

Le 25 juillet 2011

Avis

Notre référence : 11-113340-236

Objet : Ligne directrice : Demandes relatives aux sondes cardiaques implantables

C'est avec plaisir que Santé Canada annonce la publication de la version définitive de la ligne directrice intitulée *Demandes relatives aux sondes cardiaques implantables*. Une version provisoire de cette ligne directrice a été publiée aux fins de consultation en 2009. Les commentaires des intervenants ont été pris en considération dans l'élaboration de cette version définitive.

La ligne directrice vise à aider les fabricants à préparer des demandes d'essai expérimental, d'homologation et de modification d'homologation pour les sondes cardiaques implantables de manière conforme au *Règlement sur les instruments médicaux* du Canada. Elle constitue un supplément à d'autres lignes directrices relatives aux procédures et processus généraux de demandes pour les instruments de classe IV et d'autres instruments médicaux.

La date de mise en œuvre est le 25 octobre 2011. À partir de cette date Santé Canada s'attend à ce que les manufacturiers se conforment aux spécifications figurant dans cette ligne directrice.

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

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

Téléphone: 613-954-0297
Télécopieur: 613-957-9969
Courriel : dem_gestionnaire@hc-sc.gc.ca



Santé
Canada Health
Canada

LIGNE DIRECTRICE

Demandes relatives aux sondes cardiaques implantables

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date de l'adoption	2011/07/25
Date d'entrée en vigueur	2011/10/25

Direction générale des produits de santé et des aliments
Ligne directrice

Canada

<p>Notre mission est d'aider les Canadiens à préserver et à améliorer leur 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 Canadiens et Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	---

© Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux du Canada 2011

Also available in English under the following title: Medical Device Applications for Implantable Cardiac Leads

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 supplémentaires 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 DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	1
1.1	Objectif de la politique.....	1
1.2	Portée et application.....	1
1.3	Contexte	1
1.4	Définitions.....	2
2	CONSEILS POUR LA MISE EN ŒUVRE	2
2.1	Description de l'instrument.....	2
2.2	Essais précliniques	3
2.3	Essais cliniques	11
2.4	Essais expérimentaux	12
2.5	Étiquetage du matériel	12
2.6	Coordonnées du Bureau des matériels médicaux de la DPT	13
3.0	BIBLIOGRAPHIE.....	13

1 INTRODUCTION

1.1 Objectif de la politique

Préciser les renseignements à fournir afin de satisfaire aux exigences du *Règlement sur les instruments médicaux* (RIM) du Canada en ce qui concerne les demandes d'essai expérimental, d'homologation et de modification d'homologation pour les sondes cardiaques implantables de façon à faciliter l'accès à ces produits thérapeutiques.

1.2 Portée et application

Le présent document porte sur les demandes d'essai expérimental, d'homologation et de modification d'homologation pour un instrument médical. Il est destiné aux fabricants de sondes endocavitaires (transveineuses) permanentes dotées de mécanismes de fixation actifs ou passifs (ci-après nommées sondes cardiaques implantables). Ces sondes sont des instruments de classe IV et sont habituellement implantées dans l'oreillette droite, le ventricule droit ou les veines cardiaques (ventricule gauche). Elles servent à la détection des signaux cardiaques, à la stimulation cardiaque et à la défibrillation. Le document ne vise pas à fournir des renseignements concernant les sondes épicaudiques (myocardiques), les sondes temporaires ni les sondes externes (électrocardiographie ou défibrillation).

Le document renferme des renseignements qui s'appliquent expressément aux sondes cardiaques et qui concernent les essais au banc, la biocompatibilité, la biostabilité ainsi que les essais chez l'animal et les essais cliniques. Il vise à compléter les lignes directrices énumérées ci-après traitant des procédures et processus généraux de demandes relatives aux instruments de classe IV et à d'autres instruments médicaux (voir la bibliographie).

En cas de divergence entre le RIM et les normes citées en référence, c'est le RIM qui s'applique.

1.3 Contexte

Un certain nombre de normes internationales ont été consultées lors de l'élaboration du présent document; elles constituent des références utiles pour les fabricants qui préparent une demande d'essai expérimental, d'homologation ou de modification d'homologation relative à une sonde cardiaque implantable. Les fabricants sont priés de consulter les normes ISO 14708-1 et ISO 14708-2 pour obtenir des directives générales concernant l'étiquetage et la validation des essais relatifs à l'emballage, aux conditions d'entreposage recommandées et à la résistance au bris durant le transport et la manipulation.

