
**Implants cardiovasculaires et
circuits extra-corporels — Produits
de combinaison médicament-
dispositif vasculaire —**

Partie 1:
Exigences générales

iTeh STANDARD PREVIEW

(standards.iteh.ai)
*Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Vascular
device-drug combination products —*

Part 1: General requirements

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d7c8efd6-fb6d-417c-b353-e5329ddc8b5a/iso-12417-1-2015>



iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 12417-1:2015

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d7c8efd6-fb6d-417c-b353-e5329ddc8b5a/iso-12417-1-2015>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2015, Publié en Suisse

Droits de reproduction réservés. Sauf indication contraire, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie, l'affichage sur l'internet ou sur un Intranet, sans autorisation écrite préalable. Les demandes d'autorisation peuvent être adressées à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Ch. de Blandonnet 8 • CP 401
CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland
Tel. +41 22 749 01 11
Fax +41 22 749 09 47
copyright@iso.org
www.iso.org

Sommaire

Page

Avant-propos.....	v
Introduction.....	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	2
3 Termes et définitions	3
4 Performances prévues	6
4.1 Généralités.....	6
4.2 Classification.....	6
4.3 Emplacement clinique prévu.....	6
5 Caractéristiques de conception	7
5.1 Généralités.....	7
5.2 Partie contenant le médicament du VDDCP (DCP).....	7
5.2.1 Généralités.....	7
5.2.2 Matrice.....	7
5.2.3 Ingrédient pharmaceutique actif (IPA).....	8
6 Matériaux	8
7 Évaluation de la conception	8
7.1 Généralités.....	8
7.2 Évaluation préclinique.....	9
7.2.1 Échantillonnage.....	9
7.2.2 Conditionnement des échantillons pour essai.....	10
7.2.3 Rapports d'essais précliniques <i>in vitro</i> et informations supplémentaires.....	10
7.2.4 Évaluation <i>préclinique in vitro</i>	11
7.2.5 Évaluation préclinique <i>in vivo</i>	17
7.3 Évaluation clinique.....	22
7.3.1 Objectif.....	22
7.3.2 Objectifs spécifiques.....	22
7.3.3 Plan d'investigation clinique.....	23
7.3.4 Acquisition de données.....	24
7.3.5 Rapport final.....	26
7.4 Pharmacovigilance.....	27
8 Fabrication	27
8.1 Généralités.....	27
8.2 Rapport sur les matières premières et analyse de l'IPA.....	27
8.3 Analyse des matières premières et rapport pour les excipients.....	28
8.4 Essais de libération des lots du VDDCP.....	29
9 Stérilisation	29
9.1 Produits fournis à l'état stérile.....	29
9.1.1 Essais en vue d'obtenir l'étiquetage « Stérile ».....	29
9.2 Produits fournis à l'état non stérile.....	29
9.3 Résidus de stérilisation.....	29
10 Emballage	29
10.1 Généralités.....	29
10.2 Points à prendre en considération pour les VDDCP.....	30
10.3 Impact des variations de températures de stockage et d'expédition sur le VDDCP.....	30
11 Informations fournies par le fabricant	30
11.1 Généralités.....	30
11.2 Étiquetage.....	30
11.2.1 Étiquette(s) du VDDCP.....	30
11.2.2 Étiquette de dossier.....	31

11.3 Instructions d'utilisation (IFU).....	31
Annexe A (informative) Définitions des événements cliniques et techniques potentiels.....	33
Annexe B (informative) Informations locales concernant les questions de soumission relatives aux VDDCP.....	39
Bibliographie.....	46

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 12417-1:2015](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d7c8efd6-fb6d-417c-b353-e5329ddc8b5a/iso-12417-1-2015)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d7c8efd6-fb6d-417c-b353-e5329ddc8b5a/iso-12417-1-2015>

Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les procédures utilisées pour élaborer le présent document et celles destinées à sa mise à jour sont décrites dans les Directives ISO/IEC, Partie 1. Il convient en particulier de prendre note des différents critères d'approbation requis pour les différents types de documents ISO. Le présent document a été rédigé conformément aux règles de rédaction données dans les Directives ISO/IEC, Partie 2 (voir www.iso.org/directives).

