

Le 23 octobre 1998

Destinataires : Intervenants du domaine relié aux instruments médicaux

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

Le *Règlement sur les instruments médicaux* établit les exigences régissant la vente, l'importation et la publicité concernant ces instruments. L'objectif du Règlement est d'assurer que les instruments médicaux distribués au Canada sont sûrs, efficaces et répondent aux normes de qualité. Le Règlement a été publié dans la *Gazette du Canada II* le 27 mai 1998, alors que sa mise en application s'est faite à partir du 1^{er} juillet 1998.

Le présent document, intitulé *Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV*, donne, à l'intention des membres de l'industrie, l'orientation du Programme à ce sujet.

Le présent document d'orientation servira à l'élaboration de demandes d'homologation des instruments médicaux des classes III et IV, ainsi que de demandes de modification de l'homologation d'instruments médicaux, conformément aux dispositions relatives à l'homologation de l'article 32 du *Règlement sur les instruments médicaux*. Tous les instruments médicaux des classes III et IV nécessiteront un examen scientifique et médical des preuves fournies relativement à la sûreté et à l'efficacité avant d'accorder l'homologation.

Pour de plus amples renseignements sur la façon d'élaborer un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV, veuillez communiquer avec l'une des personnes suivantes :

Manager, Device Evaluation Division
phone: (613) 954-0297
email: DED_Manager@hc-sc.gc.ca

Mary-Jane Bell, PhD (devices in general)
phone: (613) 954-0377
email: Mary-Jane_Bell @hc-sc.gc.ca

Maria Carballo, Head, In-vitro Diagnostic Devices Section
phone: (613) 954-9391
email: maria_carballo@hc-sc.gc.ca

Adresse :
Division de l'évaluation des matériaux, Bureau des matériels médicaux
1605, Immeuble principal Statistique Canada
Localisateur postal : 0301H1, Pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Télécopieur : (613) 946-8798

Original signé par
Beth Pieteron
Directrice intérimaire
Bureau des matériels médicaux

Pièces jointes



Santé Health
Canada Canada



Therapeutic Products Programme

OUR MISSION: To ensure that the drugs, medical devices, and other therapeutic products available in Canada are safe, effective and of high quality.

Programme des produits thérapeutiques

NOTRE MISSION: Faire en sorte que les médicaments, les matériels médicaux et les autres produits thérapeutiques disponibles au Canada soient sûrs, efficaces et de haute qualité.

Programme des produits thérapeutiques
DOCUMENT D'ORIENTATION

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

Date de préparation / Numéro de la version	Le 23 octobre 1998 (prmkt2.wpd)
Remplacement de la version précédente	Le 17 avril 1998 (prmkt.wpd)
Date transmise aux fins de consultation interne	
Date approuvée par l'autorité responsable	
Date transmise aux fins de consultation externe	
Code de document / Numéro de la révision	GD008/Rev00-MDB

Registre des changements du document

numéro du document	GD008/Rev00-MDB	remplace	GD008/RevDR-MDB ÉBAUCHE
nom du fichier	prmkt2.wpd	remplace	prmkt.wpd
version	V2	remplace	V1
date	23 octobre 1998	date	17 avril 1998

changement	lieu	description du changement
1	Page couverture, numéro de document	Statut du document changé de ébauche (RevDR) à finale (Rev00)
2	Document au complet	Révision ou style.
3	Page 4, 1.1 But	Nouveau paragraphe ajouté: «Une demande modifiée d'homologation doit contenir les renseignements pertinents qui permettront d'appuyer la sûreté et l'efficacité de l'instrument modifié.»
4	Page 4, 1.2 Contexte	Section a été réécrite au complet..

Table des matières

1.0	Introduction	4
1.1	But	4
1.2	Contexte	4
1.3	Portée	5
1.4	Définitions	6
2.0	Processus	6
3.0	La <i>Loi sur l'accès à l'information</i> et la confidentialité des demandes d'homologation ..	7
4.0	Présentation du document d'examen	7
5.0	Format d'un document d'examen de classe III	8
5.1	Renseignements généraux	8
5.1.1	Article 32(3)a) Description de l'instrument	8
5.1.2	Article 32(3)b) Philosophie de conception	9
5.1.3	Article 32(3)c) Antécédents de marketing	9
5.2	Résumé des études de sûreté et d'efficacité	10
5.2.1	Article 32(3)d) Liste des normes	10
5.2.2	Article 32(3)e) Méthode de stérilisation	10
5.2.3	Article 32(3)f) Résumé des études	10
5.2.4	Article 32(3)i) Bibliographie	11
5.3	Étiquetage	11
5.3.1	Article 32(3)g) Étiquetage	11
5.4	Instruments diagnostiques cliniques <i>in vitro</i> (selon le cas)	12
5.4.1	Article 32(3)h) Études sur les instruments diagnostiques cliniques <i>in vitro</i>	12
5.5	Exigences du système qualité	12
5.5.1	Article 32(3)j) Attestation du système qualité	12
6.0	Format d'un document d'examen de classe IV – Instruments médicaux	12
6.1	Renseignements généraux	13
6.1.1	Article 32(4)a) Description de l'instrument	13
6.1.2	Article 32(4)b) Philosophie de conception	14
6.1.3	Article 32(4)c) Antécédents de marketing	14
6.2	Évaluation des risques	15
6.2.1	Article 32(4)d) Évaluation des risques	15
6.3	Plan qualité	15

6.3.1	Article 32(4)e) Plan qualité	15
6.4	Renseignements détaillés portant sur l'instrument	15
6.4.1	Article 32(4)f) Caractéristiques des matériaux	16
6.4.2	Article 32(4)g) Caractéristiques du processus de fabrication	16
6.4.2.1	Méthode de fabrication	16
6.4.2.2	Activités de contrôle de la qualité	16
6.4.3	Article 32(4)h) Liste des normes	17
6.5	Études de sûreté et d'efficacité	17
6.5.1	Article 32(4)i)(i) Études précliniques et cliniques	17
6.5.2	Article 32(4)i)(ii) Études de validation du procédé	18
6.5.3	Article 32(4)i)(iii) Études de validation du logiciel (selon le cas)	19
6.5.4	Article 32(4)i)(iv) Études documentaires	19
6.6	Instruments contenant des biomatériaux (selon le cas)	19
6.6.1	Article 32(4)j) Renseignements complémentaires pour les instruments contenant des biomatériaux	19
6.7	Étiquetage	20
6.7.1	Article 32(4)o) Étiquetage	20
6.8	Exigences du système qualité	20
6.8.1	Article 32(4)p) Attestation du système qualité	20
7.0	Format d'un document de classe IV– Instruments diagnostiques <i>in vitro</i>	21
7.1	Renseignements généraux	22
7.1.1	Article 32(4)a) Description de l'instrument	22
7.1.2	Article 32(4)b) Philosophie de conception	22
7.1.3	Article 32(4)c) Antécédents de marketing	23
7.2	Évaluation des risques	23
7.2.1	Article 32(4)d) Évaluation des risques	23
7.3	Plan qualité	23
7.3.1	Article 32(4)e) Plan qualité	23
7.4	Renseignements détaillés portant sur l'instrument	24
7.4.1	Article 32(4)f) Caractéristiques des matériaux	24
7.4.2	Article 32(4)g) Caractéristiques du processus de fabrication	24
7.4.2.1	Méthode de fabrication	25
7.4.2.2	Activités de contrôle de la qualité	25
7.4.3	Article 32(4)h) Liste des normes	25
7.5	Études de sûreté et d'efficacité	26
7.5.1	Article 32(4)i)(i) Études précliniques et cliniques	27
7.5.1.1	Sensibilité et spécificité	27
7.5.1.2	Validation du découpage	27
7.5.1.3	Interférence	27
7.5.1.4	Reproductibilité	28

7.5.1.5	Stabilité	28
7.5.2	Article 32(4)i(ii) Études de validation du procédé	28
7.5.3	Article 32(4)i(iii) Études de validation du logiciel (selon le cas)	29
7.5.4	Article 32(4)i(iv) Études documentaires	29
7.5.5	Autres études	29
7.6	Renseignements complémentaires pour les instruments diagnostiques cliniques <i>in vitro</i> (selon le cas)	29
7.6.1	Article 32(4)k) Études portant sur les instruments diagnostiques cliniques <i>in vitro</i>	29
7.7	Étiquette de l'instrument	30
7.7.1	Article 32(4)o) Étiquetage	30
7.8	Exigences du système qualité	30
7.8.1	Article 32(4)p) Attestation du système qualité	30
Annexe 1 – Documents d'orientation portant sur des instruments précis		31

1.0 Introduction

1.1 But

Le présent document d'orientation doit servir à la préparation des demandes d'homologation des instruments médicaux des classes III et IV, ainsi que des demandes de modification d'homologation d'instruments médicaux, conformément aux dispositions relatives à l'homologation des instruments médicaux de l'article 32 du *Règlement sur les instruments médicaux*. Tous les instruments médicaux des classes III et IV nécessiteront un examen scientifique et médical des preuves fournies relativement à la sûreté et à l'efficacité avant d'accorder l'homologation.

