ou le patient. Il faudrait toutefois préciser également les autres matériaux de nature importante. Il est possible de faire référence aux normes applicables relatives aux matériaux.

(4)4.3.2 Modifications de l'homologation

Si la demande vise la modification d'un instrument médical homologué ou se fonde sur la modification d'un instrument médical homologué, une description des modifications est requise (p. ex. modifications à la conception, au rendement, aux indications, etc.). Des comparaisons peuvent être utilisées pour justifier la modification, mais seulement si elles sont faites par rapport à un instrument actuellement homologué au Canada. Si cette méthode est utilisée, il faut s'assurer de mentionner l'homologation canadienne de l'instrument médical par rapport auquel la comparaison est faite. Les comparaisons des principales spécifications de l'instrument visé du comparateur peuvent être présentées sous forme de tableau.

(4)4.3.3 Médicaments

Si l'instrument contient un ingrédient pharmaceutique actif (IPA) ou un médicament, une description de la substance et des renseignements détaillés sur celle-ci devraient être fournis, notamment l'identité et la source de cette substance, la raison de sa présence, son innocuité et son rendement dans l'application prévue. Il est possible de consulter les politiques de Santé Canada sur la classification des produits mixtes Politique sur les produits mixtes : médicaments et matériels médicaux - décisions (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/combo_mixte_dec_po1-fra.php) et Produits mixtes : Médicaments et matériels médicaux (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/combo_mixte_pol_2006-fra.php) sur le site Web de Santé Canada.

(4)4.4 Philosophie de conception

Les caractéristiques qui permettent l'utilisation de l'instrument pour le traitement des maladies et les fins pour lesquelles il est fabriqué, vendu ou représenté par le fabricant devraient être décrites. Une courte description de la science ou de la technologie sous-jacente, des principes de conception et/ou des principes théoriques sur lesquels repose le fonctionnement de l'instrument

devrait être présentée de façon à établir un lien avec les indications d'emploi alléguées. Des références et des comparaisons avec des versions ou des générations précédentes appropriées de l'instrument peuvent être présentées, accompagnées du numéro d'homologation de la version précédente. Les tableaux sont préférables pour établir cette comparaison.

(4)4.5 Indications et/ou usage prévu et contre-indications

Les indications d'emploi alléguées ou usages prévus de l'instrument, tel qu'ils figurent sur l'étiquetage, doivent être énoncés. Les contre-indications relatives à l'instrument doivent également être énumérées de la même manière que sur l'étiquetage.

L'énoncé des indications d'emploi doit décrire les maladies ou les affections que l'instrument permet de diagnostiquer, de traiter, de prévenir ou d'atténuer, ainsi que l'état clinique du patient pour lequel l'utilisation est indiquée. Il peut également préciser la population pour laquelle l'utilisation de l'instrument est indiquée.

L'énoncé des usages prévus doit préciser la fonction diagnostique ou thérapeutique de l'instrument et peut aussi décrire l'intervention médicale pour laquelle l'instrument doit être utilisé et préciser s'il s'agit ou non d'un instrument à usage unique. Outre ces renseignements, il peut aussi fournir des indications sur la formation médicale que l'utilisateur devrait avoir reçue (selon les recommandations du fabricant).

L'énoncé des contre-indications doit préciser les états cliniques du patient pour lesquels l'utilisation de l'instrument serait déconseillée.

Ces renseignements devraient être reproduits sur toutes les demandes de modification de l'homologation à des fins de référence, même s'ils demeurent inchangés.

(4)4.6 Système d'enregistrement des implants

La présente section s'applique aux implants tels qu'ils sont définis à l'annexe 2 du Règlement :

- valvule cardiaque;
- anneau pour annuloplastie;
- instruments implantables actifs suivants;
- tous les modèles de stimulateurs cardiaques implantables et d'électrodes;
- tous les modèles de défibrillateurs implantables et d'électrodes;
- coeur artificiel;
- dispositif d'assistance ventriculaire implantable;
- système implantable pour la perfusion de médicaments.

Si l'instrument visé est un implant qui doit être enregistré, le fabricant doit se conformer aux articles 66 à 68 du Règlement. Dans sa demande, le fabricant doit fournir les fiches d'enregistrement des implants qui satisfont aux exigences énoncées à l'article 66 du Règlement.

(4)4.7 Étiquetage de l'instrument et de l'emballage, et documentation

Cette sous-section devrait comprendre des copies de l'ensemble des étiquettes, des notices, des brochures et des fiches sur le produit destiné à être utilisé avec l'instrument, de même qu'une copie des renseignements et du mode d'emploi à l'intention du médecin et/ou du patient. Les étiquettes seront examinées en fonction des exigences prévues aux articles 21, 22 et 23 du Règlement. Bien qu'une version provisoire de l'étiquetage puisse accompagner la demande d'homologation, une version définitive sera requise avant la délivrance de l'homologation.