L'attention est appelée sur le fait que certains des éléments du présent document peuvent faire l'objet de droits de propriété intellectuelle ou de droits analogues. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de propriété et averti de leur existence. Les détails concernant les références aux droits de propriété intellectuelle ou autres droits analogues identifiés lors de l'élaboration du document sont indiqués dans l'Introduction et/ou dans la liste des déclarations de brevets reçues par l'ISO (voir www.iso.org/brevets).

Les appellations commerciales éventuellement mentionnées dans le présent document sont données pour information, par souci de commodité, à l'intention des utilisateurs et ne sauraient constituer un engagement.

Pour une explication de la signification des termes et expressions spécifiques de l'ISO liés à l'évaluation de la conformité, ou pour toute information au sujet de l'adhésion de l'ISO aux principes de l'OMC concernant les obstacles techniques au commerce (TBT) (OTC), voir le lien suivant : <http://standards.iteh.ai/catalog/standards/sis/d7c8e1d0-1b6d-417c-b355-e5329ddc8b5a/iso-12417-1-2015> **(standards.iteh.ai)**

Le comité chargé de l'élaboration du présent document est l'ISO/TC 150, *Implants chirurgicaux*, sous-comité SC 2, *Implants cardiovasculaires et circuits extra-corporels*.

ISO 12417 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général, *Implants cardiovasculaires et circuits extra-corporels – Produits de combinaison médicament-dispositif vasculaire* :

- *Partie 1 : Exigences générales*
- *Partie 2 : Préconisations réglementaires locales*

Introduction

La présente partie de l'ISO 12417 a été élaborée afin de définir des exigences minimales relatives aux produits de combinaison médicament-dispositif vasculaire (VDDCP).

Seules les questions liées aux dispositifs vasculaires combinés à un ou plusieurs médicaments dans lesquels le(s) médicament(s) assure(nt) une fonction auxiliaire du VDDCP, sont abordées par la présente partie de l'ISO 12417.

À l'heure où la présente partie de l'ISO 12417, est rédigée, il est impossible de prendre en considération toutes les technologies futures et émergentes. Ces VDDCP devront être évalués d'après les exigences de base de la présente Norme internationale. Il peut également être nécessaire d'effectuer des essais qui ne font pas partie du domaine d'application de la présente partie de l'ISO 12417 pour caractériser ces systèmes. Lors de l'identification des essais appropriés, les modes de défaillance du VDDCP et leurs effets sur les performances doivent être pris en considération.

Pour les questions liées au mode d'action principal du VDDCP, le lecteur pourra trouver utile de consulter d'autres Normes internationales (voir Bibliographie).

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO 12417-1:2015](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d7c8efd6-fb6d-417c-b353-e5329ddc8b5a/iso-12417-1-2015)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d7c8efd6-fb6d-417c-b353-e5329ddc8b5a/iso-12417-1-2015>

Implants cardiovasculaires et circuits extra-corporels — Produits de combinaison médicament-dispositif vasculaire —

Partie 1: Exigences générales

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 12417 spécifie les exigences relatives aux produits de combinaison médicament-dispositif vasculaire (VDDCP) sur la base des connaissances techniques et médicales actuelles. Les VDDCP sont des dispositifs médicaux ayant diverses indications cliniques, conçus pour être utilisés dans le système vasculaire sanguin chez l'homme. Un VDDCP intègre une ou plusieurs substances qui, si elles sont utilisées séparément, peuvent être considérées comme étant une substance ou un produit médicamenteux (substance pharmaceutique, médicament), mais dont l'action est auxiliaire à celle du dispositif et vient en appui du mode d'action principal de ce dernier. En matière de sécurité, la présente partie de l'ISO 12417 définit les exigences relatives aux performances prévues, aux caractéristiques de conception, aux matériaux, à l'évaluation de la conception, à la fabrication, à la stérilisation, à l'emballage et aux informations fournies par le fabricant. Pour les produits implantés, il convient de considérer la présente Norme internationale comme un complément à l'ISO 14630, qui spécifie les exigences générales relatives aux performances des implants chirurgicaux non actifs. Il convient également de la considérer comme un complément aux normes spécifiques aux dispositifs connexes, notamment la série ISO 25539 qui spécifie les exigences relatives aux dispositifs endovasculaires. Les exigences énumérées dans la présente partie de l'ISO 12417 concernent également les VDDCP qui ne sont pas implantés à titre permanent.

