

### L'ANSM a remis au Parlement le rapport sur la sécurité des dispositifs médicaux

**La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, prévoyait dans son article 41-X que l'ANSM dresse un bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et formule des propositions susceptibles de l'améliorer. Le rapport, qui a été remis au Parlement au mois d'octobre, fait apparaître les points forts et les limites de la réglementation actuelle, les actions actuellement menées au niveau français et européen pour renforcer la sécurité des produits dans l'attente d'une évolution significative de la réglementation européenne relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux.**

Dans son rapport, l'ANSM souligne la grande hétérogénéité des dispositifs médicaux (allant des pansements aux stimulateurs cardiaques), le caractère souvent innovant de ces produits dont la durée de commercialisation est courte en comparaison avec celle des médicaments. Le secteur se caractérise également par une forte hétérogénéité des entreprises concernées, allant des très petites entreprises aux multinationales.

Depuis les années 90, les dispositifs médicaux sont régis, au niveau européen, par trois directives successives dites de « marquage CE », qui concernent également de nombreux autres types de biens de consommation.

Le rapport dresse le bilan de la transposition en droit national de la réglementation européenne concernant la mise sur le marché des dispositifs médicaux, ainsi que celui de la réglementation nationale complémentaire en matière de traçabilité, de contrôle de qualité, de surveillance et de transparence. Ce bilan est illustré par l'activité de l'ANSM dans ses différents champs d'actions, en terme d'essai clinique, de vigilance, de surveillance du marché ou d'inspection.

La loi du 29 décembre 2011 a renforcé la sécurité des dispositifs médicaux à travers plusieurs mesures : transparence et prévention des conflits d'intérêts, renforcement de la surveillance, encadrement de la publicité, contrôle des spécifications techniques des dispositifs médicaux remboursables, évaluation par la HAS des dispositifs médicaux financés dans le cadre des groupes homogènes de séjours.

La législation européenne actuelle, qui a permis en quelques années de réglementer globalement un secteur très vaste et hétérogène et reste très favorable à l'innovation, connaît toutefois d'évidentes limites. Le rapport souligne, entre autres, le manque de transparence qui est un handicap pour la surveillance du marché et pour la confiance accordée au marquage CE, ainsi que le cloisonnement entre les acteurs : organismes notifiés auxquels est confiée la certification de conformité, d'une part, et autorités compétentes (ANSM pour la France), d'autre part.

Le projet de révision de la législation européenne devrait apporter d'importantes évolutions :

- une simplification de la réglementation qui remplacera les directives existantes par deux règlements : l'un pour les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux implantables actifs (stimulateurs cardiaques par exemple), l'autre pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*,
- une clarification du champ d'application,
- de nouvelles dispositions pour la désignation et le suivi des organismes notifiés et une uniformisation des procédures d'évaluation,
- une évaluation des produits avant leur mise sur le marché,
- de nouvelles exigences pour la sécurité des produits après leur mise sur le marché,

- l'information du public et la transparence avec notamment un système d'enregistrement unique des produits et des opérateurs,
- l'accès à l'expertise externe avec notamment la mise en place d'un réseau de laboratoires de référence,
- un appui européen renforcé aux autorités compétentes nationales.

En tant qu'autorité compétente, [\*\*l'ANSM qui est activement engagée dans la préparation de cette nouvelle réglementation européenne, formule une douzaine de propositions dans le rapport remis au Parlement.\*\*](#) Celles-ci visent à renforcer les procédures de mise sur le marché des dispositifs médicaux les plus à risque, ainsi que les exigences de démonstration d'un rapport bénéfice/risque favorable, de contrôle et d'information. D'autres propositions ont pour objectif de stimuler la réalisation d'essais cliniques préalablement à la mise sur le marché, de développer une vigilance européenne ainsi qu'un système d'information européen, ou encore de mettre en place un plan d'actions de surveillance renforcée de certains dispositifs médicaux.

Dans l'attente de l'adoption et de la mise en application de nouveaux règlements européens, l'ANSM met en place un plan d'actions pour renforcer la surveillance de certains dispositifs médicaux présentant les risques les plus élevés. Cinq catégories de dispositifs médicaux sont prioritairement concernées : les implants mammaires pré-remplis de gel de silicone, les prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal, les prothèses totales de genou, les sondes de défibrillation cardiaque ainsi que les valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et trans-apicale. Ce plan, souligne le rapport, vise à mettre en place un processus proactif de surveillance du rapport bénéfice/risque sur la base de l'évaluation des données cliniques et de vigilance, de l'inspection des fabricants et du contrôle en laboratoires de certains dispositifs médicaux.