Les indications d'emploi ou les usages prévus doivent être énoncés clairement sur l'étiquetage de l'instrument. Ils constitueront les allégations officielles en fonction desquelles l'évaluation sera effectuée en vue de l'homologation. Toutes les allégations, manifestes ou implicites, ayant été formulées dans toute autre partie de l'étiquetage (p. ex. mode d'emploi, matériel promotionnel ou publicitaire) doivent cadrer avec les indications d'emploi ou les usages prévus officiels.

Le document d'étiquetage devrait comprendre, selon le cas, les méthodes d'élimination recommandées, la nature des produits de combustion, le risque d'explosion, etc.

L'étiquetage d'un instrument vendu dans des conditions non stériles, mais que l'on doit stériliser avant usage, doit faire mention du procédé de stérilisation recommandé.

Si le matériel d'étiquetage concerne des éléments ou des instruments qui ne sont pas actuellement homologués au Canada, l'étiquetage devrait en faire mention.

Santé Canada a publié des directives en matière d'étiquetage des instruments. Il convient de les consulter pour obtenir plus d'information à ce sujet.

Il est possible de fournir sur CD plutôt que sur support papier le guide d'utilisation d'un instrument s'il est trop volumineux pour être transmis avec la demande.

(4)4.8 Historique de la commercialisation

(4)4.8.1 Au Canada et à l'étranger

Un résumé de l'historique de la commercialisation de l'instrument visé est requis. Ce résumé devrait comprendre les demandes présentées au Programme d'accès spécial (PAS) et les résultats de ces demandes. De plus, le fabricant doit fournir une liste des pays ou des régions où se vend actuellement l'instrument et le nombre total d'unités vendues par pays ou par région.

L'historique de commercialisation d'une version antérieure homologuée de l'instrument peut parfois servir à étayer la sûreté et l'efficacité de l'instrument actuel. Si c'est le cas, il est alors possible de fournir le nom du produit de comparaison, son numéro de référence d'approbation (p. ex. Homologation d'un instrument médical) et le nombre d'unités vendues.

(4)4.8.2 Déclaration des incidents et rappels

Le demandeur devrait fournir un résumé des problèmes signalés relativement à l'instrument, des renseignements détaillés sur les rappels et des renseignements sur la situation actuelle ou sur les mesures correctives apportées. Le pays où a eu lieu l'incident ou le rappel devrait être clairement indiqué. Les incidents signalés devraient comprendre tout incident survenu au Canada dans le cadre du PAS ou d'une demande antérieure présentée au Canada, s'il est connu.

Si l'historique de commercialisation d'un instrument prédictat est présenté, les rappels et les déclarations d'incidents qui y sont associés devraient également être résumés ici. Si le nombre d'incidents est très élevé, le demandeur doit fournir une description générale selon les types de problèmes et indiquer le nombre d'incidents de chaque type. La description de chaque type de problème devrait être claire et toute mesure corrective prise devrait être expliquée.

(4)4.9 Fabrication et contrôle de la qualité

(4)4.9.1 Spécifications des matériaux

Les détails sur l'identification et les spécifications des matériaux, y compris celles des matières premières et des éléments, devraient être fournis. Les renseignements devraient comprendre la caractérisation chimique et physique complète de tous les matériaux constitutifs, surtout ceux qui entrent en contact avec le patient ou qui sont considérés comme essentiels à la conception ou au fonctionnement d'un composant.

S'il y a lieu, les produits chimiques devraient être identifiés au moyen du numéro de registre de l'IUPAC (Union internationale de chimie pure et appliquée) ou du CAS (Chemical Abstract Service). Un renvoi aux normes sur les produits applicables peut également s'avérer utile dans cette description.

Il est possible de renvoyer à la présentation de renseignements exclusifs d'un produit dans laquelle figurent ces renseignements.

(4)4.9.2 Instruments contenant des matériaux biologiques ou des dérivés

La présente section s'applique à tous les instruments médicaux fabriqués avec des matériaux biologiques d'origine humaine, animale ou microbienne ou qui en contiennent. La présence de matériaux biologiques qui sont des dérivés de l'héparine ou du suif (p. ex. du glycérol), ne requiert pas nécessairement de présenter une demande d'homologation d'instrument de classe IV. Le demandeur doit fournir une description détaillée des matériaux, du traitement, des essais, de la manutention et de l'origine dans la demande d'homologation d'un instrument de classe III. On peut obtenir d'autres directives sur la classification auprès du Bureau des matériels médicaux.