Le présent document constitue un guide. Il représente la conception actuelle de Santé Canada sur les renseignements nécessaires pour appuyer une demande d'essai expérimental, d'homologation ou de modification d'homologation relative à une sonde cardiaque. Une autre méthode peut être

utilisée en autant qu'elle satisfasse aux exigences des règlements applicables. Cette méthode devrait cependant faire l'objet de discussions avec un représentant du Bureau des matériels médicaux avant que la demande ne soit présentée.

1.4 Définitions

Système Cardiovasculaire central - Le coeur, le péricarde, les veines pulmonaires, les artères pulmonaires, les veines cardiaques, les artères coronaires, les artères carotides communes, les artères cérébrales, le tronc artériel brachiocéphalique, l'aorte, les veines caves inférieure et supérieure, les artères rénales, les artères iliaques et les artères fémorales.

Générateur d'impulsions - Désigne un stimulateur cardiaque implantables, un défibrillateur implantables ou un défibrillateur automatique. Le générateur d'impulsions renferme une pile et un circuit électronique contrôlé par un micrologiciel. Certains modèles combinés à des sondes peuvent détecter l'activité électrique et/ou mécanique du cœur et administrer un traitement électrique sous forme d'impulsions de stimulation ou de chocs de défibrillation.

Système de génération d'impulsions - Désigne le générateur d'impulsions, la ou les sondes qui sont branchées électriquement au générateur d'impulsions et l'interface entre l'ensemble sonde-générateur d'impulsions et le patient. Le système détecte l'activité électrique du cœur et administre un traitement sous forme d'impulsions de faible énergie ou de chocs de haute énergie.

Sonde cardiaque implantable - Désigne un instrument composé d'un boîtier qui renferme des conducteurs isolés, des électrodes et des connecteurs qui transportent des signaux électriques entre le générateur d'impulsions et les électrodes implantées dans le cœur pour le traitement des arythmies.

2 CONSEILS POUR LA MISE EN UVRE

Les renseignements qui suivent doivent être fournis lors d'une demande d'essai expérimental, d'homologation ou de modification d'homologation relative à une sonde cardiaque implantable.

2.1 Description de l'instrument

Une description générale de la sonde cardiaque implantable doit être fournie, y compris ses principes de fonctionnement et les matériaux utilisés pour sa fabrication, sa construction et son emballage. Il faut inclure des illustrations de l'instrument et de ses composants internes sous forme de diagrammes, de photographies ou de dessins. Les caractéristiques de conception qui distinguent un modèle d'un autre, la configuration des électrodes (stimulation/détection et défibrillation), les mécanismes de fixation au cœur et des descriptions de la géométrie, des dimensions et de la surface de contact des électrodes doivent aussi être inclus.

2.2 Essais précliniques

Les sections qui suivent indiquent les essais recommandés pour une nouvelle sonde cardiaque implantable. D'autres essais pourraient être requis selon la nature précise de la sonde. Il est aussi possible que certains essais ne soient pas nécessaires. Il incombe au fabricant de déterminer les essais de validation qui conviennent à chaque instrument et de formuler une stratégie d'essai complète pour s'assurer que les objectifs d'innocuité et d'efficacité sont atteints.

Au cours des essais au banc, il faut vérifier si la sonde est conforme aux spécifications électriques et mécaniques acceptées et si la performance et l'intégrité de la sonde demeurent acceptables après l'entreposage, la manipulation, le transport, la stérilisation répétée et le vieillissement.

i) Effets biologiques

Des essais de biocompatibilité doivent être réalisés conformément à la norme ISO 10993 : Évaluation biologique des dispositifs médicaux. Cette norme est un document d'orientation global pour le choix des essais d'évaluation des réponses biologiques qui permettent de confirmer l'innocuité des instruments et des matériels médicaux (voir aussi le document intitulé *Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV*).

Des essais de validation sont requis pour s'assurer que les parties de la sonde en contact avec les liquides biologiques ne libèrent pas une quantité inacceptable de particules. Il est recommandé d'effectuer ces essais conformément à l'article 14.2 de la norme ISO 14708-1.

ii) Essais au banc

Les essais au banc doivent être menés au moyen de protocoles acceptables et d'un nombre statistiquement valable de composants, ensembles et/ou instruments complets stérilisés. Ces échantillons doivent être stérilisés. Les méthodes d'essai peuvent être consignées dans les sommaires d'essais ou citées si les essais sont menés conformément à des normes internationales reconnues par Santé Canada (voir le document intitulé *La reconnaissance et l'utilisation des normes en vertu du Règlement sur les instruments médicaux*).