Les preuves qui seront soumises pour l'examen s'ajouteront aux éléments de données générales énumérés dans l'article 32, paragraphe (1) alinéas a) à e) qui sont exigés pour toutes les demandes d'homologation d'instruments médicaux. Une demande d'homologation pour un instrument médical de classe III devra comprendre les renseignements et les documents énumérés dans l'article 32, paragraphe (3) alinéas a) à j). Une demande d'homologation d'un instrument médical de classe IV devra comprendre les renseignements et les documents énumérés dans l'article 32, paragraphe (4) alinéas a) à p).

Une demande modifiée d'homologation doit contenir les renseignements pertinents qui permettront d'appuyer la sûreté et l'efficacité de l'instrument modifié.

Ce document d'orientation vise à fournir de l'aide à l'élaboration des données scientifiques et médicales requises pour la présentation d'une demande d'homologation d'instruments des classes III et IV.

1.2 Contexte

Le *Règlement sur les instruments médicaux* découle du rapport du Comité (Hearn) d'examen des instruments médicaux 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 de postcommercialisation.

Environ les deux tiers des instruments médicaux du Canada seront l'objet d'une forme quelconque d'examen de précommercialisation avant d'être offerts en vente. Une proportion de 80 p. 100 des instruments sujets à un examen appartient à la classe II et ceux-ci, après l'an 2001, seront évalués dans le cadre d'une vérification en fonction des systèmes de qualité. Les 20 p. 100 qui restent seront également l'objet d'un examen de précommercialisation des données scientifiques et techniques. De ce nombre, environ trois quarts appartiennent à la classe III et ne nécessiteront que l'examen du résumé des renseignements relatifs à la sûreté et à l'efficacité. Le dernier quart restant appartient à la classe IV, des instruments qui causent les plus grands dangers à la

population canadienne et qui seront l'objet d'un examen détaillé des renseignements relatifs à la sûreté et à l'efficacité.

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.

1.3 Portée

Le présent document d'orientation vise à aider les fabricants ou les promoteurs d'instruments à organiser les exigences en vue des demandes d'homologation des instruments des classes III et IV. Il fournit les détails concernant les exigences scientifiques et médicales en vue de l'homologation d'instruments des classes III et IV. Il s'applique tant aux instruments diagnostiques *in vitro* qu'aux instruments qui ne le sont pas (instruments médicaux en général). Lorsque des différences entre les aspects relatifs à l'évaluation interviennent, des renseignements complémentaires sont alors fournis en rapport avec les instruments diagnostiques *in vitro*.

Ce document d'orientation ne traite pas des demandes d'homologation de classe II car celles-ci sont décrites dans le *Directive sur la façon de remplir une nouvelle demande d'homologation pour un instrument médical*, GD013.

Ce document d'orientation ne porte également pas sur les questions relatives aux éléments de l'examen facturables, aux modifications substantielles, aux modifications administratives ou aux processus et aux procédures liés à l'homologation des instruments. D'autres documents d'orientation, qui se trouvent dans le site Web du Programme des produits thérapeutiques à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut, aborderont ces sujets.

Ce document d'orientation ne remplacera pas les documents d'orientation qui ont été planifiés en fonction d'instruments précis ni les exigences énoncées dans les bulletins proposés du *Règlement sur les instruments médicaux*. Une liste des documents d'orientation disponibles se trouve à l'annexe 1.

Des documents d'orientation supplémentaires seront préparés pour traiter des questions liées aux accords de reconnaissance mutuelle proposés ou futurs mentionnés dans le paragraphe 32(5) du *Règlement sur les instruments médicaux*.

1.4 Définitions

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES – Une demande par écrit présentée en vertu du paragraphe

35(1) et visant à obtenir des RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES nécessaires pour déterminer si un instrument médical se conforme aux exigences de sûreté et d'efficacité en rapport avec une demande d'homologation particulière. (*additional information*)

DOSSIER PRINCIPAL – Un DOSSIER PRINCIPAL fait référence à un document, fourni par sous-traitant ou un fabricant, qui contient des preuves objectives particulières, comme la caractérisation des matériaux ou les caractéristiques relatives au processus de stérilisation. Ces données sont souvent indépendantes du traitement final de l'instrument et il est possible de les mentionner dans de nombreuses demandes d'homologation. Si le dossier a été soumis par quelqu'un d'autre que le fabricant, l'autorisation doit être accordée par le propriétaire du dossier pour chaque demande d'homologation en se servant des renseignements contenus dans le DOSSIER PRINCIPAL. (*masterfile*)

2.0 Processus

Le *Directive sur la façon de remplir une nouvelle demande d'homologation pour un instrument médical*, GD013, contient des renseignements détaillés sur la façon de présenter une demande d'homologation d'un instrument au PPT dans le cas de tous les instruments des classes II, III et IV.

Une demande d'homologation pour un instrument des classes III ou IV comprendra un document d'examen de précommercialisation en plus des exigences générales contenues dans le paragraphe 32(1). Des parties du document d'examen peuvent se rapporter à un DOSSIER PRINCIPAL déjà soumis par le fabricant ou un sous-traitant. Pour obtenir de plus amples détails, le fabricant ou le promoteur de l'instrument doit se reporter au *Directive sur la façon de remplir une nouvelle demande d'homologation pour un instrument médical*, GD013.

Sous réserve du paragraphe 35(1) du *Règlement sur les instruments médicaux*, si les renseignements ou les documents soumis relativement à la demande d'homologation en vertu de l'article 32 sont insuffisants pour déterminer si un instrument répond aux exigences de sûreté et d'efficacité des articles 10 à 20, on peut alors demander à un fabricant de présenter des RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES.

S'il s'agit d'une modification importante, il faudra présenter une demande de modification de l'homologation. Cette demande de modification d'homologation d'instruments médicaux comprendra les renseignements énoncés dans l'article 32 qui sont pertinents aux modifications. Il n'est pas nécessaire de soumettre à nouveau les données relatives à la sûreté et à l'efficacité qui ne sont pas touchées par la modification. Cette demande doit être examinée et acceptée avant que l'instrument modifié puisse être mis en vente. Pour de plus amples détails, les fabricants peuvent se référer au *Directive sur l'interprétation d'une modification importante*, GD001.

Une homologation ou une modification sera accordée si le Ministre, après avoir examiné les renseignements contenus dans la demande d'homologation ou la demande de modification,

détermine que l'instrument médical répond aux exigences de sûreté et d'efficacité.

Le présent document d'orientation fournit des renseignements au sujet des instruments des classes III et IV en général. Les fabricants ou les promoteurs de l'instrument qui ont des questions ou des préoccupations particulières sont priés de communiquer avec le chef de la Division de l'évaluation des matériels au Bureau des matériels médicaux.

3.0 La Loi sur l'accès à l'information et la confidentialité des demandes d'homologation

Les renseignements fournis au Programme par les fabricants ou les promoteurs sont assujettis aux dispositions de la *Loi sur l'accès à l'information*. Cette loi comporte des dispositions protégeant les secrets commerciaux ou les renseignements scientifiques, techniques, commerciaux ou financiers que recèle la demande. En vertu de la politique suivie par le Programme, 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 dans le paragraphe 32(1), sont considérés comme étant du domaine public.

4.0 Présentation du document d'examen

Les fabricants ou les promoteurs d'instruments peuvent suivre la structure offerte dans le présent document d'orientation lorsqu'ils soumettent une demande d'homologation ou de modification d'homologation. Les parties qui ne s'appliquent pas doivent être clairement indiquées.

Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire de suivre un format spécial ou original. Pour ce faire, il faudrait obtenir l'assentiment préalable du chef, Division de l'évaluation des matériels. Les renseignements dans le document devraient être consignés en anglais ou en français. Les documents en langue étrangère devront être accompagnés d'une traduction anglaise ou française. Un seul exemplaire du document d'examen est nécessaire.

Il faut que tous les documents soient lisibles et que la grandeur des pages, y compris les tableaux, soient uniforme. Le document présenté devrait être relié afin de pouvoir le consulter facilement, par exemple dans une reliure à trois anneaux. Chaque volume sera clairement étiqueté et numéroté sur l'épine et la couverture.

La pagination peut être séquentielle en ce qui a trait à l'ensemble du document ou par volume. Dans le résumé et la table des matières, chaque section du texte sera identifiée par le numéro décimal attribué et le titre adéquat. Les renvois devraient comprendre le volume et la page.

5.0 Format d'un document d'examen de classe III

Une demande d'homologation d'un instrument médical de classe III doit contenir les renseignements et les documents décrits dans l'article 32, paragraphe (3), alinéas a) à j). Ces exigences sont regroupées en cinq sections générales. On doit pouvoir facilement repérer ces

sections dans toutes les demandes d'homologation d'un instrument médical de classe III. Le format qui suit est suggéré :

Formulaire de demande d'homologation d'un instrument	
Résumé	
Table des matières	
1	Renseignements généraux
1.1	Description de l'instrument
1.2	Philosophie de conception
1.3	Antécédents de marketing
2	Résumé des études de sûreté et d'efficacité
2.1	Liste des normes
2.2	Méthode de stérilisation
2.3	Résumé des études
2.4	Bibliographie
3	Étiquetage
4	Instruments diagnostiques cliniques <i>in vitro</i> (selon le cas)
5	Exigences du système qualité

5.1 Renseignements généraux

5.1.1 Article 32(3)a Description de l'instrument

Cet alinéa exige une description générale de l'instrument et des matériaux employés dans sa fabrication et son emballage, y compris les principes de fonctionnement. Il faut également décrire chacun des éléments fonctionnels de l'instrument, le tout accompagné d'une représentation picturale étiquetée de celui-ci sous forme de diagrammes, de photographies ou de dessins.