Les renseignements détaillés attendus pour chaque matériau dépendent du type de biomatériau et des risques particuliers inhérents à ce matériau. Des directives sont présentées ci-dessous.

(4)4.9.2.1 Tissus animaux

Les renseignements suivants devraient être fournis, s'il y a lieu, relativement aux tissus animaux intégrés dans l'instrument :

- type de tissu;
- espèce animale;
- attestation du pays d'origine/de résidence de l'animal;
- nom et adresse du fournisseur de chaque matériau animal;

- certificat d'inspection vétérinaire;
- certificat d'inspection de l'abattoir;
- certificat attestant que l'animal était propre à l'alimentation humaine;
- détails sur la collecte, la manutention, la conservation et le transport du tissu;
- description des agents infectieux ou transmissibles connus pour leur capacité d'infecter l'animal source.

Il faudrait fournir des preuves attestant la mise en place i) d'un système de traçabilité des animaux et des tissus; ii) de processus et de procédures de contrôle de la qualité pour prévenir la contamination par des agents infectieux/transmissibles potentiels, notamment les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST). Les procédures de désinfection/décontamination en cas de contamination devraient également être mentionnées, ainsi qu'une validation appropriée.

Les résultats des études de validation des procédés devraient être inclus pour confirmer que des procédures de fabrication sont en place pour réduire au minimum les risques biologiques, particulièrement en ce qui concerne les virus et autres agents transmissibles. Si on allègue l'inactivation/élimination des agents responsables des EST, il faut produire des données détaillées sur les études réalisées. On peut consulter la directive Q5A de l'ICH, adoptée par la Direction des produits thérapeutiques, pour obtenir des renseignements sur la validation de l'inactivation virale.

Une évaluation de tout autre danger pertinent, par exemple ceux associés à la réponse locale de l'hôte au matériau animal (biocompatibilité), y compris les réponses pyrogènes, immunologiques ou toxicologiques, devrait être présentée.

(4)4.9.2.2 Tissus humains

Les instruments médicaux comportant des tissus d'origine humaine présentent un risque particulier, tant pour les patients que pour les fournisseurs de soins de santé. Les incidents signalés de transmission d'agents pathogènes par ces types d'instruments médicaux ont fait prendre conscience de la nécessité de réglementer la sélection, la collecte, le traitement et l'utilisation des matériaux d'origine humaine.

Les instruments médicaux qui contiennent des tissus humains viables ou non viables ayant fait l'objet d'une manipulation plus que minimale continueront d'être régis par le *Règlement sur les instruments médicaux* en tant qu'instruments médicaux de classe IV. Le Règlement a déterminé que tout produit faisant l'objet d'une manipulation minimale ne peut être un instrument médical. On trouvera la définition de « manipulation minimale » dans le *Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation* (Règlement sur les CTO) à l'adresse suivante :

<http://laws.justice.gc.ca/fra/DORS-2007-118/index.html>

À l'heure actuelle, les valvules cardiaques cryoconservées et la dure-mère d'origine humaine sont des instruments médicaux qui contiennent des tissus humains viables ou non viables ayant fait l'objet d'une « manipulation minimale ». Ces produits sont réglementés à titre d'instruments médicaux en raison des risques exceptionnels qu'ils peuvent présenter. Il est prévu d'assujettir ces instruments au régime de réglementation des CTO dans l'avenir.

Les renseignements sur la fabrication devraient comprendre les procédures de sélection des donneurs et les épreuves réalisées chez ces derniers (les épreuves de détection doivent être homologuées au Canada), les processus d'approvisionnement et de traitement, les contrôles concernant le transport des tissus et de leurs dérivés et la méthode de suivi employée. Les procédures de prévention des infections doivent également être décrites en détail et tenir compte de l'infectiosité potentielle des matériaux concernés.

(4)4.9.2.3 Produits recombinants et de fermentation

Les produits recombinants et les produits de fermentation peuvent faire partie d'un instrument médical. En général, ces produits utilisés seuls sont considérés comme des produits biologiques et sont réglementés par la DPBTG. Les lignées cellulaires servant à la production de matériaux pour les instruments médicaux doivent être complètement caractérisées et testées pour garantir l'absence de virus indésirables susceptibles d'être infectieux ou pathogènes pour les humains.

On sait 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 analogues à des rétrovirus. Il convient,

dans de tels cas, de démontrer que le procédé de fabrication permet d'éliminer ou d'inactiver ces rétrovirus. Les lignes directrices de l'ICH sur les produits de la biotechnologie adoptées par Santé Canada peuvent servir de guide sur la façon d'effectuer cette validation virale.