NOTE En raison des variantes de conception parmi les produits de combinaison traités par la présente partie de l'ISO 12417 et en raison du caractère relativement récent de la mise au point de certains de ces produits, il n'y a pas toujours de résultats d'essai *in vitro* normalisés acceptables, ni de résultats d'étude clinique disponibles. Lorsque de nouvelles données scientifiques et cliniques seront disponibles, il pourrait être nécessaire de procéder à une révision appropriée de la présente partie de l'ISO 12417.

Les dispositifs de délivrance ou parties du dispositif de délivrance relèvent du domaine d'application de la présente partie de l'ISO 12417 s'ils font partie intégrante du dispositif vasculaire et s'ils sont revêtus de médicament (par exemple, cathéters à ballonnet revêtus de médicament ou fils guides revêtus de médicament).

Les dispositifs dont le mode d'action principal est la fourniture d'un conduit pour l'administration d'un médicament sont exclus du domaine d'application de la présente partie de l'ISO 12417 (par exemple, cathéters de perfusion), à moins qu'ils ne contiennent un composant médicamenteux dont l'action est auxiliaire à celle du dispositif (par exemple, cathéter de perfusion à revêtement antimicrobien).

Les modes opératoires et les dispositifs utilisés avant et après l'introduction du VDDCP (par exemple, les dispositifs d'angioplastie transluminale percutanée) sont exclus du domaine d'application de la présente partie de l'ISO 12417 s'ils n'affectent pas les aspects médicamenteux du dispositif.

La présente partie de l'ISO 12417 ne détaille pas l'évaluation pharmacologique des VDDCP. Certaines informations relatives aux exigences des différents organismes nationaux et régionaux sont données dans l'[Annexe B](#).

Les composants biorésorbables des VDDCP (par exemple, les revêtements) sont abordés dans la présente partie de l'ISO 12417 en ce qui concerne leur rapport avec les aspects médicamenteux du dispositif. La

dégradation et les autres aspects temporels affectant les implants et les revêtements biorésorbables ne sont pas traités dans la présente partie de l'ISO 12417.

NOTE Voir également ISO/TS 17137 et ASTM F3036-13.

La présente partie de l'ISO 12417 n'aborde pas les questions liées aux matériaux biologiques viables ou non viables, tels que tissus, cellules ou protéines.

La présente partie de l'ISO 12417 n'aborde pas les questions liées aux implants chirurgicaux actifs (c'est-à-dire les implants nécessitant de l'énergie non produite par le corps humain ou la pesanteur).

2 Références normatives

Les documents ci-après, dans leur intégralité ou non, sont des références normatives indispensables à l'application du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence s'applique (y compris les éventuels amendements).

ISO 10993-1, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1 : Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque*

ISO 10993-2, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 2 : Exigences relatives à la protection des animaux*

ISO 10993-7, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 7 : Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène*

ISO 11070, *Introduceurs, dilateurs et guides intravasculaires stériles non réutilisables*

ISO 11607-1, *Emballages des dispositifs médicaux stérilisés au stade terminal — Partie 1 : Exigences relatives aux matériaux, aux systèmes de barrière stérile et aux systèmes d'emballage*

ISO 14155, *Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Bonnes pratiques cliniques*