L'utilisation de protocoles internes et/ou d'autres normes doit être justifiée. Les protocoles doivent inclure les objectifs, la portée des essais (gamme de produits à mettre sur le marché), les méthodes d'essai, la justification de la conception des essais, les exigences des essais/critères d'acceptation, les résultats et une description des analyses utilisées pour tirer les conclusions. Les résultats des essais doivent être signalés sous une forme statistiquement adéquate (p. ex. choix des échantillons, intervalle des valeurs, moyenne, écart-type, intervalle de confiance à 95 % et valeurs p statistiques pour les études comparatives, etc.). Les essais non réussis et les écarts par rapport aux protocoles doivent

faire l'objet d'une enquête, et il faut en faire état par écrit, avec les actions correctives prises pour garantir l'innocuité et l'efficacité du produit, par exemple des changements aux procédés de fabrication ou des mesures de contrôle de la qualité (lorsqu'elles sont applicables).

En plus de données issues d'essais au banc, des données issues d'essais chez l'animal et/ou d'essais cliniques pourraient être nécessaires pour l'homologation de l'instrument dans les cas de réduction du diamètre de la sonde, d'ajout de nouvelles fonctions ou caractéristiques à la sonde et d'établissement de nouvelles indications, particulièrement si ces modifications ont des répercussions sur la performance clinique de l'instrument.

A) Essais environnementaux et essais de stérilisation

Stérilisation : Des résultats des essais de validation doivent être fournis; ils doivent appuyer l'adoption de méthodes de stérilisation de l'instrument conformes aux normes ISO reconnues.

Conditionnement : S'il est possible que la stérilisation et les conditions physiologiques influent sur les résultats de l'essai, les sondes doivent être conditionnées avant l'essai en étant exposées au nombre maximal de cycles de stérilisation admissible et à des conditions physiologiques simulées (p. ex. longue incubation dans un bain de solution saline [9 gramme de chlorure de sodium (NaCl) par litre] à la température du corps [37°C]).

Essais d'entreposage et de transport des sondes et de l'emballage : La sonde et son emballage doivent être soumis à des conditions d'expédition et d'entreposage simulées (choc thermique, chute, empilage dans des véhicules, vibrations associées aux chargements lâches et vibrations de véhicules), et il faut vérifier si la sonde demeure stérile et si ses caractéristiques électriques et mécaniques sont maintenues. Si les dommages causés par le gel, par exemple, ne sont pas apparents immédiatement, il pourrait être nécessaire d'inclure des indicateurs de température spéciaux dans l'emballage.

Durée de vie utile et caractéristiques électriques et mécaniques : Il faut fournir les résultats d'une étude sur la durée de vie utile qui démontre que les caractéristiques électriques et mécaniques de l'instrument et les caractéristiques de l'emballage de l'instrument se maintiennent tout au long de la durée de vie utile établie par le fabricant (sur l'étiquette de l'instrument). Le recours à des méthodes d'essais accélérés portant sur la durée de vie utile peut être jugé suffisant pour les emballages et les matériaux courants.

B) Essais sur les connecteurs de sonde

Les sondes sont connectées aux générateurs d'impulsions ou défibrillateurs par des connecteurs ou adaptateurs de sonde. Il est recommandé que les connecteurs destinés à unir une sonde à un générateur d'impulsions ou défibrillateur implantable soient conformes aux normes reconnues par Santé Canada, à savoir ISO 5841-3 (connecteurs IS-1), ISO 11318 (connecteurs DF-1) et ISO 27186 (connecteurs IS-4 et DF-4). Des essais de validation équivalents sont requis pour les adaptateurs. Les essais devraient viser les forces d'insertion et d'extraction, l'isolation électrique, l'intensité de courant admissible pour les connecteurs des sondes de défibrillateur et la déformation due aux forces induites par les vis.

C) Essais électriques

Des échantillons de produits finis ou des ensembles adéquats doivent être choisis en vue des essais. Il est recommandé de préconditionner les échantillons en les soumettant à des conditions physiologiques simulées (p. ex. par trempage dans un bain de solution saline de préconditionnement à 37°C pendant 10 jours).