La caractérisation complète du ou des matériaux exprimés et du vecteur devrait être effectuée et comprendre les renseignements suivants : 1) la caractérisation physique, chimique et biologique complète des peptides/protéines par analyse, notamment par cartographie des peptides/protéines exprimés et/ou du vecteur, le cas échéant, SDS-PAGE, chromatographie par échange de cations, électrophorèse bidimensionnelle sur gel et chromatographie liquide à haute performance; 2) les résultats des épreuves biologiques in vivo et in vitro évaluant l'activité de l'instrument; 3) les résultats des études sur la pharmacocinétique, la biodistribution et les effets généraux de l'agent exprimé; 4) les données complètes sur la stérilisation et la stabilité.

(4)4.9.3 Plan qualité propre à l'instrument

Les exigences d'examen d'un plan qualité ne sont pas satisfaites par la certification ISO 13485 seule, voir la norme ISO 10005. Un plan qualité devrait préciser « quels processus, procédures et ressources associées seront appliquées, par qui et quand, afin de répondre aux exigences d'un projet, d'un produit, d'un processus ou d'un contrat particulier... ». On peut présenter ces renseignements dans une demande sous différentes formes : organigramme, diagramme de processus, matrice de document, tableau ou description textuelle. Un plan qualité propre à l'instrument visé devrait permettre de lier les exigences de l'instrument aux procédés, aux ressources et aux projets utilisés par le fabricant pour produire cet instrument.

(4)4.9.4 Procédés de fabrication et activités de contrôle de la qualité

Il est nécessaire de présenter une description des méthodes utilisées dans la fabrication, le traitement, l'emballage, l'entreposage et, le cas échéant, l'installation de l'instrument, ainsi que des contrôles en place. Ces renseignements peuvent être présentés sous la forme d'un organigramme, d'un diagramme ou d'une description textuelle, où chaque étape de contrôle est clairement indiquée. On doit fournir suffisamment de détails pour permettre à l'examineur de poser un jugement sur le caractère adéquat des contrôles mis en place.

Les activités et spécifications suivantes peuvent aider à s'assurer que les exigences relatives aux extrants de conception sont consignées dans des termes qui peuvent être vérifiés par rapport aux exigences relatives aux intrants de conception :

Une description des méthodes de contrôle de la qualité utilisées pour :

- les matières premières :
 - l'acceptation des composants;
 - les étapes intermédiaires de production;
 - l'instrument fini;
- les plans d'échantillonnage;
- les méthodes d'essai et d'inspection;
- les critères d'acceptation connexe.

Si plusieurs installations participent à la fabrication de l'instrument, les renseignements pertinents relatifs à chaque installation doivent être fournis. Si les renseignements sont les mêmes pour certains emplacements, cela devrait être indiqué.

Il est possible de renvoyer à la présentation de renseignements exclusifs d'un produit dans laquelle figurent ces renseignements.

(4)4.9.5 Études de validation des procédés

Si les résultats des procédés n'ont pu être entièrement vérifiés pendant la production régulière au moyen d'inspections ou d'essais, les résultats des études de validation des procédés doivent être présentés. Les données sur la validation des procédés devraient comprendre les données et les méthodes des essais, des renseignements sur les contrôles, le nombre d'échantillons mis à l'essai, la fréquence des essais et les motifs justifiant la validation des procédés (p. ex. les épreuves systématiques sur les produits finals ne sont pas assez sensibles, la fiabilité d'un procédé modifié est inconnue, etc.). Les procédures de surveillance et de contrôle des paramètres d'un procédé validé devraient être décrites en détail. La validation des procédés relative à la stérilisation ou à la durée de conservation devrait être inscrite séparément sous le titre « stérilisation » ou « durée de conservation ». Il n'est pas nécessaire de l'inclure dans la présente section.

(4)4.9.6 Stérilisation

(4)4.9.6.1 Validation de la stérilisation

Si l'instrument visé est vendu stérilisé ou devra être stérilisé, les données de validation des procédés devraient comprendre les données des essais de stérilité, une référence à une méthode d'essai normalisée et une attestation ou preuve de validation réussie dans les conditions réelles où le produit doit être stérilisé. Il faudrait également déterminer la biocontamination et indiquer le milieu de culture utilisé, le temps et la température d'incubation, les contrôles, le nombre d'échantillons examinés et la fréquence des essais. Un niveau garanti de stérilité de 10^{-6} est généralement requis.