ISO 14630:2012, *Implants chirurgicaux non actifs — Exigences générales*

ISO 14937, *Stérilisation des produits de santé — Exigences générales pour la caractérisation d'un agent stérilisant et pour la mise au point, la validation et la vérification de routine d'un processus de stérilisation pour dispositifs médicaux*

ISO 14971:2007, *Dispositifs médicaux — Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux*

ISO 15223-1, *Dispositifs médicaux — Symboles à utiliser avec les étiquettes, l'étiquetage et les informations à fournir relatifs aux dispositifs médicaux — Partie 1 : Exigences générales*

ISO 25539-2, *Implants cardiovasculaires — Dispositifs endovasculaires — Partie 2 : Endoprothèses vasculaires*

NOTE Voir la Bibliographie pour plus d'informations régionales et spécifiques aux dispositifs concernant les normes et les documents d'orientation.

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 14630 ainsi que les suivants s'appliquent.

NOTE Les événements cliniques potentiels sont définis dans l'[Annexe A](#).

3.1

ingrédient pharmaceutique actif

IPA

médicament

substance pharmacologiquement active (médicament ou produit médicamenteux) utilisée comme matière première, qui est enduite sur, fixée à ou incorporée dans le dispositif pour réaliser une fonction auxiliaire (par exemple une réduction maximale de la resténose vasculaire)

3.2

lot

nombre de VDDCP, lors de l'étape de fabrication finale ou pré-finale, qui ont subi les mêmes cycles de fabrication, utilisent les mêmes composants (par exemple, même solution de revêtement, taille du dispositif) et sont conformes aux mêmes spécifications

3.3

changement

modification d'une action ou du VDDCP en vue d'améliorer ou de maintenir la composition ou la performance d'un VDDCP

3.4

événements cliniques

complications, défaillances ou observations relatives au dispositif lors de l'utilisation clinique d'un VDDCP

Note 1 à l'article: à l'article : Ces événements peuvent ne pas avoir de signification clinique et ne pas être attribuables au VDDCP.

3.5

étalon de référence de la pharmacopée

terme général couvrant les substances de référence, les préparations de référence et les spectres de référence reconnus par une pharmacopée nationale

3.6

partie « dispositif » du VDDCP

DP

partie du VDDCP conçue pour traiter une maladie vasculaire par le biais d'une intervention ou d'une implantation temporaire ou à long terme, dont le mode d'action principal dans ou sur le corps humain n'utilise pas de moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques, mais qui peut être assistée dans sa fonction par de tels moyens

3.7

essai de dosage du médicament

méthode biologique ou chimique permettant de déterminer l'action ou la puissance d'une substance

3.8

médicament

produit médicamenteux

IPA sous sa forme finale, destiné à être administré au patient (par exemple, comprimé, solution, aérosol), qui est conçu pour prévenir, diagnostiquer ou traiter une maladie et qui exécute sa principale action prévue dans ou sur le corps par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques

3.9 partie contenant le médicament du VDDCP DCP

partie du VDDCP comprenant l'IPA ou la matrice, et interfaces du dispositif associé destinées à assister le mode d'action principal du dispositif et/ou à diminuer ou améliorer un effet involontaire que le placement de la partie dispositif peut stimuler

Note 1 à l'article: à l'article : Certains VDDCP peuvent intégrer une substance médicamenteuse principalement conçue pour optimiser les propriétés de surface du dispositif.

3.10 interface DCP

limite ou interconnexion commune entre les différents constituants de la(des) partie(s) dispositif et de la(des) partie(s) contenant le médicament d'un VDDCP

EXEMPLE

- a) interface entre la matrice avec IPA et les matériaux d'emballage en contact direct avec la DCP ;
- b) surface(s) du dispositif ;
- c) interface entre la matrice et l'IPA.

3.11 dispositif de délivrance

dispositif de transport qui positionne physiquement ou mécaniquement le VDDCP et/ou la DCP au niveau de l'emplacement anatomique prévu

EXEMPLE : Le dispositif de délivrance d'un ballonnet à revêtement médicamenteux positionnerait le ballonnet dans la lumière de la lésion à traiter.