#### **Lire aussi**

- [Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations. Rapport au Parlement, septembre 2012](#)

# Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations

Septembre 2012

# SOMMAIRE

---

|                                                                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Liste des abréviations .....                                                                                                | 1         |
| Introduction.....                                                                                                           | 2         |
| <b>1. Le Dispositif médical.....</b>                                                                                        | <b>3</b>  |
| 1.1 Définition.....                                                                                                         | 3         |
| 1.2 Les grands domaines de dispositifs médicaux .....                                                                       | 4         |
| 1.3 Le marché des dispositifs médicaux.....                                                                                 | 5         |
| <b>2. La mise sur le marché des DM et DIV : une réglementation européenne transposée en droit national.....</b>             | <b>7</b>  |
| 2.1 Les directives européennes .....                                                                                        | 7         |
| 2.2 Classification réglementaire des DM selon leur niveau de risque .....                                                   | 8         |
| 2.3 La démonstration de conformité par le fabricant .....                                                                   | 8         |
| 2.4 Place de l'évaluation clinique des DM.....                                                                              | 9         |
| 2.5 La certification de conformité.....                                                                                     | 11        |
| 2.5.1 Les organismes notifiés .....                                                                                         | 11        |
| 2.5.2 Les procédures de certification .....                                                                                 | 12        |
| 2.5.3 Missions de l'ANSM en tant qu'autorité compétente française dans le concert européen .....                            | 12        |
| 2.5.3.1 Habilitation et surveillance des ON établis en France.....                                                          | 13        |
| 2.5.3.2 Essais cliniques réalisés en France.....                                                                            | 13        |
| 2.5.3.3 Surveillance du marché.....                                                                                         | 13        |
| 2.5.3.4 Impact européen des actions de l'AC française .....                                                                 | 21        |
| 2.6 Cycle de vie d'un dispositif médical.....                                                                               | 21        |
| <b>3. Réglementation nationale complémentaire.....</b>                                                                      | <b>23</b> |
| 3.1 Traçabilité des implants.....                                                                                           | 23        |
| 3.2 Contrôles de qualité .....                                                                                              | 23        |
| 3.2.1 Le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale .....                                               | 24        |
| 3.2.2 Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux radiogènes.....                                                       | 24        |
| 3.3 Loi Du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé..... | 25        |
| 3.3.1 Transparence et prévention des conflits d'intérêts .....                                                              | 26        |
| 3.3.2 Renforcement de la surveillance.....                                                                                  | 26        |
| 3.3.3 Encadrement de la publicité .....                                                                                     | 26        |
| 3.3.4 Contrôle des spécifications techniques applicables à certains DM.....                                                 | 27        |
| 3.3.5 Dispositions relatives à la prise en charge des DM .....                                                              | 27        |
| <b>4. Avantages et limites de la législation actuelle .....</b>                                                             | <b>27</b> |
| <b>5. Réglementation européenne dans le contexte international.....</b>                                                     | <b>28</b> |
| <b>6. Perspectives d'évolution de la législation communautaire.....</b>                                                     | <b>29</b> |
| 6.1 Révision de la législation européenne.....                                                                              | 29        |
| 6.2 Contribution des autorités françaises au débat européen.....                                                            | 30        |
| 6.2.1. Un nécessaire renforcement des procédures de mise sur le marché des DM les plus à risque.....                        | 30        |
| 6.2.2. Renforcement des exigences et des contrôles des organismes notifiés.....                                             | 31        |
| 6.2.3. Renforcement des exigences essentielles relatives aux dispositifs médicaux (DM).....                                 | 32        |
| 6.2.4. Développement de la vigilance européenne.....                                                                        | 33        |
| 6.2.5. Création d'un comité ad hoc pour améliorer les échanges entre autorités compétentes .....                            | 34        |
| 6.3 Propositions de mesures transitoires de renforcement de la sécurité des dispositifs médicaux au niveau européen.....    | 34        |
| <b>7. Lancement par l'ANSM d'un plan d'action de surveillance renforcée des certaines DM... ..</b>                          | <b>35</b> |
| 7.1 Les premiers DM qui feront l'objet de ce plan d'action.....                                                             | 35        |
| 7.2 Un plan d'action intégré entre évaluation, inspection et contrôle.....                                                  | 36        |
| 7.2.1 Evaluation des données cliniques et des données de vigilance.....                                                     | 36        |
| 7.2.2 Inspection et contrôle .....                                                                                          | 36        |
| 7.2.3 Actions complémentaires.....                                                                                          | 37        |
| 7.3 Amélioration de la vigilance en France .....                                                                            | 37        |
| <b>8. Conclusion.....</b>                                                                                                   | <b>39</b> |