Si un indicateur biologique a été utilisé, il faut décrire l'endroit où il a été placé et justifier le choix de cet endroit (p. ex. endroit « le plus difficile à stériliser »). Si plusieurs instruments doivent être stérilisés ensemble, le scénario de la pire éventualité ou le produit le plus difficile à stériliser devrait faire l'objet d'une validation. On peut se servir d'une attestation de validation. Le fabricant devrait également démontrer qu'il dispose d'un procédé pour surveiller de façon régulière les niveaux de biocontamination afin de confirmer que la méthode de stérilisation demeure valide. Il peut aussi proposer et valider une méthode de libération paramétrique. Si on a utilisé un dispositif d'épreuve de procédé pour évaluer le procédé de stérilisation, il faut démontrer que ce dispositif présente une résistance à la stérilisation équivalente ou supérieure aux indicateurs biologiques placés dans le produit ou l'emballage.

Si le produit doit être stérilisé de nouveau par l'utilisateur, une description du procédé de stérilisation recommandé à l'intention de l'utilisateur devrait être fournie, ainsi qu'une preuve de validation. La validation devrait porter sur la stérilité et permettre aussi de confirmer que le procédé ne compromet pas l'intégrité ni le rendement du produit. La méthode de stérilisation validée et recommandée devrait faire partie des renseignements mentionnés sur l'étiquetage de l'instrument.

(4)4.9.6.2 Toxicité résiduelle

Si l'agent stérilisant est toxique ou produit des résidus toxiques, le demandeur devrait présenter un résumé des données d'essai, ainsi que des méthodes employées pour établir que la concentration de l'agent et/ou de ses résidus se situe dans les limites acceptables. En ce qui concerne les résidus d'oxyde

d'éthylène, la concentration devrait se situer dans les limites acceptables recommandées dans la version la plus récente de la norme ISO 10993-7, compte tenu de la durée de contact de l'instrument avec le corps ou le tissu. Si une autre méthode de stérilisation a été utilisée, une description des solutions apportées pour régler les problèmes de toxicité résiduelle devrait être fournie.

(4)4.9.7 Emballage

L'emballage de l'instrument (ou de ses éléments, le cas échéant) devrait être décrit, notamment les matériaux qui le composent. Il serait important de mentionner les caractéristiques de protection de l'emballage (p. ex. maintien de la stérilité, protection contre l'humidité, photosensibilité, protection durant le transport, etc.).

(4)4.9.8 Validation de la durée de conservation

(4)4.9.8.1 Validation de la durée de conservation du produit

Si le produit a une durée de conservation limitée, les résultats des essais de durée de conservation devraient être fournis et la durée de conservation alléguée être clairement indiquée. La méthode utilisée (p. ex. essai accéléré vs en temps réel) devrait être présentée ainsi que les conditions d'entreposage et l'état du produit au moment des essais (p. ex. produit stérilisé, version de production, prototype, transport, simulation, etc.). En ce qui concerne les instruments contenant des matériaux dont la stabilité est inconnue, il faudrait recueillir des données en temps réel.

(4)4.9.8.2 Validation de la durée de conservation de l'emballage

Si l'instrument exige un emballage spécial (p. ex. considérations liées à la stérilité, l'humidité, la photosensibilité, la pression ou la réaction d'oxydation sous rayonnement), il faudrait démontrer que l'emballage est adéquat. Dans le même ordre d'idées, le demandeur devrait faire la preuve que l'emballage peut maintenir l'intégrité de l'instrument et de l'environnement interne durant la manutention, le transport et l'entreposage (c.-à-d. selon la durée de conservation alléguée). Pour ce qui est de la stérilité, il faut s'assurer que les méthodes d'essai permettent de vérifier à la fois l'intégrité et la stérilité des joints d'étanchéité (p. ex. émission de bulles, pénétration de colorant, etc.).

(4)5.0 Sûreté et efficacité

(4)5.1 Normes

Une liste des normes auxquelles s'est conformé le demandeur, en tout ou en partie, lors de la conception et de la fabrication de l'instrument devrait être fournie. Il peut s'agir de normes nationales ou internationales. Si le demandeur revendique une conformité partielle ou complète pour étayer la sûreté et l'efficacité de l'instrument, il doit alors s'assurer de fournir le titre en entier, la version ou le numéro d'identification, la date et l'organisme responsable de chaque norme. Il est possible d'utiliser un tableau.

Dans le cas des normes reconnues par Santé Canada, le fabricant peut signer une « déclaration de conformité ». Les « déclarations de conformité » doivent être fournies sur le formulaire de « déclaration de conformité » de Santé Canada. Veuillez consulter le document intitulé *Ligne directrice - La Reconnaissance et l'utilisation des normes en vertu du Règlement sur les instruments médicaux* et ses mises à jour connexes pour obtenir des renseignements importants sur ce processus et son rôle dans les demandes d'homologation d'instruments médicaux. Il est possible d'obtenir le formulaire de déclaration de conformité, la liste actuelle des normes et les lignes directrices connexes sur le site Web de Santé Canada. (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/index-eng.php>).