Une liste complète de tous les éléments de l'instrument est nécessaire. Il faut également identifier les éléments ou les accessoires qui peuvent être vendus séparément et utilisés avec d'autres instruments, systèmes ou appareils médicaux. On doit inclure les produits variables de l'instrument, ainsi que les paramètres relatifs à la gamme des produits variables.

Il est nécessaire de préciser les matériaux qui entrent dans la composition de l'instrument et de son emballage. Il s'agit, au minimum, d'énumérer les matériaux qui viendront en contact direct avec l'utilisateur ou le patient. On doit, toutefois, préciser les autres matériaux de nature significative.

Si un instrument contient une substance médicale ou un médicament, il faut donner la description de la substance et de ses exigences techniques.

5.1.2 Article 32(3)b) Philosophie de conception

Cet alinéa demande une description des caractéristiques de l'instrument qui lui permettent d'être utilisé pour les fins et les conditions médicales pour lesquelles il a été fabriqué, vendu ou représenté par le fabricant. Pour satisfaire à cette exigence, une courte description de la philosophie de conception et des spécifications de rendement devrait être fournie et on devrait établir un lien entre l'utilisation prévue et les renseignements portant sur les utilisations déclarées. Des références et des comparaisons comportant des versions ou des générations précédentes appropriées de l'instrument devraient être présentées. Les tableaux sont préférables pour établir cette comparaison.

Si la façon de recourir à l'instrument est très évidente pour les utilisateurs auxquels il se destine, il faudrait résumer les conditions ou les usages habituels ou très fréquents de celui-ci.

Cette section devrait comprendre un aperçu des objectifs et des principes de fonctionnement de l'instrument, ainsi qu'un sommaire de la méthode d'utilisation et de fonctionnement de l'instrument, à moins que ces directives ne soient pas nécessaires à l'utilisation sans danger et efficace de l'instrument. Il faudrait également fournir des détails sur la résistance des matériaux, de même que sur la justesse, la sensibilité et la spécificité de l'instrument.

Les aspects matériels de l'instrument, notamment son emballage, ses possibilités de fonctionnement, le traitement des entrées et des sorties qui en résultent, doivent être précisés. Cet énoncé comprendra une comparaison en résumé des paramètres d'entrée de la conception (caractéristiques de fonctionnement) accompagnée des spécifications du rendement qui en résulte (caractéristiques de sortie de la conception).

5.1.3 Article 32(3)c) Antécédents de marketing

Dans cet alinéa, on demande un résumé des antécédents de marketing de l'instrument. Le résumé doit comprendre un résumé des demandes d'accès spécial présentées au Programme et des résultats de ces demandes. De plus, on demande au fabricant ou au promoteur de l'instrument de fournir une liste des pays où se vend l'instrument et le nombre total d'unités vendues dans ceux-ci. Il est aussi nécessaire de fournir un résumé des problèmes rapportés relativement à l'instrument et des renseignements détaillés sur les rappels effectués dans d'autres pays.

5.2 Résumé des études de sûreté et d'efficacité

Les exigences propres à cet alinéa dépendent du type d'instrument. Le fabricant devrait inclure suffisamment de renseignements pour permettre de déterminer si on a répondu aux exigences de sûreté et d'efficacité des articles 10 à 20.

5.2.1 Article 32(3)d) Liste des normes

En vertu de cet alinéa, on exige que le fabricant ou le promoteur de l'instrument soumette une liste des normes auxquelles il s'est conformé, en tout ou en partie, relativement à la conception et à la fabrication de l'instrument. Il peut s'agir de normes nationales ou internationales. De plus, le fabricant devrait indiquer si l'instrument en question se conforme aux politiques, aux lignes directrices ou aux normes volontaires d'une autorité reconnue au chapitre des matériaux, de la conception ou du rendement. Le titre en entier, la version ou le numéro d'identification, la date et l'organisme responsable de chaque norme doivent être fournis sous forme de tableau.

5.2.2 Article 32(3)e) Méthode de stérilisation

Dans le cas d'un instrument de classe III qui est vendu stérilisé, le fabricant ou le promoteur de l'instrument doit fournir une description de la méthode de stérilisation utilisée et de l'emballage utilisé pour conserver la stérilité. Cela doit comprendre le type de procédé de stérilisation, le niveau d'assurance de stérilité et une attestation que le processus a été adéquatement validé.

5.2.3 Article 32(3)f) Résumé des études

Cet alinéa du Règlement demande un résumé de toutes les études sur lesquelles s'appuie le fabricant pour s'assurer que l'instrument satisfait aux exigences de sûreté et d'efficacité des articles 10 à 20, ainsi que les conclusions tirées de ces études par le fabricant. Cela comprend un *résumé* de tous les essais physiques précliniques, comme la contrainte, la fatigue, l'usure, la durée de vie limite de stockage, etc., tous les essais de biocompatibilité et les résultats de toutes les enquêtes cliniques précédentes et des essais sur les animaux.

Pour les instruments diagnostiques *in vitro*, un résumé, ainsi qu'une conclusion et une section d'interprétation sont requises pour toutes les études précliniques. Cela devrait comprendre, selon le cas : l'identification des emplacements des essais et le nom des principaux enquêteurs; la population auprès de laquelle les essais ont été effectués; l'algorithme des essais; le nombre de lots évalués; le contrôle des essais; l'essai étalon; un résumé des résultats obtenus et une analyse comparative et de rapprochement entre l'essai étalon et les essais de l'enquête; l'étalonnage de la qualité (p. ex., la validation du découpage); la sensibilité et la spécificité (analytique ou diagnostique) et une analyse statistique (95 p. 100 IC; courbes ROC, etc.). Le rendement technique de l'instrument devrait être résumé, y compris la précision et la reproductibilité; la linéarité; le transfert et la stabilité.

L'article 20 précise que si un instrument médical se compose d'un logiciel ou en contient un, celui-ci sera conçu de façon à donner le rendement prévu par le fabricant et le rendement du logiciel sera validé. Un résumé des études est requis, comprenant, entre autres, le numéro de la version du logiciel, une description de la conception et du développement du logiciel, les exigences de fonctionnement, les caractéristiques, les dispositifs de protection, la vérification et le contrôle des erreurs, ainsi que la vérification et la validation, y compris des protocoles et des résultats des essais.

5.2.4 Article 32(3)i Bibliographie

Afin de faciliter le processus d'examen, on demande au fabricant ou au promoteur de l'instrument de fournir une bibliographie de tous les rapports publiés en ce qui concerne l'utilisation, la sûreté et l'efficacité de l'instrument *en question*. Ces références devraient être fournies en ordre chronologique et accompagnées d'un résumé le cas échéant. Les mots clés utilisés pour produire la liste et la source de celle-ci devraient être précisés.

5.3 Étiquetage

5.3.1 Article 32(3)g Étiquetage

L'article 32(3)g demande une copie de l'étiquette de l'instrument. Cela comprendra la monographie du produit, ainsi que toutes les brochures publicitaires destinées à être utilisées avec l'instrument. Les étiquettes seront examinées par rapport aux exigences des articles 21, 22 et 23 du *Règlement sur les instruments médicaux*.

Le Programme a élaboré deux lignes directrices en matière d'étiquetage, une pour les instruments diagnostiques *in vitro* et une autre pour les instruments médicaux en général. On devrait consulter ces documents pour obtenir des directives concernant l'étiquetage des instruments.

L'étiquetage d'un instrument de classe III qui est vendu non stérile, mais que l'on doit stériliser avant usage, doit comprendre des renseignements appropriés concernant le procédé de stérilisation recommandé. Si l'on peut le stériliser à nouveau, ou doit fournir des renseignements concernant la méthode à adopter.

La demande d'homologation devrait comprendre des copies de l'ensemble des étiquettes, des feuillets d'emballage, des brochures publicitaires et des fiches qui seront utilisés en rapport avec l'instrument, ainsi que des copies des renseignements et des instructions d'utilisation qui seront remis au praticien ou au patient. Le document d'étiquetage devrait comprendre, selon le cas, les techniques d'élimination recommandées, la nature des produits combustibles, le risque d'explosion, etc.

Bien que l'étiquetage non définitif puisse accompagner la demande d'homologation, l'étiquetage final sera requis avant son octroi. Les modifications subséquentes au document d'étiquetage pourront être soit administratives, soit importantes. Pour de plus amples renseignements, le fabricant ou le promoteur de l'instrument devra se reporter aux documents d'orientation portant sur ces sujets.

5.4 Instruments diagnostiques cliniques *in vitro* (selon le cas)

5.4.1 Article 32(3)h Études sur les instruments diagnostiques cliniques *in vitro*

L'article 32(3)h précise les renseignements complémentaires requis pour un instrument diagnostique clinique *in vitro*. Cela comprend un résumé des essais d'enquête réalisés avec

l'instrument dans des conditions semblables aux conditions d'utilisation de l'instrument. Cette évaluation pratique devrait permettre d'étudier le rendement de l'instrument lorsqu'il est utilisé sans aide par des personnes représentatives des utilisateurs envisagés, cela selon les instructions fournies sur l'étiquette.

