NORME INTERNATIONALE

ISO 12417-1

Première édition
2015-10-01

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

Partie 1: Exigences générales

Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Vascular device-drug combination products —

Part 1: General requirements

Numéro de référence
ISO 12417-1:2015(F)

© ISO 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 ***in vitro*** et informations supplémentaires 10
7.2.4 Évaluation ***préclinique*** in vitro 11
7.2.5 Évaluation préclinique ***in vivo*** ***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

© ISO 2015 – Tous droits réservés

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**

 © ISO 2015 – Tous droits réservés

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 : Avant-propos - Informations supplémentaires

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*

© ISO 2015 – Tous droits réservés

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).

© ISO 2015 – Tous droits réservés

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* normalisé 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

© ISO 2015 – Tous droits réservés

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, *Introducteurs, dilatateurs 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.

 © ISO 2015 – Tous droits réservés

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

© ISO 2015 – Tous droits réservés

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

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'élution 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

 © ISO 2015 – Tous droits réservés

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

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 particulaires
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

© ISO 2015 – Tous droits réservés

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

4.1 Généralités

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

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 intracérébrale ;

i) artère/veine rénale ;

 © ISO 2015 – Tous droits réservés