Essai d'intégrité de l'isolation/de résistance à la traction : L'essai d'intégrité de l'isolation/de résistance à la traction permet de vérifier si les sondes sont en mesure de résister aux forces de traction présentes après l'implantation sans qu'il y ait fracture de conducteurs ou de jonctions ni rupture de l'isolation électrique fonctionnelle. Cet essai doit être mené au moyen des méthodes et des accessoires d'essai de flexibilité décrits et illustrés à l'article 23.3 de la norme ISO 14708-2.

Continuité électrique: Il convient de vérifier la continuité électrique de chaque circuit de conduction en s'assurant que la résistance en courant continu est conforme aux spécifications de conception.

Compatibilité imagerie par résonance magnétique (IRM) et interférence électromagnétique: Lorsque des allégations sont faites concernant la compatibilité avec les IRM ou l'interférence électromagnétique [par exemple (p. ex.), avec IRM ou diathermie], des données d'essai doivent être fournies à l'appui de ces allégations et une mention appropriée doit figurer sur l'étiquetage.

Caractéristiques électriques de la sonde : Des essais de validation sont requis pour démontrer que les valeurs de résistance des conducteurs de sonde, d'impédance de stimulation et d'impédance de détection, mesurées conformément aux méthodes décrites à l'article 6.2 de la norme ISO 14708-2, se situent dans les limites établies par le fabricant dans les documents d'accompagnement de la sonde.

Essai de caractérisation de la polarisation : Lorsque des allégations sont faites concernant la polarisation de la sonde, des données issues d'essais au banc doivent être fournies à l'appui de ces allégations. Si l'extrémité de la sonde comporte une nouvelle caractéristique (comme un nouveau revêtement), des données comparant les caractéristiques de polarisation de l'instrument et de modèles homologués doivent être fournies. Pour les essais, il faut utiliser des sondes complètement assemblées dans plusieurs scénarios d'impulsions (amplitudes et durées différentes).

D) Essais mécaniques

Essais dimensionnels : Les caractéristiques dimensionnelles du produit final stérilisé doivent être conformes aux spécifications du fabricant (y compris la forme générale lorsque c'est le principal moyen de fixation).

Résistance globale de la sonde à la traction : Le fabricant doit vérifier si la résistance globale de la sonde entière à la traction est conforme aux spécifications (limite inférieure de fiabilité à 95 %). Bien qu'il soit reconnu que les composants distaux peuvent nécessiter une résistance à la traction plus faible que les composants proximaux, une charge de 5 newtons (5 N) est souvent utilisée comme valeur de référence minimale d'acceptabilité. Il faut mettre à tremper les sondes dans une solution saline à 37°C pendant 10 jours avant l'essai afin de reproduire toute influence que les liquides biologiques pourraient avoir après l'implantation sur les joints de la sonde et les matériaux qui la composent. Pour les sondes plus complexes dotées de plusieurs connecteurs (p. ex. sonde de défibrillateur à trifurcation), il pourrait être nécessaire de soumettre les composants distal et proximal de la sonde à des essais de traction distincts pour valider la résistance à la traction de chaque jonction, connexion et autre composant de la sonde. L'acceptation peut être basée sur l'absence de séparation et de bris des jonctions serties et des jonctions soudées, laquelle peut être vérifiée par un examen visuel et des essais mécaniques et électriques. La sonde doit être conforme aux spécifications et elle ne doit pas présenter d'élongation permanente supérieure à 5 %.

Essai de résistance à la torsion : Le fabricant doit fournir des données d'essai pour démontrer qu'un nombre de tours ou qu'un degré de couple adéquats dans le sens des aiguilles d'une montre et dans le sens inverse, peuvent être appliqués à la sonde, pendant que son extrémité est fixée, sans que cela n'entraîne une défaillance mécanique ou électrique. Les données d'essai doivent comprendre les critères d'acceptation et une justification clinique des critères employés.

Essai de résistance à la fatigue et de flexibilité de longue durée du conducteur et de l'assemblage conducteur-connecteur: L'essai de résistance à la fatigue valide la capacité de la sonde à résister à des flexions post-implantation sans fracture du conducteur. Des méthodes d'essai ont été conçues pour évaluer les segments de sonde flexibles, uniformes et uniques et les segments de sonde joints à un connecteur. Avant l'essai, les sondes ou les

composants de sondes sont préconditionnés sous la forme des produits totalement assemblés et expédiés. Les essais doivent être menés au moyen des méthodes et des accessoires d'essai de flexibilité décrits et illustrés à l'article 23.5 de la norme ISO 14708-2.