5.5 Exigences du système qualité

5.5.1 Article 32(3)j) Attestation du système qualité

L'article 32(3)j) exige une attestation signée par un représentant supérieur officiel du fabricant que l'instrument a été conçu et fabriqué selon un système qualité approprié. Le système qualité en question doit satisfaire à la norme de l'Association canadienne de normalisation CAN/CSA – ISO 13485-98, intitulée *Dispositifs médicaux – Exigences particulières relatives à l'application de l'ISO 9001*, qui est modifiée de temps à autre. Cette attestation doit se fonder sur les résultats d'une vérification réalisée par un organisme qui effectue des vérifications de systèmes qualité.

Cet alinéa du Règlement entrera en vigueur le 1^{er} juillet 2001.

6.0 Format d'un document d'examen de classe IV – Instruments médicaux

Une demande d'homologation d'un instrument médical de classe IV (instrument qui n'est pas un instrument diagnostique *in vitro*) doit contenir les renseignements et les documents décrits dans l'article 32, paragraphe (4), alinéas a) à p). Ces exigences doivent être regroupées en huit chapitres. Ces sections ou chapitres *doivent* être faciles à identifier dans chaque demande d'homologation d'un instrument de classe IV. Le format suivant est suggéré :

Formulaire de demande d'homologation d'un instrument

Résumé

Table des matières

- 1 Renseignements généraux
 - 1.1 Description de l'instrument
 - 1.2 Philosophie de conception
 - 1.3 Antécédents de marketing
- 2 Évaluation des risques
- 3 Plan qualité
- 4 Renseignements détaillés portant sur l'instrument
 - 4.1 Caractéristiques des matériaux
 - 4.2 Caractéristiques du processus de fabrication
 - 4.2.1 Méthode de fabrication
 - 4.2.2 Activités de contrôle de la qualité
 - 4.3 Liste des normes
- 5 Études de sûreté et d'efficacité
 - 5.1 Études précliniques et cliniques
 - 5.2 Études de validation du procédé
 - 5.3 Études de validation du logiciel (selon le cas)
 - 5.4 Études documentaires
- 6 Instruments contenant des biomatériaux (selon le cas)
- 7 Étiquette de l'instrument
- 8 Exigences du système qualité

6.1 Renseignements généraux

6.1.1 Article 32(4)a) Description de l'instrument

Cet alinéa du Règlement exige une description générale de l'instrument, y compris des principes de fonctionnement, et des matériaux utilisés pour la construction et l'emballage. Chaque élément fonctionnel de l'instrument doit faire l'objet d'une description avec une représentation picturale étiquetée de l'instrument sous forme de diagrammes, de photographies ou de dessins.

Il faut inclure les autres renseignements nécessaires pour obtenir une description exhaustive de l'instrument. Par exemple, dans le cas d'un implant, il sera nécessaire de donner une description de l'emplacement anatomique de l'instrument à l'intérieur de l'organisme, y compris tout mécanisme de rattachement qu'il comporte. Des diagrammes, des illustrations et des photographies de l'implant à l'endroit prévu devraient également être fournis.

Il est nécessaire de préciser les matériaux qui entrent dans la composition de l'instrument et de son emballage. Il s'agit, au minimum, d'énumérer les matériaux qui viendront en contact direct avec l'utilisateur ou le patient. On doit, toutefois, préciser les autres matériaux de nature significative.

Si un instrument contient une substance médicale ou un médicament, il faut donner la description de la substance et de ses exigences techniques.

6.1.2 Article 32(4)b) Philosophie de conception

Cet alinéa demande une description des caractéristiques de l'instrument qui lui permettent d'être utilisé pour les fins et les conditions médicales pour lesquelles il a été fabriqué, vendu ou représenté par le fabricant. Pour satisfaire à cette exigence, une courte description de la philosophie de conception et des spécifications de rendement devrait être fournie et on devrait établir un lien entre l'utilisation prévue et les renseignements portant sur les utilisations déclarées. Des références et des comparaisons comportant des versions ou des générations précédentes appropriées de l'instrument devraient être présentées. Les tableaux sont préférables pour établir cette comparaison.

Si la façon de recourir à l'instrument est très évidente pour les utilisateurs auxquels il se destine, il faudrait résumer les conditions ou les usages habituels ou très fréquents de celui-ci.

Cette section devrait comprendre un aperçu des objectifs et des principes de fonctionnement de l'instrument, ainsi qu'un sommaire de la méthode d'utilisation et de fonctionnement de l'instrument, à moins que ces directives ne soient pas nécessaires à l'utilisation sans danger et efficace de l'instrument. Il faudrait également fournir des détails sur la résistance des matériaux, de même que sur la justesse, la sensibilité et la spécificité de l'instrument.

Les aspects matériels de l'instrument, notamment son emballage, ses possibilités de fonctionnement, le traitement des entrées et des sorties qui en résultent, doivent être précisés. Cet énoncé comprendra une comparaison en résumé des paramètres d'entrée de la conception (caractéristiques de fonctionnement) accompagnée des spécifications du rendement qui en résulte (caractéristiques de sortie de la conception).

6.1.3 Article 32(4)c) Antécédents de marketing

Dans cet alinéa, on demande un résumé des antécédents de marketing de l'instrument. Inclure un résumé des demandes d'accès spécial présentées au Programme et des résultats de ces demandes. De plus, on demande au fabricant ou au promoteur de l'instrument de fournir une liste des pays où se vend l'instrument et le nombre total d'unités vendues dans ceux-ci. Il est aussi nécessaire de fournir un résumé des problèmes rapportés relativement à l'instrument et des renseignements détaillés sur les rappels effectués dans d'autres pays.

6.2 Évaluation des risques

6.2.1 Article 32(4)d) Évaluation des risques

L'article 32(4)d) exige une évaluation des risques qui se compose d'une analyse et d'une évaluation des risques rattachés à l'utilisation de l'instrument, ainsi que des mesures de réduction des risques adoptées pour répondre aux exigences de sûreté et d'efficacité de cet instrument. Pour de plus amples renseignements dans ce domaine, le lecteur peut se référer à l'ébauche d'ISO/DIS 14971-1 *Dispositifs médicaux – Gestion du risque – Partie 1 : Application de l'analyse du risque*.

Le premier élément à considérer est l'analyse des risques. Cela comprendra une description et une identification complètes des instruments et des accessoires évalués. Une liste des dangers éventuels doit être établie pour ces instruments. Ensuite, ces risques doivent être évalués par rapport aux avantages présumés de l'instrument. Finalement, on doit fournir des renseignements sur la façon dont les risques ont été réduits à des niveaux acceptables.

Le fabricant doit révéler l'identité de la personne ou le nom de l'organisation qui a réalisé l'analyse des risques. Le choix de la méthode doit être approprié à l'instrument et aux risques éventuels.

6.3 Plan qualité

6.3.1 Article 32(4)e) Plan qualité

L'article 32(4)e) exige que le fabricant ou le promoteur de l'instrument fournisse un plan qualité énonçant les méthodes, les ressources et la séquence des activités au chapitre de la qualité qui se rapportent à l'instrument.

Le plan qualité, tel que décrit dans ISO 10005, fournit un mécanisme permettant de lier les exigences particulières d'un produit, d'un projet ou d'un contrat à des procédures génériques existantes du système qualité. Il ne doit pas servir à reproduire les renseignements portant sur l'instrument demandés en vertu de l'article 32(4)f).

Il sera possible d'avoir recours à un diagramme pour expliquer la façon dont on compte répondre aux exigences du système qualité.

6.4 Renseignements détaillés portant sur l'instrument

L'article 32(4)f) et g) demande des renseignements particuliers sur la caractérisation des matériaux et les processus de fabrication, y compris les activités de contrôle de la qualité.

6.4.1 Article 32(4)f) Caractéristiques des matériaux

Cette composante de la demande doit comprendre des détails sur la détermination et les caractéristiques des matériaux, y compris celles des matières premières et des divers éléments. Les renseignements doivent inclure la caractérisation chimique et physique de tous les matériaux

constitutifs. La chimie et la polydispersité des polymères et des résines faits sur mesure doivent être fournis, comme celles de la structure des maillons principaux, la densité d'interaction et le ratio des comonomères.

On peut faire référence au DOSSIER PRINCIPAL d'un produit concernant ces renseignements.

6.4.2 Article 32(4)g Caractéristiques du processus de fabrication

Les caractéristiques du processus de fabrication de l'instrument devraient être fournies sous forme de liste des ressources et des activités qui transforment les matières premières en des produits finis désirés. Le tout comprend la production, l'installation et le service après vente de l'instrument.

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.

Les entreprises qui fabriquent ou traitent l'instrument en vertu d'un contrat signé avec le fabricant ou le promoteur de celui-ci peuvent choisir de soumettre, en tout ou en partie, les renseignements de fabrication qui s'appliquent à leur entreprise directement au PPT sous la forme d'un DOSSIER PRINCIPAL. Le fabricant ou le promoteur de l'instrument devraient informer ces entreprises de la nécessité de fournir des renseignements détaillés sur l'instrument.