3.12 teneur en médicament quantité totale marquée d'IPA dans un VDDCP

ISO 12417-1:2015

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d7c8efd6-fb6d-417c-b353-579ddc8b5a/iso-12417-1-2015>

Note 1 à l'article: à l'article : La teneur en médicament peut être exprimée en µg/DCP d'une certaine taille.

3.13 relargage du médicament

interaction locale entre le médicament du VDDCP et l'environnement *in vivo* que le médicament soit libéré par le VDDCP, soit élué à partir du VDDCP, ou reste fixé au VDDCP

3.14 impureté liée au médicament

toute substance dans la DCP d'un VDDCP qui n'est pas l'IPA ni un excipient

Note 1 à l'article: à l'article : Les impuretés liées au médicament peuvent inclure les produits de dégradation du médicament ou dégradants, les impuretés liées à la synthèse du médicament, les isomères du médicament, les solvants résiduels du médicament ou les contaminants biologiques (par exemple ceux qui se manifestent avec des médicaments dérivés de systèmes biologiques).

3.15 caractérisation de la libération du médicament

caractérisation *in vitro* de l'IPA libéré par la DCP d'un VDDCP dans le temps

EXEMPLE : Le profil de libération peut être déterminé à l'aide d'un essai d'éluion du médicament, et peut comprendre la forme d'une courbe, (ou profil), une vitesse de libération du médicament, ou les deux.

3.16 durabilité

capacité à conserver une intégrité et une robustesse adéquates pendant l'utilisation opératoire (c'est-à-dire accès, déploiement, retrait), postopératoire et à long terme (c'est-à-dire dans le temps) conformément aux spécifications de conception

3.17 efficacité efficience

capacité du VDDCP à atteindre le résultat physiologique souhaité et escompté

3.18 évaluer

estimer ou analyser qualitativement

3.19 excipient

matériau(x) supplémentaire(s), autre(s) que l'IPA, dont est intentionnellement constitué la partie contenant le médicament d'un VDDCP

EXEMPLE : Charge, retardateur, diluant, agent mouillant, solvant, colorant, stabilisateur, antioxydant, conservateur, régulateur de pH, polymères, adhésifs.

3.20 fonctionnalité

capacité du VDDCP à réaliser au niveau physique, chimique et/ou mécanique les fonctions pour lesquelles il a été conçu

Note 1 à l'article: à l'article : La fonctionnalité n'inclut pas la réponse physiologique au VDDCP, c'est-à-dire l'efficacité.

3.21 matrice

tout matériau organique ou inorganique, autre que les cellules vivantes, intentionnellement appliqué par un fabricant sur un dispositif vasculaire et conçu pour le stockage du médicament, l'action locale du médicament à la surface et/ou l'activation, le retardement, le décalage ou la modification de la libération du médicament

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d7c8efd6-fb6d-417c-b353-0529d1c085a/iso-12417-1-2015>

Note 1 à l'article: à l'article : La matrice peut être permanente ou temporaire (soluble, biorésorbable ou dégradable), inclure des traitements de surface tels que des amorces, être un revêtement avec ou sans IPA ou comprendre plusieurs excipients et/ou IPA.

3.22 matières particulières particules

matière en mouvement, autre que des bulles de gaz, présente sur le VDDCP ou créée par son utilisation

3.23 pharmacocinétique

absorption, distribution, métabolisme et élimination d'un médicament *in vivo*

3.24 fluides opératoires

sang et sérum, solution saline et milieux de contraste qui entrent en contact avec un VDDCP

3.25 études de stabilité

essais réalisées selon un protocole de stabilité spécifié pour établir, étayer ou confirmer la durée de vie d'un VDDCP

Note 1 à l'article: à l'article : L'ICH Q1A de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) fournit des préconisations supplémentaires sur les aspects médicamenteux de la partie contenant le médicament du VDDCP.