L'utilisation de normes n'est pas obligatoire. Le fabricant peut choisir de démontrer la sûreté et l'efficacité indépendamment de toute norme nationale ou internationale.

(4)5.2 Études précliniques

(4)5.2.1 Essais physiques et mécaniques, et essais au banc

Des essais physiques devraient être réalisés pour prévoir dans quelle mesure un instrument fonctionnera comme prévu. De plus, les essais devraient permettre d'évaluer la réaction de l'instrument aux agents de stress physiologiques, à des conditions et à des forces indésirables, à l'utilisation de longue durée et à tous les modes de défaillance connus et possibles.

Les données complètes sur les essais physiques ou mécaniques au banc devraient être fournies. Les rapports devraient comprendre les objectifs, la méthodologie, les résultats et les conclusions du fabricant sur tous les essais physiques réalisés sur l'instrument et ses composants. Le demandeur devrait présenter une justification pour tout essai infructueux

inattendu. Les critères d'acceptation et une justification de ceux-ci devraient accompagner les résultats des essais (les critères de succès ou d'échec devraient être clairement définis selon des méthodes issues d'une norme reconnue internationalement ou une méthode validée et présentée à Santé Canada pour examen).

(4)5.2.2 Vérification et validation du logiciel

Si un instrument comprend un logiciel, une description de celui-ci et de ses effets sur la sûreté et l'efficacité de l'instrument devrait être fournie. De plus, un résumé des essais de vérification et de validation et les résultats finals sont requis, de même que l'historique des révisions du logiciel. La traçabilité entre les exigences du système, l'atténuation des risques logiciels et les essais réalisés doit être clairement indiquée dans la présente section. Toutes les anomalies non résolues dans la version du logiciel utilisée devraient être résumées, et les motifs justifiant l'acceptabilité de ces anomalies devraient être indiqués.

Pour ce qui est de la validation du logiciel, il convient de préciser l'environnement d'essai (p. ex. à l'interne, milieu simulé, milieu clinique, etc.). La version mise à l'essai doit être clairement indiquée et devrait correspondre à la version finale du logiciel, sinon le demandeur doit fournir une justification.

(4)5.2.3 Essais de biocompatibilité

Les essais de biocompatibilité caractérisent les réponses biologiques aux matériaux. Si l'instrument entre en contact avec le patient, l'évaluation de la biocompatibilité de tous les matériaux susceptibles d'entrer en contact avec le patient est alors requise. Les essais devraient être réalisés avec des échantillons du produit fini une fois la fabrication et le traitement terminés (p. ex. stérilisation). Les écarts par rapport à cette façon de procéder doivent être justifiés. Les allégations générales faites par le fournisseur de matières premières sont généralement insuffisantes.

Des rapports décrivant les essais, les résultats et les analyses des données devraient être présentés. Pour chaque essai, le demandeur devrait indiquer clairement les critères d'acceptation prédéfinis et les résultats (p. ex. sous forme de tableau). En général, les normes ISO 10993 servent de norme étalon pour l'évaluation de la biocompatibilité. Si l'essai n'est pas effectué selon une norme actuellement reconnue, l'autre méthode validée devrait être fournie avec une justification de son utilisation (p. ex. instruments utilisant la nanotechnologie). Tout écart par rapport à une méthode normalisée devrait également être mentionné.

(4)5.2.4 Pyrogénicité

Lorsque l'évaluation de la biocompatibilité comprend l'évaluation des problèmes de toxicité générale (c.-à.d. aigus, subaigus ou subchroniques), les données et les méthodes des essais sur les pyrogènes devraient également être résumées : fréquence des essais, nombre d'unités mises à l'essai, méthodes d'essai, toute dérogation à ces essais et résultats des essais. Les essais de pyrogénicité devraient être envisagés pour l'évaluation des instruments médicaux conformément à la norme ISO 10993-11.

(4)5.2.5 Études sur les animaux

Les études les animaux servant à étayer la sûreté et l'efficacité chez l'humain devraient être présentées. Ces études devraient être entreprises en ayant recours à de bonnes pratiques de laboratoire². Les rapports devraient comprendre les objectifs, la méthodologie, les résultats, l'analyse et les conclusions du fabricant. Les conclusions des études devraient porter sur les interactions de l'instrument avec les liquides organiques et les tissus des animaux, ainsi que sur la sûreté et l'efficacité fonctionnelle de l'instrument dans le ou les modèles animaux expérimentaux. Le demandeur devrait également aborder la raison du choix de ces modèles (et leurs limites).