Les fabricants et les promoteurs d'instruments qui font référence à des renseignements contenus dans un DOSSIER PRINCIPAL soumis par une autre société doivent obtenir la permission du propriétaire de ce dossier, chaque fois que l'on y accède. La lettre d'autorisation devrait indiquer la portée des renseignements à considérer dans le cadre de chaque demande.

6.4.2.1 Méthode de fabrication

Il est nécessaire de présenter une description complète des méthodes utilisées dans la fabrication, le traitement, l'emballage, l'entreposage et, le cas échéant, l'installation de l'instrument, ainsi que les installations et les contrôles en place pour réaliser ces démarches. Des renseignements adéquats doivent être fournis afin qu'une personne ayant une connaissance générale des systèmes qualité puisse poser un jugement sur la pertinence des contrôles mis en place.

6.4.2.2 Activités de contrôle de la qualité

Les activités et les caractéristiques de contrôle de la qualité devraient s'appuyer sur des critères d'acceptation mis en place pour l'instrument en question. Ces activités et caractéristiques assurent que les exigences de conception relatives au produit fini sont documentées de façon à ce qu'elles puissent être comparées aux exigences de conception initiales.

Pour satisfaire à cette exigence, les fabricants ou les promoteurs d'instruments devraient fournir

une description des méthodes de contrôle de la qualité utilisées pour l'acceptation des matières premières et des éléments, des étapes intermédiaires de production et des critères d'acceptation de l'instrument fini. Les plans d'échantillonnage et les méthodes d'essais et d'inspections, ainsi que les critères d'acceptation connexes devraient être fournis.

Un résumé du programme de vérification d'assurance de la qualité, de la tenue à jour des dossiers et de la possibilité de retracer l'origine de tous les éléments, depuis les matières premières jusqu'à l'instrument fini, y compris les procédures visant à assurer l'étiquetage correct d'un instrument devrait être fourni.

Un résumé des procédures de ségrégation, d'identification et d'entreposage des articles non évalués ou inacceptables devrait être fourni, y compris les renseignements concernant les procédures d'élimination ou de recyclage, le cas échéant.

6.4.3 Article 32(4)h) Liste des normes

En vertu de cet alinéa, on exige que le fabricant ou le promoteur de l'instrument soumette une liste des normes auxquelles il s'est conformé, en tout ou en partie, relativement à la conception et à la fabrication de l'instrument. Il peut s'agir de normes nationales ou internationales. De plus, le fabricant devrait indiquer si l'instrument en question se conforme aux politiques, aux lignes directrices ou aux normes volontaires d'une autorité reconnue au chapitre des matériaux, de la conception ou du rendement. Le titre en entier, la version ou le numéro d'identification, la date et l'organisme responsable de chaque norme doivent être fournis sous forme de tableau.

6.5 Études de sûreté et d'efficacité

L'article 32(4)i) exige des renseignements détaillés sur toutes les études sur lesquelles s'appuie le fabricant pour s'assurer que l'instrument satisfait aux exigences de sûreté et d'efficacité. Ces études doivent être présentées en quatre sections énumérées ci-après et mentionnées selon le cas. Un résumé des productions doit accompagner chaque étude présentée.

Des directives relatives aux essais précliniques et cliniques sont disponibles pour certaines classes d'instruments médicaux. La liste des documents disponibles se trouve à l'annexe 1.

6.5.1 Article 32(4)i)(i) Études précliniques et cliniques

Des renseignements doivent être fournis sur tous les essais de biocompatibilité réalisés pour appuyer les matériaux utilisés pour l'instrument. Les essais doivent au minimum être réalisés avec des échantillons de l'instrument fini et stérilisé. Tous les matériaux qui comportent des différences importantes doivent être caractérisés. Des renseignements décrivant les essais, ainsi que les résultats et les analyses des données, doivent être présentés. Pour de plus amples renseignements sur les essais de biocompatibilité, le lecteur peut se reporter à ISO 10993 ou à la publication de Santé Canada 94-DHM-109 *Essais de biocompatibilité des matériaux utilisés dans la fabrication des instruments médicaux*.

Les données complètes sur les essais physiques précliniques doivent être fournies selon le cas. Le rapport doit comprendre les objectifs, la méthode utilisée, les résultats et les conclusions du fabricant sur toutes les études d'essais physiques réalisées avec l'instrument ou les éléments de celui-ci. Des essais physiques doivent être réalisés pour prévoir l'adéquation de la réaction de l'instrument aux stress physiologiques, à des conditions et à des forces indésirables, à l'utilisation à long terme et à tous les modes de défaillance connus et possibles.

On doit faire rapport sur les études précliniques sur des animaux utilisées pour appuyer la probabilité de l'efficacité chez les humains. Ces études doivent être entreprises en ayant recours à de bonnes pratiques en laboratoire. Les objectifs, la méthode utilisée, les résultats, l'analyse et les conclusions du fabricant doivent être présentés. La conclusion de l'étude devrait aborder l'interaction de l'instrument avec les fluides et les tissus des animaux, ainsi que l'efficacité fonctionnelle de l'instrument dans les modèles animaux expérimentaux. On devrait aborder la question de la justification (et des limitations) concernant le modèle animal particulier.

Les preuves cliniques de l'efficacité peuvent se composer d'enquêtes portant sur l'instrument réalisés au Canada ou dans d'autres pays. Elles peuvent être issues de publications pertinentes dans les ouvrages scientifiques évalués par la collectivité scientifiques. Les preuves documentées qui sont présentées devraient inclure les objectifs, la méthode utilisée et les résultats présentés dans leur contexte de façon claire et significative. Les conclusions relatives aux résultats des études cliniques devraient être précédés d'une discussion dans la perspective des ouvrages publiés.

6.5.2 Article 32(4)i)(ii) Études de validation du procédé

Les résultats de toutes les études de validation du procédé doivent être présentés. Lorsque les résultats d'un procédé particulier ne peuvent être vérifiés par une observation subséquente, ce procédé doit être validé pour obtenir des preuves objectives. Cela est également valable pour un procédé de stérilisation.

Les procédures pour surveiller et contrôler les paramètres d'un procédé validé doivent être décrites en détail. Par exemple, le type de procédé de stérilisation, les détails de l'équipement et les paramètres du procédé employé doivent être fournis. Les données de validation du procédé doivent inclure les données et les méthodes des essais de stérilité, du milieu de culture, du temps et de la température d'incubation, des contrôles, du nombre d'échantillons examinés et de la fréquence des essais. Les données et les méthodes des essais des pyrogènes, y compris la fréquence des essais, du nombre d'unités mises à l'essai, des méthodes des essais, des données provenant des résultats des essais ou une justification substantielle de l'absence de tels essais sont requis. Les données et les méthodes sur les essais de toxicité doivent être décrites. Si le désinfectant à action stérilisante est toxique ou produit des résidus toxiques, on doit présenter les données et les méthodes des essais qui ont servi à déterminer que ce désinfectant, après le procédé, ou les résidus se situent à l'intérieur de limites acceptables.

6.5.3 Article 32(4)i)(iii) Études de validation du logiciel (selon le cas)

L'exactitude d'un logiciel constitue une autre caractéristique critique du produit qui ne peut être entièrement vérifiée dans le produit fini. Le fabricant ou le promoteur de l'instrument doit fournir des preuves validant la conception du logiciel et son processus de développement. Ces renseignements devraient comprendre les résultats de toutes les vérifications, validations et tous les essais réalisés à l'interne et dans un contexte d'utilisation avant le lancement du produit, pour toutes les différentes configurations du matériel informatique identifiées sur l'étiquette, de même que des données représentatives produites par ces deux environnements d'essais.

6.5.4 Article 32(4)i)(iv) Études documentaires

Il faut obtenir des exemplaires de toutes les études de la documentation que le fabricant utilise pour appuyer la sûreté et l'efficacité. Ces exemplaires constitueront un sous-ensemble de la bibliographie de référence fournie en réponse à l'article 32(4)n).

Les références bibliographiques générales doivent porter sur l'instrument et il faut les présenter dans un ordre chronologique. Il faut veiller à ce que les références soient présentées d'une manière opportune et pertinente à l'application du moment.

6.6 Instruments contenant des biomatériaux (selon le cas)

6.6.1 Article 32(4)j) Renseignements complémentaires pour les instruments contenant des biomatériaux

Dans le cas d'un instrument médical fabriqué à partir de tissu animal ou humain, ou de leur dérivé, ou qui incorpore ces tissus ou dérivés, des renseignements détaillés doivent être fournis pour justifier l'adéquation des mesures prises en rapport au risque lié aux agents transmissibles. Cela comprendra les résultats des analyses virologiques relatives aux dangers connus. On doit aborder dans leur ensemble les questions de sélection des donneurs et on doit décrire en détail les méthodes de prélèvement et les registres à long terme. Les résultats de la validation du procédé sont requis pour fournir la preuve que les procédés de fabrication en place minimisent les risques biologiques.

6.7 Étiquetage

6.7.1 Article 32(4)o) Étiquetage

On demande au fabricant ou au promoteur de l'instrument de présenter les caractéristiques d'emballage et d'étiquetage du produit, y compris les documents d'étiquetage qui seront utilisés. L'étiquetage sera examiné par rapport aux exigences des articles 21, 22 et 23 du *Règlement sur les instruments médicaux*.