## Liste des abréviations

---

|          |                                                                                            |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| AC       | ➤ Autorité compétente                                                                      |
| AFSSAPS  | ➤ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé                             |
| AMDEC    | ➤ Analyse du mode de défaillance et de la criticité                                        |
| ANSM     | ➤ Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé                    |
| ARS      | ➤ Agences Régionales de Santé                                                              |
| ASN      | ➤ Autorité de sûreté nucléaire                                                             |
| ATC      | ➤ Classification anatomique thérapeutique et clinique des médicaments                      |
| CE       | ➤ Commission Européenne                                                                    |
| CEN      | ➤ Comité Européen de Normalisation                                                         |
| CENELEC  | ➤ Comité Européen de Normalisation Electronique et Electrotechnique                        |
| CEPS     | ➤ Comité économique des produits de santé                                                  |
| CETF     | ➤ Clinical Evaluation Task Force                                                           |
| CHU      | ➤ Centre Hospitalier Universitaire                                                         |
| CLADIMED | ➤ Association pour la Classification des Dispositifs Médicaux                              |
| CLMV     | ➤ Correspondant local de matériovigilance                                                  |
| CMR      | ➤ Cancérogènes et/ou mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction                         |
| COFRAC   | ➤ Comité Français d'Accréditation                                                          |
| CSP      | ➤ Code de la Santé Publique                                                                |
| DGCCRF   | ➤ Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes |
| DM       | ➤ Dispositifs médicaux                                                                     |
| DMDIV    | ➤ Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro                                              |
| DMIA     | ➤ Dispositifs Médicaux Implantables Actifs                                                 |
| EUDAMED  | ➤ European data bank medical devices                                                       |
| FDA      | ➤ Food and Drug Administration                                                             |
| GHS      | ➤ Groupes homogènes de séjours                                                             |
| GHTF     | ➤ Global Harmonisation Task Force                                                          |
| GIP      | ➤ Groupement d'intérêt Public                                                              |
| GMDN     | ➤ Global médical Device Nomenclature                                                       |
| HAS      | ➤ Haute Autorité de Santé                                                                  |
| IGAS     | ➤ Inspection Générale des Affaires Sociales                                                |
| IMDRF    | ➤ International Medical Devices Regulators Forum                                           |
| INVS     | ➤ Institut National de Veille Sanitaire                                                    |
| IRSN     | ➤ Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire                                       |
| LNE-GMED | ➤ Laboratoire National d'essais – Groupement pour l'évaluation des dispositifs médicaux    |
| LPPR     | ➤ Liste des prestations et produits remboursables                                          |
| MDEG     | ➤ Medical device expert group                                                              |
| MEDDEV   | ➤ Guide d'application des directives relatives aux dispositifs médicaux                    |
| OBL      | ➤ Own Brand Labellers                                                                      |
| ON       | ➤ Organisme Notifié                                                                        |
| PIP      | ➤ Poly Implants Prothèses                                                                  |
| PMA      | ➤ Premarket Approval                                                                       |
| RCD      | ➤ Résumé des Caractéristiques du dispositif médical                                        |
| RCP      | ➤ Résumé des Caractéristiques du produit défini pour les médicaments                       |
| UE       | ➤ Union Européenne                                                                         |
| UGSV     | ➤ Unité de Gestion de signalement des vigilances                                           |

## INTRODUCTION

---

L'article 41 X de la loi du 30 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé prévoit qu'avant le 30 juin 2012 l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé remet au Parlement un rapport dressant le bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux (DM).

Ce rapport ne recouvre donc pas les règles applicables à la prise en charge par la protection sociale, même si celles-ci contribuent à la maîtrise de ce secteur très vaste. L'ANSM à ce titre, comme l'Afssaps par le passé, travaille en étroite collaboration avec la Haute autorité de santé (HAS). L'Afssaps a ainsi participé à l'élaboration d'un document relatif au parcours du DM<sup>1</sup>.

Le dispositif médical n'a été réglementé pour la première fois au plan européen que récemment, dans les années 90, par trois directives successives de type « nouvelle approche ». Ces directives dites de « marquage CE » ne sont pas spécifiques aux produits de santé, mais on été appliquées à de nombreux biens de consommation.

Ce statut a regroupé un très vaste champ de ce qui était appelé autrefois le matériel médico-chirurgical et les objets de pansements, mais aussi les réactifs utilisés par les laboratoires de biologie médicale. Ces produits n'avaient fait antérieurement l'objet en France que de dispositions réglementaires partielles (homologation de certaines catégories de dispositifs médicaux, enregistrement des réactifs).

En dehors de quelques mesures techniques d'application, cette législation n'a fait l'objet que d'une révision par une directive de 2007. Cette révision a eu le mérite notamment de renforcer les exigences d'évaluation clinique, mais celle-ci n'était opposable aux fabricants qu'en mars 2010.

L'industrie du dispositif médical représente un secteur unanimement qualifié de très innovant. En conséquence, si la législation a eu le mérite de couvrir rapidement un champ très vaste de produits de caractéristiques très hétérogènes, elle s'est rapidement révélée inadaptée en matière de dispositifs innovants, notamment implantables, apportant de véritables actions thérapeutiques et à enjeu majeur de sécurité à long terme.

Une révision globale est engagée depuis 2008 par la Commission européenne qui annonce le dépôt au Conseil européen et au Parlement européen de propositions de nouveaux règlements en septembre 2012.

Une crise sanitaire majeure relative aux implants mammaires de la société PIP a mis en lumière l'importance des dispositifs médicaux, aujourd'hui considérés comme un enjeu majeur de santé publique - à la fois comme facteur de progrès thérapeutique mais aussi en termes de sécurité sanitaire - imposant comme pour les médicaments une capacité de surveillance par les autorités compétentes d'un rapport bénéfice/risque favorable, démontré lors de la mise sur le marché et vérifié au cours de la vie du produit.

---

<sup>1</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide\\_pratique\\_dm.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf)

## 1. Le Dispositif médical

### 1.1 Définition

Les directives européennes définissent ainsi les dispositifs médicaux :

« on entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :

- de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,
- de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- de maîtrise de la conception, et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »

Parmi les produits qui répondent à cette définition figure un sous-ensemble de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM-DIV) qui n'ont été réglementés au plan européen qu'en 1998 selon la définition suivante :

« dispositif médical de diagnostic in vitro »: tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information :

- concernant un état physiologique ou pathologique
- ou
- concernant une anomalie congénitale
- ou
- permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels
- ou
- permettant de contrôler des mesures thérapeutiques.