3.26 uniformité de la teneur en médicament

comparaison de l'uniformité de la teneur en médicament parmi plusieurs VDDCP dans chaque lot par rapport au libellé de l'étiquette

3.27

produit de combinaison médicament-dispositif vasculaire VDDCP

dispositif médical vasculaire (mode d'action principal) intégrant un ou plusieurs IPA (mode d'action auxiliaire)

3.28

déploiement du VDDCP

positionnement physique ou mécanique du VDDCP de manière à ce que la partie contenant le médicament soit en contact avec le site de traitement anatomique prévu

Note 1 à l'article: à l'article : Le VDDCP peut être déployé de façon permanente (par exemple, stent à élution de médicaments) ou temporaire (par exemple, ballonnet à élution de médicaments).

3.29

spécifications du VDDCP

liste requise de modes opératoires d'essai et de critères d'acceptation appropriés, notamment les limites numériques, les plages numériques ou d'autres critères relatifs aux essais décrits

Note 1 à l'article: à l'article : Les spécifications sont des normes qualitatives essentielles. Elles établissent l'ensemble des critères auxquels un VDDCP doit se conformer.

Note 2 à l'article: à l'article : L'ICH Q6A de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) fournit des préconisations supplémentaires sur les aspects médicamenteux de la partie contenant le médicament du VDDCP.

4 Performances prévues

TeH STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

4.1 Généralités

Les exigences de l'ISO 14630:2012, Article 4, doivent s'appliquer.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d7c8efd6-fb6d-417c-b353-e5329ddc8b5a/iso-12417-1-2015>

4.2 Classification

Un VDDCP est un produit considéré comme étant un dispositif médical, mais qui intègre des substances qui, si elles sont utilisées séparément, peuvent être considérées comme étant un produit médicamenteux ou un médicament. Il est classé dans la catégorie des dispositifs médicaux, à condition que l'action de la substance médicamenteuse ou le médicament soit auxiliaire à celle du dispositif, comme énoncé dans le libellé du produit et comme étayé par les données scientifiques fournies par le fabricant du dispositif.

4.3 Emplacement clinique prévu

L'emplacement clinique prévu doit être identifié comme étant un ou plusieurs des emplacements suivants :

- a) aorte abdominale ;
- b) fistule artério-veineuse pour accès vasculaire ;
- c) carotide ;
- d) artère/veine coronaire ;
- e) artère/veine fémorale ;
- f) iliaque ;
- g) poplitée ;
- h) artère/veine intracrânienne ;
- i) artère/veine rénale ;

- j) aorte thoracique ;
- k) aorte thoraco-abdominale ;
- l) artère/veine tibiale ;
- m) autres vaisseaux artériels ou veineux à spécifier.

5 Caractéristiques de conception

5.1 Généralités

Les caractéristiques de conception permettant de répondre aux performances prévues du VDDCP doivent au moins tenir compte des points suivants :

- a) capacité de la partie dispositif (DP) du VDDCP (c'est-à-dire le dispositif sans IPA, ni matrice) à satisfaire toutes les exigences spécifiques du produit pour le mode d'action principal (par exemple, la fonction mécanique) qui sont définies dans les normes relatives au dispositif ;
- b) capacité de la partie contenant le médicament (DCP) du VDDCP à satisfaire la fonction spécifique du médicament ainsi que les exigences du VDDCP, telles que définies au paragraphe 5.2.

5.2 Partie contenant le médicament du VDDCP (DCP)

5.2.1 Généralités

Les caractéristiques de conception du VDDCP permettant de répondre aux performances prévues de la DCP doivent également tenir compte au moins des éléments suivants :

- a) la capacité de la DCP à être mis en contact avec le site de traitement anatomique prévu de façon fiable, précise et sûre ;
- b) la compatibilité physique et chimique appropriée des interfaces DCP (c'est-à-dire le dispositif, le médicament, la matrice et l'emballage en contact direct avec la DCP) ;
- c) la biocompatibilité appropriée de la DCP ;
- d) la conformité de la DCP aux spécifications du VDDCP pendant la fabrication et après son stockage ;
- e) la capacité du DCP à administrer ou à maintenir en toute sécurité la quantité prévue de médicament sur le site cible conformément aux spécifications du VDDCP lors de la libération du produit et pendant toute la durée de vie déclarée ;
- f) l'interaction appropriée entre le VDDCP et les fluides opératoires.