Il faut noter que les essais de résistance à la fatigue accélérés dont il est question ci-dessus sont conçus pour simuler la fatigue des conducteurs et non pas la fatigue de l'isolant. Des essais in vivo pourraient être nécessaires pour établir la stabilité des nouveaux matériaux isolants.

Il importe aussi de noter que la méthode d'essai de résistance à la fatigue ci-dessus pourrait ne pas tenir compte des pires scénarios de fatigue. Des essais de résistance à la fatigue visant à évaluer des flexions exercées sur des segments de sonde à des régions anatomiques critiques (p. ex. cavité, sous-clavière, l'extrémité de la sonde) pendant l'implantation et une durée de vie simulée de 10 ans (p. ex. 400 millions de cycles) pourraient être nécessaires pour les nouvelles sondes peu ou jamais utilisées en clinique ainsi que pour les sondes dont le diamètre, les fonctions ou les indications sont nouveaux.

Résistance à la corrosion : Le fabricant doit montrer que la résistance à la corrosion des matériaux dont sont fabriqués les conducteurs et les électrodes est conforme aux spécifications de l'instrument. Il faut aussi faire la preuve d'une résistance adéquate à la corrosion par fissure et piqûre des contacts des connecteurs de sonde. Il faut justifier le choix de la méthode employée. La validation doit aussi confirmer l'absence de problèmes de corrosion causés par les fuites de courant et les impulsions de courant. Il est reconnu que le courant continu soutenu (de longue durée) qui passe par des électrodes implantées peut provoquer la corrosion des électrodes.

Essai d'étanchéité et essai de contrôle de l'intégrité de l'isolation [pression] : Pour les sondes dont l'extrémité distale est scellée, le fabricant doit vérifier l'étanchéité de la sonde après l'avoir conditionnée par immersion dans une solution saline à 37°C sous une pression physiologique pendant au moins 10 jours. Lorsqu'un certain degré de fuite est admissible, l'essai doit démontrer que le fonctionnement de l'instrument et la compatibilité des accessoires (p. ex. utilisation d'un fil-guide ou d'un stylet dans la lumière) ne sont pas compromis. Il faut justifier le choix de la méthode employée et indiquer les critères d'acceptation de l'essai.

Essai de vérification de la pression et souplesse de l'extrémité de la sonde : Il faut fournir des données pour démontrer que la pression qu'exerce l'extrémité de la sonde sur les parois du cœur ou du vaisseau se situe dans des limites acceptables sur le plan clinique. Il faut déterminer la pression maximale que l'extrémité de la sonde peut exercer.

Système de pose de la sonde : Le système de pose de la sonde devrait être vérifié au moyen de simulations faisant appel à des modèles anatomiques représentatifs. Des études chez l'animal pourraient être suffisantes pour valider le système de pose de la sonde.

Essai de compatibilité des accessoires : Des données d'essai doivent être fournies pour confirmer que la force requise pour insérer et retirer le stylet et/ou le fil-guide utilisé durant la pose de la sonde est conforme aux spécifications du fabricant. Par ailleurs, le stylet ne doit pas endommager le corps de la sonde après avoir été inséré à de multiples reprises dans une sonde dont la configuration est la plus défavorable qui soit. Il est aussi recommandé au fabricant de s'assurer que la sonde passe dans son introducteur sans qu'il y ait délaminage des jonctions ni rupture de l'isolation.

Essai de performance des gaines d'ancrage (suture) : Il faut s'assurer que la ou les gaines d'ancrage, intégrées ou fournies en tant qu'accessoires, sont bien fixées à la sonde lorsqu'elles sont utilisées conformément au mode d'emploi. Les gaines doivent glisser librement sur le corps de la sonde jusqu'à ce qu'elles soient fixées, doivent offrir un maintien adéquat lorsqu'elles sont fixées et ne doivent pas endommager la sonde après la fixation de celle-ci au tissu.

Instruments à mécanisme de fixation actif : Il faut fournir des données pour démontrer que le mécanisme de fixation actif peut être déployé et rétracté un nombre de fois adéquat dans les utilisations cliniques anticipées. Il faut déterminer le nombre de révolutions requises pour déployer et rétracter l'hélice afin de s'assurer que celle-ci est conforme aux spécifications de conception. Le fabricant doit examiner la réaction du système au surcouple (p. ex. en exerçant une rotation de deux à trois fois supérieure à celle exercée au niveau de la pointe terminale). L'étanchéité de l'hélice doit aussi être validée.