Le Programme a élaboré deux lignes directrices en matière d'étiquetage, une pour les instruments diagnostiques *in vitro* et une autre pour les instruments médicaux en général. On doit consulter ces documents pour obtenir des directives spécifiques concernant l'étiquetage des instruments.

L'étiquetage d'un instrument de classe IV qui est vendu non stérile, mais que l'on doit stériliser avant usage, doit comprendre des renseignements appropriés concernant le procédé de stérilisation recommandé. Si l'on peut le stériliser à nouveau, ou doit fournir des renseignements concernant la méthode à adopter.

La demande d'homologation devrait comprendre des copies de l'ensemble des étiquettes, des feuillets d'emballage, des brochures publicitaires et des fiches qui seront utilisés en rapport avec l'instrument, ainsi que des copies des renseignements et des instructions d'utilisation qui seront remis au praticien ou au patient. Le document d'étiquetage devrait comprendre, selon le cas, les techniques d'élimination recommandées, la nature des produits combustibles, le risque d'explosion, etc.

Bien que l'étiquetage non définitif puisse accompagner la demande d'homologation, l'étiquetage final sera requis avant son octroi. Les modifications subséquentes au document d'étiquetage pourront être soit administratives, soit importantes. Pour de plus amples renseignements, le fabricant ou le promoteur de l'instrument devra se reporter aux documents d'orientation portant sur ces sujets.

6.8 Exigences du système qualité

6.8.1 Article 32(4)p) Attestation du système qualité

L'article 32(4)p) exige une attestation signée par un représentant supérieur du fabricant que l'instrument a été conçu et fabriqué selon un système qualité approprié. Le système qualité en question doit satisfaire à la norme de l'Association canadienne de normalisation CAN/CSA – ISO 13485-98, intitulée *Dispositifs médicaux – Exigences particulières relatives à l'application de l'ISO 9001*, qui est modifiée de temps à autre. Cette attestation doit se fonder sur les résultats d'une vérification réalisée par un organisme qui effectue des vérifications de systèmes qualité.

Cet alinéa du Règlement entrera en vigueur le 1^{er} juillet 2001.

7.0 Format d'un document de classe IV– Instruments diagnostiques *in vitro*

Une demande d'homologation d'un instrument diagnostique *in vitro* de classe IV doit contenir les renseignements et les documents décrits dans l'article 32, paragraphe (4), alinéas a) à p). Ces exigences doivent être regroupées en huit chapitres. Ces sections ou chapitres *doivent* être faciles à identifier dans chaque demande d'homologation d'un instrument diagnostique *in vitro* de classe IV. Le format suivant est suggéré :

Formulaire de demande d'homologation d'un instrument
Résumé
Table des matières
1 Renseignements généraux
1.1 Description de l'instrument
1.2 Philosophie de conception
1.3 Antécédents de marketing
2 Évaluation des risques
3 Plan qualité
4 Renseignements détaillés portant sur l'instrument
4.1 Caractéristiques des matériaux
4.2 Caractéristiques du processus de fabrication
4.2.1 Méthode de fabrication
4.2.2 Activités de contrôle de la qualité
4.3 Liste des normes
5 Études de sûreté et d'efficacité
5.1 Études précliniques et cliniques
5.1.1 Sensibilité et spécificité
5.1.2 Validation du découpage
5.1.3 Interférence
5.1.4 Reproductibilité
5.1.5 Stabilité
5.2 Études de validation du procédé
5.3 Études de validation du logiciel (selon le cas)
5.4 Études documentaires
5.5 Autres études
6 Renseignements supplémentaires pour les instruments diagnostiques cliniques <i>in vitro</i> (selon le cas)
7 Étiquette de l'instrument
8 Audit du système qualité

7.1 Renseignements généraux

7.1.1 Article 32(4)a Description de l'instrument

Cet alinéa du Règlement exige une description de l'instrument et des matériaux utilisés dans sa fabrication et son emballage. Cette description devrait comprendre un résumé descriptif de la méthode utilisée, des principes biologiques et de la procédure des essais, de même que de l'étape dans la progression de l'état pour lequel l'essai est approprié, selon le cas. Une description de l'utilisation prévue (ce qui est décelé par l'analyse) et les directives d'utilisation (le milieu clinique approprié pour l'utilisation de l'analyse) devraient être fournis en indiquant si l'essai est

qualitatif ou quantitatif, le trouble spécifique, l'état ou le facteur de risques d'intérêt pour lequel l'essai a été conçu dans le but de le déceler, définir ou différencier (c.-à-d. l'échantillon à analyser), le type de spécimen requis (p.ex. sérum, plasma, etc.) et si l'essai est automatisé.

La fonction de l'instrument diagnostique *in vitro* (dépistage, surveillance, diagnostic, stadification ou analyse de routine) doit être clairement énoncée. Les définitions suivantes peuvent être utiles au promoteur pour les aider à déterminer la fonction de leur instrument diagnostique *in vitro*. Une analyse de stadification détermine la nature ou l'étendue de l'état de santé, une analyse de surveillance suit le progrès du patient dans le temps, une analyse de diagnostic identifie un trouble afin de déterminer si l'on doit ou non commencer une thérapie, une analyse de routine fait partie d'une série d'analyses qui peut donner un résultat positif qui n'est pas lié à l'état de santé actuel et un test de dépistage est utilisé pour déterminer si des personnes apparemment en santé, qui sont toutefois suffisamment à risque par rapport à un trouble particulier, ont besoin d'un diagnostic et d'un traitement adéquat¹. La population pour laquelle le test est approprié devrait être identifiée (p. ex. les femmes enceintes).

Tous les éléments de l'analyse, y compris les anticorps, les antigènes, les amorces et les tampons ACP, les contrôles des essais, les substrats utilisés pour déceler les complexes antigènes-anticorps et les réactifs d'analyse devraient être décrits. La cueillette et le transport des matériaux fournis dans l'instrument diagnostique *in vitro* ou l'utilisation recommandée devrait être décrits. Les éléments de logiciel et les instruments spécialisés qui sont utilisés pour la manipulation des spécimens, le traitement ou le calcul des résultats des essais doivent également être décrits.

7.1.2 Article 32(4)b Philosophie de conception

Cet alinéa demande une description des caractéristiques de l'instrument qui lui permettent d'être utilisé pour les fins et les conditions médicales pour lesquelles il a été fabriqué, vendu ou représenté par le fabricant. Pour satisfaire à cette exigence, une courte description de la philosophie de conception et des spécifications de rendement devrait être fournie et on devrait établir un lien entre l'utilisation prévue et les renseignements portant sur les utilisations déclarées. Des références et des comparaisons comportant des versions ou des générations précédentes appropriées de l'instrument devraient être présentées.

7.1.3 Article 32(4)c Antécédents de marketing

Dans cet alinéa, on donne les exigences relatives à un résumé des activités de marketing de l'instrument à l'extérieur du Canada. Cela devrait comprendre une liste des pays où l'instrument se vend, le nombre total d'unités vendues dans ceux-ci. Il est aussi nécessaire de fournir un résumé

¹ T. A. LANG et M. PSYCHIC. *How to Report Statistics in Medicine*, American College of Physicians, Philadelphie, PA, 1997.

des problèmes rapportés relativement à l'instrument et des renseignements détaillés sur les rappels effectués dans d'autres pays.

7.2 Évaluation des risques

7.2.1 Article 32(4)d) Évaluation des risques

Cet alinéa du Règlement exige une analyse de tous les risques rattachés à l'utilisation de l'instrument diagnostique *in vitro* et les solutions adoptées pour répondre aux exigences de sûreté et d'efficacité des articles 10 à 20 du Règlement.

Le premier élément à considérer est l'analyse des risques qui comprendra une description et une identification complètes des instruments et des accessoires évalués. Des directives relatives à la procédure d'analyse des risques des instruments diagnostiques *in vitro* se trouvent dans l'ébauche de la norme internationale ISO/DIS 14971-1 *Dispositifs médicaux – Gestion du risque – Partie 1 : Application de l'analyse du risque*. Des renseignements plus précis se trouvent aussi dans l'annexe A.

Une liste des dangers éventuels doit être établie pour ces instruments. Les risques indirects des instruments diagnostiques *in vitro* peuvent découler de dangers associés à l'instrument, comme des problèmes de stabilité, qui donnent lieu à des résultats erronés ou à des dangers pour l'utilisateur (p. ex. réactifs infectieux). Ensuite, ces risques doivent être évalués par rapport aux avantages présumés de l'instrument. Finalement, on doit fournir des renseignements sur la façon dont les risques ont été réduits à des niveaux acceptables.

On doit aussi révéler l'identité de la personne ou le nom de l'organisation qui a réalisé l'analyse des risques. La technique utilisée pour analyser les risques doit être précisée pour assurer qu'elle soit adéquate pour l'instrument et les risques éventuels.

7.3 Plan qualité

7.3.1 Article 32(4)e) Plan qualité

L'article 32(4)e) exige un plan qualité énonçant les méthodes de qualité les ressources et la séquence des activités pertinentes à l'instrument incluant, entre autres la conception et le contrôle du processus (sauf la stérilisation) et la caractérisation des matériaux.