5.2.2 Matrice

Les caractéristiques de conception du VDDCP permettant de répondre aux performances prévues de la matrice doivent également tenir compte au moins des éléments suivants :

- a) la capacité de la matrice à conserver une intégrité adéquate pendant l'utilisation opératoire et dans le temps, conformément aux spécifications de conception (par exemple, pas de délaminages, décollements et points non couverts significatifs) ;
- b) la capacité de la matrice à conserver une résistance adéquate à la production involontaire de particules ;
- c) la conformité de la matrice aux spécifications du VDDCP pendant la fabrication et après son stockage ;

- d) la conformité des dimensions, des propriétés physiques et chimiques et d'autres paramètres de la matrice (par exemple porosité, masse, densité, distribution, température de transition du verre, température de fusion, point de fragmentation) aux exigences de conception ;
- e) si elle est soluble ou dégradable, la capacité de la matrice à contrôler la libération du médicament et l'interaction de tout produit solubilisé ou de dégradation avec le corps (c'est-à-dire biocompatibilité de la matrice ainsi que des produits de dégradation) ;
- f) l'effet de l'imagerie [par exemple, l'échauffement causé par l'imagerie par résonance magnétique (IRM)] sur la matrice.

5.2.3 Ingrédient pharmaceutique actif (IPA)

Les caractéristiques de conception du VDDCP définies en vue de répondre aux performances prévues de l'IPA doivent également tenir compte au moins des éléments suivants :

- a) la conformité de la teneur en médicament, des impuretés et des dégradants aux spécifications de l'IPA au moment de la réception et après stockage et manipulation de l'IPA lors du processus de fabrication du VDDCP ;
- b) la capacité à incorporer de manière reproductible, comme démontré par l'uniformité de la teneur, le médicament et la quantité souhaités dans le VDDCP ;
- c) la capacité à appliquer le médicament sur le site cible conformément aux spécifications du VDDCP ;
- d) la conformité de la teneur en médicament, des impuretés et des dégradants du médicament aux spécifications du VDDCP pendant la fabrication et après stockage ;

NOTE Il peut exister d'autres impuretés évaluées séparément des impuretés liées au médicament, qui sont liées à la fabrication de la matrice ou d'autres composants du VDDCP, ou sont dues à la stérilisation ou à des adjuvants de fabrication tels que les monomères, catalyseurs, solvants résiduels liés à la matrice, solvants résiduels de traitement ou produits de dégradation ou dégradants liés à la matrice. Il peut également y avoir d'autres impuretés biologiques, telles que les endotoxines, évaluées séparément des impuretés liées au médicament.

- e) l'interaction appropriée entre le(s) médicament(s) et la matrice et/ou le dispositif auquel le(s) médicament(s) est(sont) appliqué(s) ;
- f) l'interaction appropriée entre le(s) médicament(s) et le tissu auquel le(s) médicament(s) est/sont appliqué(s) ;
- g) l'effet de l'imagerie (par exemple IRM) sur le médicament d'un VDDCP (par exemple échauffement).

NOTE Des préconisations supplémentaires concernant les aspects médicamenteux sont données dans l'ICH Q6A ainsi que dans les monographies générales et individuelles de pharmacopées des différentes régions [par exemple la pharmacopée américaine (USP), la pharmacopée japonaise (JP) et la pharmacopée européenne (EP)].

6 Matériaux

Les exigences de l'ISO 14630:2012, Article 6, doivent s'appliquer pour la sélection des matériaux de l'IPA, de la matrice et de la partie dispositif utilisés pour concevoir le VDDCP (par exemple, métaux, polymères, médicaments).