Les récipients pour échantillons sont considérés comme des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. On entend par « récipients pour échantillons » des dispositifs, qu'ils soient sous vides ou non, spécifiquement destinés par leur fabricant à recevoir directement l'échantillon provenant du corps humain et à le conserver en vue d'un examen de diagnostic in vitro.

On y distingue également des dispositifs destinés à l'autodiagnostic, à savoir tout dispositif destiné par le fabricant à pouvoir être utilisé par des profanes dans un environnement domestique. »

Il faut noter que la notion de finalité médicale n'est pas explicite dans cette définition mais a fait l'objet d'une confirmation dans un guide européen d'application (MEDDEV 2.1/)<sup>2</sup>. Ceci est clairement indiqué dans la transposition en droit français à l'article L5211-1 du code de la santé

---

<sup>2</sup> Source Europa/MEDDEV [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2\\_1-1\\_04-1994\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_1-1_04-1994_en.pdf)

publique (CSP). Cependant, aucune définition n'en a été publiée, ce qui explique le débat en cours autour des produits invasifs à finalité esthétique dans le contexte d'actes médicaux.

Les dispositifs médicaux sont donc utilisés à des fins diagnostiques, thérapeutiques, de modification de l'anatomie ou de la physiologie, ou encore de compensation du handicap (sans recouvrir l'ensemble des aides techniques). Ils se distinguent des médicaments par leur mode d'action principal autre que pharmacologique, immunologique ou métabolique. Ils peuvent par contre incorporer un médicament pour une action accessoire.

Cette définition très large, et en « creux » par rapport à celle du médicament génère beaucoup de questions de qualification de produits dits « frontières » très difficiles à résoudre. Ces questions concernent également des produits qui peuvent relever d'autres statuts, comme des cosmétiques (exemple des produits de blanchiment dentaire), de biocides (exemple de certains désinfectants à usage général utilisés pour l'entretien de dispositifs médicaux), voire de compléments alimentaires (exemple récent de produits adsorbant des lipides pour amaigrissement). La résolution de ces dossiers relève notamment des activités de surveillance du marché par les autorités nationales : elle pourrait également passer par des procédures de comitologie décrites dans la directive de 2007, lesquelles n'ont cependant pas encore été utilisées en raison de la lourdeur de leur mise en œuvre. La Commission européenne a annoncé son intention de créer un comité européen intersectoriel consacré aux produits « frontière ».

## **1.2 Les grands domaines de dispositifs médicaux**

Pour décrire les grandes familles de dispositifs médicaux, on distingue généralement :

- des DM implantables actifs (ex : stimulateurs cardiaques), c'est à dire dépendant pour leur fonctionnement d'une source d'énergie autre que celle générée directement par le corps humain.
- des DM implantables non actifs (ex : implants orthopédiques ou oculaires).
- des DM de type équipements destinés au diagnostic, à l'anesthésie-réanimation ou encore à la suppléance fonctionnelle (ex : dialyse, ventilation), enfin à des gestes thérapeutiques (ex : bistouris électriques, lasers médicaux).
- des DM de soins à usage unique dont le matériel d'injection de médicaments ou les objets de pansements de protection ou de traitement des plaies.
- des DM de diagnostic in vitro utilisés pour les analyses de biologie médicale et d'anatomopathologie.

Plus récemment sont apparus dans la directive de 2007 les logiciels à finalité diagnostique ou thérapeutique. Actuellement, les technologies de l'information et de la communication offrent des développements intégrant des fonctionnalités à finalité médicale qui pourraient nécessiter des ajustements réglementaires.

Enfin, deux catégories vont faire l'objet d'une attention particulière dans le cadre de la révision des directives :

- Les tests dits « compagnons » qui correspondent à des dispositifs de diagnostic in vitro de détermination de bio-marqueurs permettant le ciblage thérapeutique de certains médicaments pour identifier les patients répondeurs ou à haut risque d'effet secondaire grave. Ces analyses peuvent être réalisées soit à partir d'un DMDIV mis sur le marché par un fabricant, soit par



certaines opérateurs spécialisés qui rendent les résultats sans mise sur le marché d'un DMDIV et qui devraient pourtant assurer la conformité des produits utilisés aux exigences réglementaires.

Les produits invasifs à finalité esthétique devraient également être confirmés dans le champ des nouveaux règlements (notamment produits de comblement des rides, implants mammaires à visée esthétique)

Il existe une nomenclature internationale dite GMDN (global medical device nomenclature) qui classe ces produits en environ 33.000 « collective terms » correspondant à des catégories d'usage médical. Les dispositifs correspondants ne sont pas identiques entre eux mais seulement de même usage. Cette nomenclature devra être officialisée dans la révision législative européenne, des traductions sont en cours sous l'égide de la Commission européenne. Il subsiste un problème de mise à disposition gratuite ; pour l'instant les fabricants doivent acheter leurs codes, et la généralisation de l'usage de cette nomenclature du côté des utilisateurs se trouve donc entravée. Une solution pour le financement de la maintenance de cette nomenclature est en cours d'élaboration dans le cadre du GHTF.