Le plan qualité peut être rédigé ou prendre la forme d'un schéma de fonctionnement comme illustré dans ISO 10005.

7.4 Renseignements détaillés portant sur l'instrument

L'article 32(4)f) et g) demande des renseignements particuliers sur la caractérisation des matériaux et les processus de fabrication, y compris les activités de contrôle de la qualité.

7.4.1 Article 32(4)f) Caractéristiques des matériaux

Cette composante de la demande doit comprendre des détails complets sur les caractéristiques des

matériaux, y compris celles des matières premières. Tous les éléments de l'instrument diagnostique *in vitro* doivent être énumérés et caractérisés chimiquement et biologiquement, le tout incluant les anticorps, les antigènes, les contrôles d'analyse, les substrats utilisés pour détecter les complexes antigènes-anticorps et les réactifs d'analyse. Des références appropriées devraient être citées.

Si des peptides synthétiques sont utilisés, la séquence de ces produits devrait être fournie. Si les éléments sont d'origine biologique ou des recombinants, le fabricant ou le promoteur doit indiquer la source et fournir des détails sur la production, comme la souche du virus, la lignée cellulaire pour la culture du virus, les séquences pertinentes des acides nucléiques et des acides aminés, etc., utilisés dans le processus de fabrication du lysat viral, des protéines purifiées, des protéines recombinantes et synthétiques, des amorces, des sondes, etc.

On peut faire référence à un DOSSIER PRINCIPAL d'un produit concernant ces renseignements.

7.4.2 Article 32(4)g Caractéristiques du processus de fabrication

Les caractéristiques du processus de fabrication de l'instrument devraient être fournies sous forme de liste des ressources et des activités qui transforment les matières premières en des produits finis désirés. Le tout comprend la production, l'installation et le service après vente de l'instrument.

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.

Les entreprises qui fabriquent ou traitent l'instrument en vertu d'un contrat signé avec le fabricant ou le promoteur de celui-ci peuvent choisir de soumettre, en tout ou en partie, les renseignements de fabrication qui s'appliquent à leur entreprise directement au PPT sous la forme d'un DOSSIER PRINCIPAL. Le fabricant ou le promoteur de l'instrument devraient informer ces entreprises de la nécessité de fournir des renseignements détaillés sur l'instrument.

Les fabricants et les promoteurs d'instruments qui font référence à des renseignements contenus dans un DOSSIER PRINCIPAL soumis par une autre société doivent obtenir la permission par écrit du propriétaire de ce dossier, chaque fois que l'on y accède. La lettre d'autorisation devrait indiquer la portée des renseignements à considérer dans le cadre de chaque demande.

7.4.2.1 Méthode de fabrication

Il est nécessaire de présenter une description complète des méthodes utilisées dans la fabrication, le traitement, l'emballage, l'entreposage et, le cas échéant, l'installation de l'instrument, ainsi que les installations et les contrôles en place pour réaliser ces démarches. Des renseignements adéquats doivent être fournis afin qu'une personne ayant une connaissance générale des systèmes

qualité puisse poser un jugement sur la pertinence des contrôles mis en place.

7.4.2.2 Activités de contrôle de la qualité

Les procédés critiques qui influencent directement la qualité de l'instrument doivent être déterminés. Cela comprend tous les procédés qui ne peuvent être vérifiés par des inspections ou des essais subséquents, comme l'analyse virologique.

Pour satisfaire à cette exigence, les fabricants ou les promoteurs d'instruments devraient fournir une description des méthodes de contrôle de la qualité utilisées pour l'acceptation des matières premières et des éléments, des étapes intermédiaires de production et des critères d'acceptation de l'instrument fini. Les plans d'échantillonnage et les méthodes d'essais et d'inspections, ainsi que les critères d'acceptation connexes devraient être fournis. De plus, on devrait fournir des renseignements détaillés sur les procédures d'assurance de la qualité comprenant, entre autres, les caractéristiques et les critères d'acceptation pour les réactifs, les matières premières, les étiquettes, le matériel d'emballage, les contrôles, les produits intermédiaires et finis. Selon le cas, des renseignements concernant le processus de stérilisation devraient être fournis. Si on a recours aux services de groupes d'essai, on devrait décrire ceux-ci en détails. Des détails concernant le programme de mise en circulation des lots devraient être fournis, s'il en existe un, ainsi que des données sur la mise en circulation de trois lots.

Cette section devrait aussi comprendre un diagramme d'acheminement du processus de fabrication pour l'instrument diagnostique *in vitro* pour lequel on a indiqué toutes les étapes de contrôle de la qualité. Toutes les méthodes de production devraient être décrites et les références pertinentes au sujet de la documentation données.

7.4.3 Article 32(4)h Liste des normes

En vertu de cet alinéa, on exige que le fabricant ou le promoteur de l'instrument soumette une liste des normes auxquelles il s'est conformé, en tout ou en partie, relativement à la conception et à la fabrication de l'instrument. Il peut s'agir de normes nationales ou internationales. De plus, le fabricant devrait indiquer si l'instrument en question se conforme aux politiques, aux lignes directrices ou aux normes volontaires d'une autorité reconnue au chapitre des matériaux, de la conception ou du rendement. Le titre en entier, la version ou le numéro d'identification, la date et l'organisme responsable de chaque norme doivent être fournis sous forme de tableau.

7.5 Études de sûreté et d'efficacité

L'article 32(4)i exige des renseignements détaillés sur les essais cliniques, précliniques, la validation du procédé, la validation du logiciel et des études documentaires sur lesquels s'appuie le fabricant pour assurer que l'instrument diagnostique *in vitro* est sans danger et efficace. Ces renseignements incluraient des résumés et des conclusions tirées des essais, ainsi qu'une bibliographie de tous les rapports publiés traitant de l'utilisation, de la sûreté et de l'efficacité des instruments diagnostiques *in vitro*. Un résumé d'introduction devrait accompagner chaque étude

présentée.

Les données relatives au rendement demandées devraient permettre de déterminer la sûreté et l'efficacité de l'instrument pour tous les types de spécimens déclarés. Des études doivent être réalisées pour établir le rendement de chaque utilisation déclarée et des échantillons et des spécimens éventuels devraient être inclus pour chaque étude et utilisation indiquée.

Tous les protocoles d'essai devraient être fournis avec les données brutes, les analyses, les conclusions et un résumé des résultats comprenant une explication des écarts des résultats. On devrait indiquer quelles méthodes statistiques ont été utilisées, et pourquoi. Des détails portant sur les études réalisées pour déterminer les valeurs de rendement doivent être présentées, y compris l'algorithme d'essai, la population auprès de laquelle on a effectué les essais, le type d'échantillons utilisés, l'emplacement des études, le nom des enquêteurs principaux et une description des groupes utilisés. Il sera également nécessaire de fournir des renseignements sur les cas où les résultats pertinents ont été exprimés comme les réactifs au départ et les réactifs de nouveau, la concordance avec l'essai étalon (en pourcentage), la confirmation des résultats des analyses, et, selon le cas, les écarts des résultats et la façon dont ils ont été corrigés. Des photographies, au lieu de photocopies, des taches, des gels, etc, devraient être fournis. On doit également fournir, pour toutes les études réalisées au nom du déposant, une copie du rapport d'évaluation du laboratoire signé et daté par l'enquêteur principal. Toutes les références appropriées devraient être fournies.

Si deux ou plusieurs procédures d'essai sont possibles pour la réalisation de l'analyse (p. ex. automatisé ou manuel, les différents modes, températures et temps d'incubation), les valeurs de rendement des différentes méthodes devraient être incluses.

La section suivante décrit en détail certaines des caractéristiques de rendement les plus courantes qui doivent être validées. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive.

7.5.1 Article 32(4)i(i) Études précliniques et cliniques

7.5.1.1 Sensibilité et spécificité

La sensibilité analytique de l'analyse, qui est la quantité la plus petite détectable de la substance à analyser, devrait être déterminée, selon le cas. Les données doivent être présentées pour montrer comment cette valeur a été obtenue, par exemple, grâce à l'analyse de dilution de l'événement cible.

La sensibilité (proportion des échantillons confirmés positifs qui donnent des résultats positifs au cours de l'analyse) et la spécificité (la proportion des échantillons négatifs qui donnent des résultats négatifs au cours de l'analyse) doivent être déterminées et exprimées comme un pourcentage, avec des intervalles de confiance (IC) de 95 p. 100, pour établir la «présence de la maladie» et «l'absence de la maladie», respectivement.

La preuve de la sensibilité doit inclure des études, de même que des échantillons bien caractérisés et confirmés positifs, avec des tableaux de séroconversion, des échantillons de titres comportant de faibles quantités d'anticorps et des échantillons représentatifs des divers clades ou souches de l'agent.

Des rapports complets sur les études prévues et réalisées avec des échantillons représentatifs de la population particulière, dans des conditions semblables aux conditions d'utilisation, doivent être présentées pour appuyer la sensibilité et la spécificité de l'instrument diagnostique *in vitro*. Ils pourraient comprendre, par exemple, des études prévues à être réalisées auprès d'une population de donneurs, qui pourraient être des donneurs de sang ou des échantillons cadavériques, ou dans des populations où un clade ou une souche spécifique de l'agent est courante. En ce qui concerne les applications de diagnostic, les échantillons devraient être analysés auprès de populations à risques élevés d'infection de l'organisme en question, avec la maladie pertinente qui l'accompagne ou les conditions qui les prédisposent à l'infection avec l'organisme.