(4)5.3 Données cliniques

Une évaluation des données cliniques est nécessaire afin de déterminer la sûreté et l'efficacité cliniques d'un instrument médical pour chaque indication d'emploi déclarée. Cette évaluation repose sur les données cliniques disponibles et pertinentes tirées des publications ou sur les enquêtes faites sur les instruments. Il peut être nécessaire de produire des données cliniques complémentaires afin de traiter des questions particulières concernant certains instruments médicaux.

S'il existe déjà des données cliniques bien établies sur la technologie d'un instrument donné, les preuves peuvent être présentées sous la forme d'une recension des écrits scientifiques pertinents évalués par les pairs. Si l'on fait référence à un instrument autre que l'instrument visé pour étayer la sûreté ou l'efficacité, il faut en démontrer la pertinence en procédant à une comparaison exhaustive des deux instruments sur les plans de la conception, des caractéristiques et des capacités de rendement. Ces éléments de comparaison peuvent être présentés dans un tableau. Les publications à l'appui devraient être mentionnées, mais il n'est pas nécessaire d'en fournir

² L'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (l'OCDE) sur les Bonnes pratiques de laboratoire et vérification du respect de ces pratiques (www.OECD.org)

une copie, à moins que cela soit essentiel pour étayer la sûreté ou l'efficacité. Les articles mentionnés à la Section (4) 6.0 ne sont pas spécifiques à l'évidence clinique. Lister tous les articles dans la section (4) 6.0 est acceptable, sous réserve qu'il existe une discussion à l'appui de de l'utilisation clinique dans la section (4) 5.3 avec une référence appropriée aux articles dans la section (4) 6.0.

Les données cliniques issues de recherches cliniques sur un instrument menées au Canada ou dans d'autres pays devraient être résumées. Les résumés devraient indiquer les objectifs, la méthodologie et les résultats présentés en contexte, de façon claire et logique. Les conclusions quant au résultat des études cliniques devraient être précédées d'une analyse dans le contexte de la documentation publiée. Les significations statistique et clinique des résultats devraient être prises en compte et analysées de façon critique.

Des directives supplémentaires sur les essais cliniques des instruments médicaux de certaines classes sont disponibles. La liste des documents disponibles est affichée sur le site Web de Santé Canada sous la rubrique Directives : Matériels (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/index-fra.php> médicaux).

(4)6.0 Études publiées et bibliographie

Pour faciliter le processus d'examen, le fabricant devrait fournir une bibliographie (c.-à-d. une liste de documents de référence) de toutes les publications pertinentes traitant de l'utilisation, de la sûreté, de l'efficacité et des indications d'emploi de l'instrument en question. Si des renseignements figurant dans l'une de ces publications sont présentés comme preuve principale de la sûreté et de l'efficacité de l'instrument, un résumé des sections pertinentes, y compris les données sur lesquelles sont fondées les conclusions qui y sont tirées, doit être fourni, en plus d'une copie de ces publications essentielles. Il faut prendre soin de s'assurer que les documents de référence sont d'actualité et s'appliquent à la demande actuelle. La bibliographie n'est peut-être pas nécessaire si l'instrument (ou sa technologie) est bien connu et utilisé depuis longtemps.

(4)7.0 Évaluation des risques

L'évaluation des risques devrait s'appuyer sur une analyse et une évaluation des risques rattachés à l'utilisation de l'instrument, ainsi que sur les mesures de réduction des risques adoptées pour répondre aux exigences en matière de sûreté et d'efficacité. Le fabricant devrait révéler l'identité de la personne ou le nom de l'organisme qui a réalisé l'analyse des risques, et celle-ci devrait être effectuée sur la version de l'instrument qui fait l'objet de l'examen.

Les renseignements fournis devraient comprendre une description et une identification des instruments et des accessoires évalués dans le cadre de l'analyse des risques. Les aspects de la conception devraient faire l'objet d'une évaluation. La méthode d'analyse des risques doit convenir à l'instrument et au niveau de risque. Le demandeur devrait présenter une courte description de la technique employée pour évaluer les risques, la définition des risques et les normes utilisées pour l'évaluation. Il devrait fournir une liste des dangers critiques qui décrit la façon dont les risques associés à ces dangers ont été évalués et les mesures prises pour les réduire. Il faudrait également présenter une évaluation des risques comparés aux avantages présumés de l'instrument et les mesures prises afin de réduire les risques à des niveaux acceptables.

Si la demande vise la modification d'un instrument médical de classe IV déjà homologué (au Canada), les renseignements relatifs à l'évaluation des risques devraient porter principalement sur les nouveaux risques ou les risques modifiés et la réduction de ces risques.