Enfin, en dehors de la classification en 4 niveaux de risque prévue par la directive (cf page 9) pour proportionner les procédures de certification de conformité avant mise sur le marché et qui n'est pas très utile aux acheteurs et aux utilisateurs, il n'existe pas en France de classification officielle des dispositifs médicaux. Des travaux importants ont cependant été menés par l'association professionnelle CLADIMED, inspirée de la classification ATC des médicaments, qui pourrait intégrer les codes GMDN au niveau le plus fin<sup>3</sup>.

Il convient enfin de préciser que les dispositifs médicaux, et notamment ceux à risque élevé, sont majoritairement destinés à une utilisation par des professionnels de santé chirurgiens ou médecins spécialisés dans un environnement hospitalier. Ils sont dits opérateur-dépendants quant aux performances cliniques obtenues. Une partie des dispositifs médicaux est plutôt destinée au personnel infirmier pour l'accomplissement des soins. Cependant, le développement des soins à domicile a conduit au déport d'équipements complexes (ex : ventilateurs) au domicile des patients soit sous le régime de l'hospitalisation à domicile, soit par l'intermédiaire de prestataires.

Les DMDIV sont destinés majoritairement aux laboratoires de biologie médicale et d'anatomopathologie, hospitaliers ou non. Certains sont prévus pour un usage professionnel auprès du patient à l'hôpital ou en médecine libérale. Enfin, les dispositifs d'autodiagnostic sont destinés au public et accessibles en France uniquement dans les officines de pharmacie.

### **1.3 Le marché des dispositifs médicaux**

Les dispositifs médicaux (DM) recouvrent des produits nombreux et hétérogènes : pansements, lits médicalisés, fauteuils roulants, seringues, lecteurs de glycémie, pompes à insuline, orthèses, verres optiques, stimulateurs cardiaques, défibrillateurs mais aussi tout autre équipement médical. Ils représentent en France un marché estimé à environ 21,3 milliards d'euros<sup>3</sup> (hors équipements médicaux).

Le "marché" des DM comporte non seulement des produits variés mais aussi fort nombreux. Le nombre de produits commercialisés en France se situerait, selon les estimations entre 800 000 et 2

---

<sup>3</sup> Source rapport PIPAME <http://www.industrie.gouv.fr/p3e/etudes-prospectives/>

Millions<sup>4</sup>. La structuration du secteur reflète cette hétérogénéité : les très petites entreprises (orthèses, grand appareillage, orthopédique) côtoient des multinationales positionnées sur des segments du marché faisant appel à l'électronique. En France, selon le ministère de l'industrie, 5300 entreprises françaises ont été en 2008 répertoriées comme apparentées au dispositif médical dont 95% seraient des PME. Il n'y a donc pas un marché unique des DM mais des marchés. L'organisation professionnelle du secteur reflète cette dispersion.

Près de 1 100 fabricants de dispositifs médicaux sont dénombrés en France (1 079 comprenant 820 entreprises offrant des activités R & D et/ou de production et 259 entreprises ayant uniquement des activités de commercialisation).

À ces entreprises de dispositifs médicaux implantées en France s'ajoutent 350 sous-traitants et 354 distributeurs. Au total, plus de 60 000 personnes travaillent au sein de la filière des dispositifs médicaux en France.

Le secteur des dispositifs médicaux en France bénéficie d'un savoir-faire dans le domaine des implants (prothèses), de l'aide technique, des systèmes de chirurgie mini-invasive, du diagnostic par imagerie et du diagnostic in vitro.

L'analyse comparative des pays ayant des activités significatives dans les dispositifs médicaux fait apparaître une position de l'industrie française comparable à celle du Royaume-Uni ou du Japon, derrière les leaders que sont les États-Unis et l'Allemagne.

L'ANSM reçoit, lors de la première mise en service sur le territoire national, communication de l'étiquetage et de la notice d'instruction de la part des fabricants et distributeurs pour les dispositifs médicaux des classes de risques IIa-IIb-III et les dispositifs médicaux implantables actifs (cf page 9).

En 2011, l'ANSM a reçu 3910 communications dont 2023 pour des DM de classe IIa, 1219 de classe IIb, 599 de classe III et 69 pour des DMIA. Le marché des DM est donc non seulement très vaste mais aussi rapidement évolutif (50 nouveaux DM de la classe de risque la plus élevée chaque mois). Parmi ces nouveaux dispositifs mis sur le marché français, une partie difficile à identifier avec la simple notice fournie, correspond réellement à de nouvelles technologies, à de nouvelles applications thérapeutiques ou à de nouveaux concepts d'implants qui pourraient nécessiter une surveillance spécifique dans les premiers temps de leur utilisation. La déclaration de ce caractère de nouveauté et la remise d'un résumé de caractéristiques du dispositif (comme le RCP du médicament) permettrait à l'agence de mieux prioriser ses actions de surveillance. Ceci devrait faire partie des acquis des futurs règlements au moins pour les DM les plus à risques. Ce type d'information qui existe aux États-Unis est très attendu par les utilisateurs et avait été identifié comme tel lors des assises du médicament dans le cadre du groupe 6 consacré aux dispositifs médicaux<sup>5</sup>.