E) Sondes à élution de médicament

Un dispositif d'élution de médicament peut être placé à l'extrémité distale de la sonde ou sur une électrode pour réduire les réactions d'inflammation locales après l'implantation et, ainsi, abaisser le seuil maximal de stimulation et augmenter la durée de vie utile de la pile du générateur d'impulsions. Les renseignements qui suivent doivent être fournis pour les sondes à élution de médicament.

Identification du médicament et quantité de médicament : La substance médicamenteuse et la marque nominative ou appellation commerciale du ou des produits pharmaceutiques correspondants, de même que l'identification numérique de drogue (DIN), doivent être indiquées. Autrement, le nom et l'adresse du fournisseur de la substance médicamenteuse (numéro de FMM) et du fabricant du produit pharmaceutique,

accompagnés d'une attestation de la conformité de la substance médicamenteuse à une norme/monographie d'une pharmacopée mentionnée à l'Annexe B doivent être fournis. Des données d'appui indiquant la quantité maximale du principe actif pouvant être administrée par la sonde doivent aussi être communiquées.

Essai d'élu­tion in vitro : Les sous-ensembles distaux qui renferment le dispositif d'élu­tion de médicament doivent être immergés dans une solution physiologique, ou non physiologique, adéquate et analysés à intervalle régulier. La quantité de médicament éluée avec le temps doit être mesurée et indiquée.

Essai sur la durée de conservation/stabilité du médicament : Le fabricant doit vérifier, au moyen de sondes vieilles, si la composition et quantité de médicament demeure stable tout au long de la durée de vie utile de l'instrument.

Gonflement de la matrice de médicament : Il faut vérifier le degré de gonflement des matériaux de la matrice et du logement du médicament avec le temps. Si le matériau du logement est différent du matériau isolant, il faut déterminer s'il est biocompatible et s'il présente des signes de dégradation.

NOTA : Lorsque de nouveaux médicaments sont introduits dans une sonde cardiaque n'ayant pas fait l'objet d'une utilisation considérable en clinique, d'autres renseignements pourraient être nécessaires. Dans un tel cas, le fabricant est prié de communiquer avec le Bureau des matériels médicaux de la DPT pour obtenir des précisions sur les exigences applicables.

iii) Essais chez l'animal

Il est recommandé de mener des essais précliniques chez l'animal, en respectant les bonnes pratiques de laboratoire, pour fournir des données à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité des sondes implantables chez l'humain. Ces études visent à vérifier les caractéristiques de maniabilité, l'intégrité structurale, la performance électrique (seuil de stimulation, seuil de détection et/ou seuil de défibrillation), la performance mécanique et la biocompatibilité et biostabilité de la sonde totalement assemblée. Il faut implanter un nombre suffisant de sondes chez l'animal pour tirer des conclusions claires. Les données électriques doivent confirmer que la position de la sonde, sa fixation et sa performance sont satisfaisantes. Des essais spécifiques visant à valider toute caractéristique nouvelle de l'instrument doivent aussi être effectués. Les défaillances d'un instrument qui sont détectées durant les essais doivent être analysées en détail dans la demande. L'analyse doit indiquer les actions correctives qui ont été prises.

Bien que le modèle canin soit fréquemment utilisé pour l'évaluation des sondes de stimulateur cardiaque, le choix du modèle animal incombe au fabricant. Il faut justifier le choix du modèle animal en indiquant les raisons pour lesquelles ce modèle est considéré

comme adéquat. La sonde doit être étudiée au moment de l'implantation et à des intervalles appropriés par la suite. Pour les sondes dont le matériau isolant ou la conception sont nouveaux, il pourrait être nécessaire d'exercer un suivi pendant six mois ou plus. Les essais de validation suivants sont recommandés.

Caractérisation de la maniabilité : Le fabricant doit indiquer les caractéristiques de maniabilité, le succès ou non de l'intervention et les observations de l'utilisateur en ce qui concerne l'implantation chez l'animal.

Performance de détection : Il faut mesurer l'amplitude des ondes P, pour les électrodes auriculaires, et l'amplitude des ondes R, pour les sondes ventriculaires, après l'implantation et à des intervalles adéquats par la suite. Le fabricant doit indiquer le réglage du seuil de détection du générateur d'impulsions. Les signaux obtenus au moyen de la sonde ne doivent pas montrer de sous-détection ni de surdétection, et les signaux doivent être suffisamment stables sur une longue période.

Impédance des sondes de stimulation : L'impédance des sondes de stimulation doit être mesurée.