Il est recommandé de consulter la version actuelle de la norme ISO 14971-1 intitulée *Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux*.

5.0 PRÉSENTATION DES DEMANDES

La présente section décrit les spécifications physiques concernant la présentation d'une demande sur support papier. La demande sur support papier constituera la copie officielle jusqu'à ce que Santé Canada accepte uniquement les demandes sous forme électronique. Une seule copie de la demande est nécessaire. Les manufacturiers et/ou promoteurs d'instruments devraient se conformer au format proposé ci-bas.

5.1 Structure et étiquetage des volumes de la demande

Les copies papier de la demande devraient être reliées de manière à faciliter l'accès à l'information. Des reliures à trois anneaux de dix centimètres (quatre pouces) ou moins devraient être utilisés pour tous les volumes de la demande. Les renseignements administratifs peuvent être soumis dans leur propre cartable ou dans un protège-document à même l'application, cependant l'emploi des protège-documents est à éviter pour toute autre information. Chaque reliure devrait porter le nom de l'instrument, le nom du fabricant et le numéro d'homologation (s'il y a lieu).

Chaque reliure devrait être numérotée en ordre séquentiel, commençant au volume 1. Il faut également indiquer sur l'étiquetage le numéro de volume de la reliure par rapport au nombre total de volumes du module, les sections que renferme le volume et la date de la présentation de la demande (mois, jour et année).

Voici un exemple d'une étiquette de reliure.

Nom de l'instrument : « ABC »
Nom du fabricant : « XYZ »
Numéro d'homologation : « 12345 »
Volume : 1 de 3
Sections : 1 à 6
Date de présentation : 1^{er} janvier 2010

Ces renseignements devraient paraître sur le dos et sur le devant de la reliure.

5.2 Structure et indication des renseignements que renferme la demande

Les renseignements que renferme la demande devraient être divisés en sections et en sous-sections. La table des matières donne un aperçu de la structure que les demandeurs sont tenus de respecter en ce qui concerne les demandes précommercialisation d'homologation d'instruments médicaux de classes III et IV, respectivement. Dans la table des matières, les sections et les sous-sections devraient être identifiées par le numéro décimal attribué et le titre approprié. La pagination peut être séquentielle en ce qui a trait à l'ensemble du document, ou par volume ou par section.

La lettre d'accompagnement devrait être placée dans la section des renseignements précommercialisation complémentaires sur les instruments médicaux de classe III/IV afin de faciliter le traitement de la demande par Santé Canada. La lettre d'accompagnement sera séparée de la demande d'homologation avant l'évaluation de celle-ci.

Si la demande comporte des renvois, le volume et la page devraient être clairement indiqués. Les abréviations et les acronymes devraient être définis la première fois qu'ils sont utilisés dans chaque volume. Il est également permis d'inclure un glossaire expliquant les abréviations et les acronymes au début de chaque volume. Des onglets devraient être utilisés pour indiquer le début d'une nouvelle section ou annexe.

5.3 Langue

Les renseignements de la demande devraient être rédigés en anglais ou en français. Les documents présentés dans une autre langue doivent être accompagnés d'une traduction anglaise ou française.

5.4 Marges et police de caractères

Le texte, les tableaux et les figures devraient être préparés en laissant une marge qui permet leur impression sur du papier de 8,5 sur 11 pouces. La marge de gauche devrait être assez large pour que la reliure n'empiète pas sur le texte. Le style et la taille de la police devraient permettre de lire facilement le texte suivi et le texte dans les tableaux et les figures, même une fois photocopiés. La police Times New Roman 12 points est recommandée pour le texte suivi.

6.0 BIBLIOGRAPHIE

Lignes directrices sur la précommercialisation d' instruments médicaux précis :

Demande d'homologation d'instrument relative à des systèmes de diagnostic à ultrasons et à des transducteurs
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/ultrasound_ultrasons-fra.php).

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)

Document d'orientation précommercialisation au sujet des endoprothèses vasculaires nues
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/stents_nues-fra.php)

Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation d'implants mammaires et d'expandeurs tissulaires
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/breast_impl_mammaires-fra.php)

Ligne directrice - Demande relatives aux sondes cardiaques implantable
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/md-im/consult-draft_ebauche_cardi_lead_sondes-fra.php)

Lignes directrices supplémentaires sur la précommercialisation :

Une liste actualisée des lignes directrices de Santé Canada relatives aux instruments médicaux est disponible sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/index-fra.php>).

Directive concernant l'étiquetage des instruments médicaux conformément aux articles 21 à 23 du Règlement sur les instruments médicaux, annexes relatives à l'étiquetage: lentilles cornéennes souples et tampons hygiéniques
(http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/lab1_etiq_dv10-fra.php).