---

<sup>4</sup> Source rapport IGAS sur l' « Evolution et maîtrise de la dépense des dispositifs médicaux » : <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article175>

<sup>5</sup> Source assises du médicament [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/VOLUME\\_I\\_Rapport\\_des\\_six\\_groupes\\_de\\_travail-3.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/VOLUME_I_Rapport_des_six_groupes_de_travail-3.pdf)

## **2. La mise sur le marché des DM et DIV : une réglementation européenne transposée en droit national**

### **2.1 Les directives européennes**

La législation relative aux dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro se fonde sur le principe européen de la nouvelle approche, lequel combine la nécessité pour les Etats-membres d'assurer sur leur territoire, la sécurité des personnes ainsi qu'un degré élevé de protection, tout en limitant, voire en supprimant les entraves techniques à la libre circulation des marchandises.

Reposant sur une harmonisation technique et normative, aux fins d'arriver à la conformité aux exigences essentielles définies par les directives, des produits mis sur le marché communautaire, la mise en œuvre et le respect de ce principe entraînent la libre circulation sur le territoire communautaire, des produits qui répondent aux exigences essentielles. Seuls ces derniers peuvent alors être mis sur le marché et mis en service.

Ainsi, pour un niveau de sécurité similaire, l'intervention des pouvoirs publics est limitée à l'essentiel, et une grande latitude – impliquant bien évidemment leur responsabilité - est laissée aux fabricants pour remplir leurs obligations ; ce système se distingue donc fondamentalement de la législation relative aux médicaments fondée sur une harmonisation totale.

Plusieurs directives sont intervenues successivement :

- Directives 90/385/CEE du 20 juin 1990 (DM Implantables Actifs) et 93/42/CEE du 14 juin 1993 (tous DM sauf DIV) modifiées par la directive 2007/47/CE du 5 septembre 2005.
- Directive 98/79/CE du 27 octobre 1998 (DIV) non encore révisée

Ces directives ont été complétées progressivement par des directives techniques d'adaptation à l'état de l'art, comme la directive 2003/32/CE du 23 avril 2003 relative aux DM d'origine animale à risque d'agent transmissible non conventionnel, ou encore les directives de reclassification en classe III (voir 2.2) en 2003 pour les implants mammaires et en 2005 pour les prothèses totales articulaires (hanche, épaule et genou).

Les directives sont transposées en droit national dans le code de la santé publique. Elles sont couramment qualifiées de directives de marquage « CE » du fait que ce symbole apposé sur les produits matérialise leur conformité à des exigences essentielles définies par la réglementation européenne et transposées en droit national.

Il faut enfin noter que ces directives ne traitent que des règles de mise sur le marché et ne couvrent pas à ce jour les autres opérations économiques comme la distribution.

Enfin, il importe également de souligner que cette réglementation n'est devenue opposable que relativement récemment, en juin 1998 pour la majorité des DM et fin 2003 pour les DM/DIV.

## **2.2 Classification réglementaire des DM selon leur niveau de risque**

L'annexe IX de la directive 93/42 définit les critères de classification des DM en 4 classes, en fonction du caractère invasif, de la durée d'exposition du patient et de la localisation anatomique (PJ N°1). Cette classification a vocation à proportionner le niveau de contrôle avant mise sur le marché.

On distingue ainsi :

- Classe I de faible risque, mais qui peut être l'objet de données de vigilance conduisant à des mesures correctives (exemple des lits médicaux)
- Classe IIa, notamment pour le contact avec les plaies ou les fonctions diagnostiques
- Classe IIb, notamment pour les dispositifs radiogènes (imagerie ou radiothérapie) ou encore des implants passifs (orthopédie traumatologique, ophtalmologie)
- Classe III correspondant au plus haut niveau de risque en particulier des DM en interaction avec le système cardio-circulatoire central ou le système nerveux central.

Les dispositifs implantables actifs régis par la directive de 1990 correspondent en fait à la classe III définie en 1993.

Par contre pour les DM DIV, il n'existe pas de règles de classification, et seuls les dispositifs correspondant à des paramètres biologiques listés en annexe II de la directive 98/79 sont soumis à des procédures de certification spécifique. Pour les autres, la procédure d'évaluation de la conformité se déroule sous la seule responsabilité du fabricant. Le nouveau règlement en préparation devrait introduire une telle classification.

## **2.3 La démonstration de conformité par le fabricant**

L'évaluation de conformité est réalisée par rapport aux exigences essentielles des directives (PJ N°2). L'analyse des risques pour le patient et pour l'utilisateur en est le cœur, conduisant à construire le plan des tests nécessaires. Le fabricant doit chercher à supprimer, réduire ou compenser les risques identifiés, et informer sur les risques résiduels. La méthodologie de cette analyse des risques est internationale et décrite dans la norme ISO 14971.

L'évaluation préclinique est très diversifiée en fonction du type de produit (biocompatibilité, bancs d'essai, essais chez l'animal), et a une plus forte valeur prédictive qu'en pharmacologie.

L'évaluation clinique vient d'être renforcée et décrite à l'annexe X de la directive 93/42 (PJ N°3). L'évaluation clinique des DM vise le plus souvent à vérifier les performances attendues et la sécurité, à court/moyen terme avant et à long terme après la mise sur le marché.