Performance de stimulation : Le seuil de capture (stimulation) correspond au plus petit stimulus électrique requis pour produire systématiquement une dépolarisation cardiaque. Il est recommandé de déterminer le seuil pour les sondes auriculaires et les sondes ventriculaires au moment de l'implantation et à des intervalles appropriés par la suite.

Performance de défibrillation : Il faut mesurer le seuil de défibrillation en joules [J] et l'impédance en ohms si l'instrument est conçu pour la cardioversion/défibrillation. Le seuil de défibrillation (SD) est l'énergie la plus faible nécessaire à la défibrillation. Pour les sondes ventriculaires, cette mesure s'effectue habituellement après l'induction d'une fibrillation ventriculaire : on applique des chocs de haute énergie dont on diminue graduellement l'intensité, par exemple un premier choc de 30 J, suivi de chocs dont l'intensité diminue graduellement de 5 J jusqu'à l'absence de défibrillation.

L'essai doit être répété pour chaque configuration de chocs. Si les configurations de chocs n'ont pas toutes été évaluées, il faut justifier pourquoi aucun autre essai n'est nécessaire.

Stabilité de la fixation : L'intégrité structurale de la sonde, la stabilité de sa position (résistance au déplacement) et les manipulations doivent être vérifiées par radiographie au moment de l'implantation et dans les cas présumés de déplacement de la sonde. Des essais doivent être menés pour s'assurer que les fonctions de la sonde (détection, stimulation, etc.) et la stabilité de sa position ne sont pas perturbées par les chocs de haute énergie

(défibrillation). Si un nouveau mécanisme de fixation est présent, il faut aussi démontrer qu'il est possible d'extraire la sonde au besoin (p. ex. examen histologique à 60-90 jours après l'implantation).

Biostabilité : Des études de longue durée pourraient être requises pour évaluer la durabilité d'un nouvel isolant ou d'autres matériaux. Il faut retirer les sondes et examiner les indices qui pourraient révéler des lacunes sur les plans de la biostabilité et de l'intégrité structurale, par exemple la dégradation de l'isolant, une rupture de jonction ou l'abrasion. Des techniques analytiques telles que la microscopie électronique à balayage (MEB), la spectroscopie infrarouge et l'analyse de la tension-déformation devraient être employées pour établir la biostabilité du matériau isolant. Tout signe de bioinstabilité doit faire l'objet d'une analyse approfondie dans la demande.

Pathologie et histologie : La biocompatibilité doit être établie au moyen d'un examen nécroscopique et histopathologique. Il faut retirer les cœurs et explanter les sondes, les examiner pour détecter des lésions ou des traumatismes et les conserver en vue de l'examen histopathologique. Il faut évaluer l'infection en cultivant et en identifiant les organismes pathogènes. Il faut fournir un rapport final dans lequel figurent un résumé des résultats nécroscopiques et histopathologiques de tous les animaux utilisés durant les essais, l'état de chaque animal avant l'intervention et les techniques chirurgicales employées.

Sondes à élution de médicament : Dans le cas d'un nouveau médicament ou d'un nouveau vecteur de médicament, il faut réaliser un essai sur le dispositif d'élution de médicament pour en déterminer les effets sur la performance de la sonde avec le temps. Il faut se servir de sondes adéquates et homologuées au Canada comme témoins dans les essais pour comparer les seuils, la détection, la durée de vie utile de la pile et l'encapsulation de l'extrémité des sondes à élution de médicament dans du tissu fibreux.

2.3 Essais cliniques

Les questions d'innocuité et d'efficacité associés à des modifications mineures apportées à des sondes implantables déjà homologuées peuvent souvent être résolus uniquement au moyens d'essais précliniques. Des essais cliniques pourraient être exigés pour les nouvelles sondes peu ou jamais utilisées en clinique ainsi que pour les sondes dont la conception, les composants, les fonctions ou les indications sont nouveaux. Par exemple, une sonde de défibrillation à haute énergie dont le connecteur a été modifié, mais qui est autrement inchangée, pourrait nécessiter la tenue d'essais cliniques après la mise en marché, tandis qu'une sonde dont la conception modifiée permet de nouveaux usages thérapeutiques pourrait devoir faire l'objet d'essais cliniques préalables à la mise en marché.

Pour déterminer les exigences en matière d'essai, on effectue une évaluation au cas par cas. Le fabricant est invité à communiquer avec le Bureau des matériels médicaux de la DPT pour savoir comment procéder dans des situations inhabituelles.