7 Évaluation de la conception

7.1 Généralités

Les exigences de l'ISO 14630:2012, Article 7, doivent s'appliquer.

Pour les propriétés énoncées dans le présent Article, une justification doit être fournie en cas de décision de ne pas évaluer des propriétés.

Quelles que soient les changements apportés aux matériaux, à la construction, à la configuration, à l'application ou aux méthodes de traitement, une analyse de risque appropriée de l'impact potentiel du changement sur les modes de défaillance et sur les performances du système VDDCP doit être effectuée. Des essais appropriés doivent être réalisés, dès que cela s'avère nécessaire.

NOTE Il peut être nécessaire de communiquer toute modification, y compris celles qui pourraient être considérées comme mineures, du VDDCP, d'un processus de fabrication ou d'une procédure d'essai, aux autorités régionales locales.

L'utilisation d'un dispositif témoin à des fins de comparaison peut être instructive lors de l'évaluation de certaines des caractéristiques de conception ayant trait aux performances du VDDCP.

Des essais visant à établir la durée de vie déclarée doivent être effectués en répétant les essais de dispositif et de médicament appropriés sur le VDDCP vieilli final. La sélection des essais doit être justifiée.

NOTE Si différents sites de fabrication sont utilisés pour les produits finis, il est possible que certains organismes de réglementation (par exemple, l'US FDA) exigent la production de données de libération/stabilité du lot appropriées visant à garantir la fiabilité et l'équivalence du produit fini sur les différents sites de fabrication).

Pour les VDDCP, des tests de stabilité à long terme doivent être utilisés pour définir les caractéristiques du médicament relatives à la durée de vie du produit. Préalablement à la réalisation de ces tests de stabilité à long terme, il convient d'envisager des tests de stabilité accélérés. Des préconisations supplémentaires relatives aux tests de stabilité des produits VDDCP sont données dans l'ICH Q1A(R2), l'ICH Q1B(R2), l'ICH Q1D et l'ICH Q1E. De plus, l'ICH Q3B(R2) et l'ISO 10993 fournissent des préconisations sur la manière de procéder aux essais d'identification des impuretés et/ou produits de dégradation. Les lignes directrices ICH incluent des périodes d'essai et des conditions environnementales spécifiques qui peuvent ne pas être appropriées à toutes les conceptions de produit, conditions de stockage ou régions climatiques. Les intervalles d'essai pour l'identification des produits de dégradation dépendront des caractéristiques de dégradation potentielles de l'IPA et/ou de la matrice, ainsi que de la durée de vie du VDDCP. À la suite des tests de stabilité, la spécification de libération finale pour une caractéristique particulière de VDDCP peut être modifiée, afin de garantir que les performances du produit seront maintenues tout au long de la durée de vie.

Il convient également d'envisager des essais appropriés aux zones climatiques par rapport au lieu de commercialisation du VDDCP. L'Annexe 2, Appendice 1, Tableau 1 du Rapport technique 953, 2009, de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) inclut pour chaque pays membre, les zones climatiques dont les conditions peuvent être appropriées aux tests de stabilité. Il convient également de consulter les définitions des zones climatiques données dans les normes et les lignes directrices des autorités compétentes locales (par exemple, ASEAN, Pharmacopée Américaine, AEM).

7.2 Évaluation préclinique

7.2.1 Échantillonnage

Pour chaque test, un plan d'échantillonnage doit être utilisé, qui garantisse qu'une représentation adéquate des données a été obtenue pour chaque paramètre mesuré. Les caractéristiques de conception de la DCP du système VDDCP doivent se révéler représentatives des produits destinés à être commercialisés, notamment toutes les tailles, toutes les configurations et tous les composants.

L'échantillonnage doit représenter les paramètres pertinents les plus défavorables du VDDCP (par exemple la teneur en médicament, les impuretés du médicament, la durabilité), et il convient qu'il représente l'intégralité de la gamme de conceptions de VDDCP. La sélection de l'échantillon doit être