Des exigences plus spécifiques à la fabrication, notamment la stérilisation sont également à satisfaire.

Les exigences essentielles définissent également les règles d'étiquetage et de notice d'utilisation.

Le fabricant doit in fine avoir démontré que les risques résiduels sont acceptables au regard des bénéfices attendus pour le patient. L'idée reçue selon laquelle le marquage CE ne correspond qu'à une approche de sécurité est donc erronée.

Certaines évaluations (par exemple la biocompatibilité) et certaines catégories de DM, sont décrites dans des normes européennes harmonisées (EN), qui sont de plus en plus souvent à caractère international (EN et ISO) :

La conformité à ces normes vaut présomption de conformité aux exigences essentielles qu'elles couvrent (listées dans les annexes Z des normes harmonisées). Cependant, le recours par le fabricant à un référentiel alternatif est possible en justifiant qu'il est équivalent ou supérieur. Ces normes sont élaborées par les organismes européens de normalisation le CEN et le CENELEC, et la liste des normes européennes harmonisées est publiée par la Commission européenne.

Dans le cas particulier des DMDIV, d'autres référentiels sont prévus, dénommés spécifications techniques communes<sup>6</sup>, pour définir les performances à satisfaire pour les dispositifs utilisés dans le cadre de la transfusion sanguine (groupage sanguin, qualification virale des dons de sang). Un débat existe pour étendre ce concept de spécifications techniques communes à certaines catégories de dispositifs, mais leur mode de publication par voie de décision réglementaire est peu propice à leur actualisation. Il est attendu que les nouveaux règlements prévoient le renvoi à des guides publiés par les autorités sous l'égide de la CE.

Les données démontrant la conformité à l'ensemble des exigences essentielles de l'annexe I sont regroupées dans la documentation technique du produit, à disposition de toute autorité compétente sur demande en cas de contrôle.

## **2.4 Place de l'évaluation clinique des DM**

Les directives européennes ont été souvent décrites comme fixant seulement des exigences techniques. En fait, l'exigence d'évaluation clinique, présente dès l'origine, a pris de plus en plus d'importance avec l'essor des DM thérapeutiques. Les difficultés d'application rencontrées ont conduit l'agence à proposer ce thème à l'agenda de la réunion des AC sous présidence française en juillet 2000. Des travaux ont alors été menés dans le cadre du CETF (clinical evaluation task force). Ce groupe de travail était composé des représentants des différents pays, de la Commission européenne, ainsi que de représentants des organisations européennes représentatives des fabricants. La présidence de ce groupe a alors été confiée à l'Afssaps en tant qu'AC française. Deux guides<sup>7</sup> MEDDEV 2.7/4 (évaluation clinique avant marquage CE) et 2.12/2 (suivi clinique post-CE) ont été publiés et une proposition de révision de l'annexe X de la directive 93/42 a été proposée. La CE a ensuite repris ces propositions dans la directive 2007-47 (PJ N°3).

Les résultats de ces travaux ont été proposés au débat au niveau international dans le cadre du GHTF (global harmonisation task force) qui entrainait alors sous présidence européenne et qui regroupe le Canada et les USA ainsi que l'Australie et le Japon. Un groupe de travail spécifique fut mis en place et les guides furent enrichis et publiés comme référentiel international en la matière.

---

<sup>6</sup> <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:039:0034:0049:fr:PDF>

<sup>7</sup> [http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2\\_7\\_4\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2_7_4_en.pdf)  
[http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2\\_12\\_2\\_ol\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_12_2_ol_en.pdf)

Lors de sa publication en 1993, la directive 93/42 ne comprenait parmi ses exigences essentielles (EE) qu'un simple renvoi à l'annexe X lorsque le fabricant considérait devoir disposer de données cliniques. Ceci a conduit à un très faible recours à l'évaluation clinique préalable à la mise sur le marché.

La première révision des directives par la directive 2007/47, entrée en vigueur en mars 2010 a corrigé cette insuffisance :

- par une nouvelle EE rendant le principe d'une évaluation clinique obligatoire pour tous les DM
- par une nouvelle annexe X décrivant les principes d'évaluation clinique

Le dossier technique du dispositif doit donc comprendre une partie spécifique consacrée à l'évaluation clinique. Si une telle évaluation n'est pas nécessaire, par exemple pour un dispositif classique standardisé (par exemple une seringue), ceci doit être justifié dans le dossier.

L'évaluation clinique avant marquage CE peut suivre deux voies :

- Une analyse critique de la littérature si une équivalence du DM peut être démontrée avec ceux déjà évalués. Beaucoup de DM ont des conceptions très proches pour un même usage sans être de véritables copies en raison des brevets. L'équivalence est au DM ce que le générique est au médicament, sans toutefois que les deux concepts ne puissent néanmoins être confondus. L'équivalence entre DM est également prise en compte dans les autres réglementations notamment aux USA avec la procédure FDA dite 510k (cf. page 30).
- La mise en œuvre d'essais cliniques constitue l'autre voie. Cependant, l'essai clinique est obligatoire pour les implants et DM de classe III (classe de plus haut risque voir ci-dessous) sauf justification particulière. Ce peut être le cas pour une nouvelle génération d'un DM préexistant dont l'analyse des risques montre que les modifications effectuées n'affectent pas la performance ou la sécurité.