Exigences en matière d'innocuité et d'efficacité cliniques : L'efficacité clinique peut être évaluée par le succès de l'implantation, les seuils de stimulation (volts), les caractéristiques de détection et l'impédance de stimulation. Le seuil de défibrillation et l'impédance de la sonde doivent être mesurés si la sonde est conçue pour la cardioversion/défibrillation. Plusieurs années de suivi des données de patient pourraient être nécessaires à l'évaluation de la biostabilité d'une nouvelle sonde. L'innocuité clinique peut être évaluée par les événements indésirables et les complications associés à une défaillance de conducteur, à la stimulation extracardiaque, à une rupture d'isolation, à une impédance de stimulation faible ou élevée, à une perte de capture, à des problèmes de détection (perte, surdétection ou sous-détection), au déplacement de la sonde, à la perforation et à d'autres événements indésirables liées à la sonde, y compris le décès. Il convient d'employer des méthodes adéquates pour établir l'innocuité et l'efficacité des sondes à élution de médicament (habituellement un stéroïde) en évaluant dans quelle mesure le médicament améliore la performance électrique de la sonde.

2.4 Essais expérimentaux

Pour obtenir une autorisation d'essai expérimental pour un instrument, le fabricant doit consulter le document d'orientation intitulé *Élaboration d'une demande d'essai expérimental - Instruments médicaux*. D'autres renseignements utiles à cet égard figurent dans les documents suivants :

- ISO 14155 Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques

2.5 Étiquetage du matériel

En plus de l'étiquetage de l'instrument, il faut fournir des copies des fiches d'enregistrement des implants conformément aux articles 66 à 68 applicables du *Règlement*.

2.6 Coordonnées du Bureau des matériels médicaux de la DPT

Division de l'évaluation des instruments
Bureau des matériels médicaux
Direction des produits thérapeutiques
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
2934, ch. Baseline
Indice de l'adresse : 3403A
Ottawa, Ontario K1A 0K9

Téléphone : 613-954-0297
Télécopieur : 613-957-9969
Courriel : dem_gestionnaire@hc-sc.gc.ca

3.0 BIBLIOGRAPHIE

Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV

Directive sur comment remplir une nouvelle demande d'homologation pour un instrument médical

Directive concernant l'interprétation des articles 28 à 31 : type de demande d'homologation

Directive concernant l'étiquetage des instruments médicaux conformément aux articles 21 à 23 du *Règlement sur les instruments médicaux*

Élaboration d'une demande d'essai expérimental - Instruments médicaux

Directive sur l'interprétation d'une modification importante d'un instrument médical

La reconnaissance et l'utilisation des normes en vertu du *Règlement sur les instruments médicaux*

Les documents ci-dessus sont accessibles sur le site Web de la Direction des produits thérapeutiques (DPT) à l'adresse suivante :

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

Normes internationales relatives aux sondes cardiaques implantables

EN 45502-2-1	Dispositifs médicaux implantables actifs - Partie 2-1 : Règles particulières pour les dispositifs médicaux implantables actifs destinés à traiter la bradyarythmie (stimulateurs cardiaques)
EN 45502-2-2	Dispositifs médicaux implantables actifs - Partie 2-2 : Exigences particulières pour les dispositifs médicaux implantables actifs destinés au traitement des tachyarythmies (y compris les défibrillateurs implantables)
ISO 14708-1	Implants chirurgicaux - Dispositifs médicaux implantables actifs - Partie 1 : Exigences générales pour la sécurité, le marquage et pour les informations à fournir par le fabricant
ISO 14708-2	Implants chirurgicaux - Dispositifs médicaux implantables actifs - Partie 2 : Stimulateurs cardiaques
ISO 5841-3	Implants chirurgicaux - Stimulateurs cardiaques - Partie 3 : Connecteurs à bas profil (IS-1) pour stimulateurs implantables
ISO 11318	Défibrillateurs cardiaques - Ensemble connecteur DF-1 pour défibrillateurs implantables - Dimensions et exigences d'essai
ISO 27186	Dispositifs médicaux actifs implantables - Systèmes de branchement à quatre pôles pour gérer le rythme cardiaque - Dimensions et exigences d'essai
ISO 10993	Évaluation biologique des dispositifs médicaux
Ligne directrice de la Food and Drug Administration (FDA) d'États Unis	Guidance for the Submission of Research and Marketing Applications for Permanent Pacemaker Leads and for Pacemaker Lead Adaptor 510(k) Submissions, November 1, 2000.