7.5.1.2 Validation du découpage

Le fabricant doit décrire, en utilisant des données de laboratoire et expliquer la justification de la façon dont la valeur de découpage des analyses a été déterminée (la distinction entre positivité et négativité). La méthode statistique utilisée pour déterminer le découpage et l'analyse ROC du découpage et d'autres représentations graphiques doivent être fournies selon le cas.

7.5.1.3 Interférence

Les substances qui peuvent causer une interaction ou une interférence et qui se trouvent dans les types particuliers de spécimens ou de conditions médicales non liés à l'analyse en cours devraient être évalués. Par exemple, si l'antigène de l'instrument est un recombinant, ou si les antisérums de l'instrument ont été produits en utilisant un recombinant comme immunogène, les sérums qui contiennent des anticorps contre l'organisme dans lequel le vecteur a été introduit et le recombinant produit, devraient être analysés afin d'assurer qu'il n'y a pas d'interaction avec l'organisme.

Le fabricant doit vérifier que les conditions d'entreposage recommandées pour les spécimens sont compatibles avec l'analyse, c'est-à-dire, est-ce que les spécimens peuvent être congelés et dégelés une ou plusieurs fois sans influencer sur la détection qualitative de la substance analysée? On doit évaluer la possibilité de fausses positivités ou de fausses négativités en raison des conditions d'entreposage des spécimens. Si on déclare l'utilisation de plasma, on doit réaliser concernant chaque anticoagulant (EDTA, citrate de sodium, héparine, etc.) pour démontrer que l'anticoagulant n'interfère pas avec l'essai.

7.5.1.4 Reproductibilité

Pour établir le degré de concordance entre les résultats des échantillons analysés dans différents laboratoires, les variations intra- et interanalyses et les variations entre laboratoires doivent être déterminées en utilisant des échantillons qui représentent l'éventail complet des concentrations des substances analysées prévues dans des échantillons recueillis auprès de la population cible. L'écart standard est le pourcentage du coefficient de variation devrait être donné pour chaque échantillon ou chaque membre de groupe pour les intra-lots, inter-lots et entre laboratoires. Tous les groupes doivent être décrits en détails.

7.5.1.5 Stabilité

Il faut fournir des données en temps réel sur la stabilité des essais d'au moins trois différents lots fabriqués à diverses périodes à la température d'entreposage recommandée. Ces renseignements devraient être fournis pour appuyer la durée de conservation recommandée à l'étalage de l'instrument diagnostique *in vitro* emballé, l'instrument diagnostique *in vitro* dont l'emballage a été ouvert, les réactifs, les contrôles, etc., dans des conditions recommandées d'entreposage. Le protocole de stabilité devrait également être inclus.

Des essais devraient être inclus pour montrer que l'instrument diagnostique *in vitro* est stable dans des conditions variables d'expédition, comme le froid ou la chaleur extrêmes. Si les instruments diagnostiques *in vitro* sont expédiés dans des conditions particulières (comme dans la glace sèche) et que la preuve a été faite que les instruments diagnostiques *in vitro* ne sont pas exposés à des températures au-delà des limites recommandées, les études portant sur les températures élevées ne sont pas requises.

7.5.2 Article 32(4)i)(ii) Études de validation du procédé

Les résultats de toutes les études de validation du procédé doivent être présentés. Lorsque les résultats d'un procédé particulier ne peuvent être vérifiés par une observation subséquente, ce procédé doit être validé pour obtenir des preuves objectives. Cela est valable pour l'inactivation des organismes infectieux dans les contrôles de l'instrument diagnostique *in vitro* et la production de monoclonaux.

7.5.3 Article 32(4)i)(iii) Études de validation du logiciel (selon le cas)

L'exactitude d'un logiciel constitue une autre caractéristique critique du produit qui ne peut être entièrement vérifiée dans le produit fini. Le fabricant ou le promoteur de l'instrument doit fournir des preuves validant la conception du logiciel et son processus de développement. Ces renseignements devraient comprendre les résultats de toutes les vérifications, validations et tous les essais réalisés à l'interne et dans un contexte d'utilisation avant le lancement du produit, pour toutes les différentes configurations du matériel informatique identifiées sur l'étiquette, de même que des données représentatives produites par ces deux environnements d'essais.

7.5.4 Article 32(4)i)(iv) Études documentaires

Il faut obtenir des exemplaires de toutes les études de la documentation que le fabricant utilise

pour appuyer la sûreté et l'efficacité. Ces exemplaires constitueront un sous-ensemble de la bibliographie de référence fournie en réponse à l'alinéa 32(4)n).

On devrait également présenter des références documentaires examinées par la collectivité scientifique portant sur la technologie de l'instrument. Les références bibliographiques générales doivent porter sur l'instrument et il faut les présenter dans un ordre chronologique. Il faut veiller à ce que les références soient présentées d'une manière opportune et pertinente à l'application du moment.

7.5.5 Autres études

On devrait présenter toutes les autres études précliniques ou cliniques utilisées pour établir la sûreté et l'efficacité de l'instrument. Ces études pourraient comprendre, selon le cas, des études prozone ou de robustesse portant sur l'instrument diagnostique *in vitro*.

7.6 Renseignements complémentaires pour les instruments diagnostiques cliniques *in vitro* (selon le cas)

7.6.1 Article 32(4)k Études portant sur les instruments diagnostiques cliniques *in vitro*

L'article 32(4)k précise les renseignements complémentaires requis pour un instrument diagnostique clinique *in vitro*, des renseignements détaillés sur un essai d'enquête réalisé avec l'instrument auprès de sujets humains représentatifs des utilisateurs envisagés et dans des conditions semblables aux conditions d'utilisation de l'instrument.

Outre les évaluations en laboratoire du rendement de l'analyse, une évaluation auprès des consommateurs serait également requise pour déterminer le rendement de l'instrument lorsqu'il est utilisé par les utilisateurs envisagés, sans aide, en suivant les instructions fournis sur l'étiquette. Pour réaliser ces études au Canada, une demande d'autorisation de vente à des fins d'essais expérimentaux est requise, conformément à la partie 3 du *Règlement sur les instruments médicaux*.

L'article 32(4)m exige un résumé d'introduction des renseignements mentionnés précédemment pour contribuer au processus de l'examen.

7.7 Étiquette de l'instrument

7.7.1 Article 32(4)o Étiquetage

L'article 32(4)o exige une copie de l'étiquette de l'instrument. Toutes les ébauches d'étiquettes doivent être fournies. L'étiquetage comprend l'étiquette principale de l'instrument (étiquette sur le contenant immédiat), l'emballage extérieur, les feuillets à l'intérieur de l'emballage, les étiquettes des réactifs et les brochures sur le produit.

L'étiquetage finale sera requis avant d'accorder l'homologation. Les modifications subséquentes aux documents d'étiquetage pourront être soit des modifications administratives ou importantes.

Pour de plus amples renseignements, le fabricant ou le promoteur de l'instrument devra se référer au document d'orientation portant sur ces sujets et aux exigences des articles 21, 22 et 23 du *Règlement sur les instruments médicaux*.

7.8 Exigences du système qualité

7.8.1 Article 32(4)p) Attestation du système qualité

L'article 32(4)p) exige une attestation signée par un représentant supérieur du fabricant que l'instrument a été conçu et fabriqué selon un système qualité approprié. Le système qualité en question doit satisfaire à la norme de l'Association canadienne de normalisation CAN/CSA – ISO 13485-98, intitulée *Dispositifs médicaux – Exigences particulières relatives à l'application de l'ISO 9001*, qui est modifiée de temps à autre. Cette attestation doit se fonder sur les résultats d'une vérification réalisée par un organisme qui effectue des vérifications de systèmes qualité. En plus de l'attestation mentionnée précédemment, une copie du certificat de vérification du système qualité est requise. Cet alinéa du Règlement entrera en vigueur le 1^{er} juillet 2001.

Annexe 1 – Documents d'orientation portant sur des instruments précis

Des renseignements supplémentaires sont fournis dans certains documents d'orientation portant sur des classes précises d'instruments. Ces documents sont disponibles sur demande, il faudrait donc faire parvenir votre demande par télécopieur à :

Agent de liaison et de surveillance de l'information
Division de l'évaluation des matériaux
Bureau des matériels médicaux
Pièce 1605, Immeuble principal
Statistique Canada
Localisateur postal 0301H1
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A OL2

Tél. : (613) 957-1909
Télec. : (613) 957-1596

Les documents suivants sont actuellement disponibles. D'autres documents sont en cours de préparation et cette liste sera mise à jour dans des versions subséquentes de ce document.

- 1) Défibrillateurs à synchronisation automatique
- 2) Implants dentaires intraosseux
- 3) Implants mammaires et succédanés de tissus
- 4) Trousses de dépistage de VIH
- 5) Lentilles intraoculaires
- 6) Dérivations cardiaques implantables
- 7) Nœuds excitomoteurs et programmeurs cardiaques implantables