Un suivi clinique post-CE a également été introduit. Il s'agit d'une collecte active de données cliniques pendant les premières années de commercialisation, selon différentes méthodologies (essais, études observationnelles, registres, ...) pour confirmer à la fois les données de performance à plus long terme notamment pour les implants, et les données de sécurité à savoir le caractère acceptable des risques résiduels attendus et l'absence d'incident grave inattendu.

Il subsiste néanmoins deux difficultés en matière d'évaluation clinique. Tout d'abord en l'état actuel des procédures de mise sur le marché, le mode de preuve utilisé par le fabricant et validé par l'organisme notifié demeure opaque. Cette information n'est accessible aux utilisateurs, mais aussi aux autorités de régulation, que sur demande. Sur la base d'une expérience certes limitée, l'agence considère que le recours à l'équivalence pour échapper à l'essai clinique demeure excessif. De plus, beaucoup de données cliniques ne sont collectées qu'après le marquage CE, par des études observationnelles, échappant ainsi à certaines contraintes liées à la réglementation des recherches biomédicales et notamment à la gratuité des produits testés.

Par ailleurs, le corpus de bonnes pratiques en matière demeure très général. Un seul guide appliqué au cas particulier des stents coronaires a été élaboré sous impulsion française et publié en annexe du MEDDEV relatif à l'évaluation clinique avant mise sur le marché. De tels guides européens par catégorie de dispositifs, notamment pour les DM thérapeutiques, sont

indispensables pour l'harmonisation des évaluations. Cette démarche a été suivie par le passé pour les médicaments. Les difficultés particulières d'ordre méthodologique de l'évaluation clinique des DM (les méthodologies consacrées pour les médicaments ne sont que rarement transposables) doivent conduire sur cette voie. Mais ceci sous-entend de pouvoir organiser des travaux scientifiques à l'échelon européen en partant des dossiers de produits nouveaux évalués dans une procédure centralisée qui n'existe pas aujourd'hui.

Avec le renforcement des exigences d'évaluation clinique, entré en vigueur pour les nouveaux dispositifs en mars 2010, la certification de conformité à un état de l'art décrit et nommé doit être complétée pour les dispositifs de plus en plus nombreux par une évaluation du rapport bénéfice/risque. Il devient ainsi impossible de laisser perdurer pour des DM de classe III, notamment lorsqu'ils sont innovants, une mise sur le marché sur la seule décision de l'ON qui consulte un ou des experts de son choix. L'évolution nécessaire de la procédure d'évaluation préalable à la mise sur le marché fait l'objet d'importants débats et devrait être un des points majeurs des nouveaux règlements.

## **2.5 La certification de conformité**

Tout dispositif médical mis sur le marché français doit être revêtu du marquage CE, qui atteste que le produit est conforme aux exigences essentielles de santé et de sécurité qui lui sont applicables.

Si les exigences essentielles à satisfaire sont les mêmes pour tous les DM, la certification de conformité est réalisée selon une procédure prévue par la directive avec un niveau de contrôle proportionné à la classe de risque du DM. Cette certification, en dehors de la classe I, fait intervenir un organisme notifié (ON).

### **2.5.1 Les Organismes Notifiés**

Les directives de type nouvelle approche confient la certification de conformité à des organismes dits notifiés, c'est-à-dire désignés auprès de la CE par les Etats membres de l'UE. Il s'agit d'organismes qui peuvent être de droit public (comme le GMed français, au sein du LNE, qui a le statut d'EPIC) ou de droit privé.

Ces ON sont désignés conformément aux critères décrits à l'annexe XI de la directive (PJ N°4). Ils sont contrôlés par les autorités qui les ont désignés. Selon les pays, l'autorité de désignation est l'AC en matière de DM (l'ANSM en France) ou une autorité distincte en charge de l'ensemble des directives de la nouvelle approche (par exemple en Suède).

Les fabricants ont le libre choix de leur ON avec lequel ils passeront un contrat de prestation sans lien avec le lieu où se trouve leur siège social. Les ON sont donc en concurrence, et l'harmonisation de leurs pratiques est donc au cœur du débat préparatoire des nouveaux règlements.

Il y a environ 80 ON<sup>8</sup> actuellement dont le champ de compétence est variable. Il peut comprendre l'audit des systèmes de qualité (norme ISO 13485) et/ou l'évaluation du dossier de conception des DM de classe III. Ce champ de compétence peut aussi être restreint à certaines catégories de DM.

---

<sup>8</sup> <http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/nando/>

Il n'est pas prévu de publication de rapport d'activités de ces organismes. Pour ce qui est des DM de classe III, classe de risque le plus élevé, on peut noter que 80% des nouveaux produits arrivant sur le marché français sont certifiés par moins de 10 ON. Trois ON couvrent 60 % des nouveaux DM de classe III à savoir le GMed français et le TÜV product service allemand, et en troisième le BSI anglais.

### **2.5.2 Les procédures de certification**

Les procédures sont en conséquence les suivantes :

- Déclaration de conformité par le fabricant lui-même en classe I. Cependant, si le dispositif propose une fonction de mesurage (classe Im) ou est mis sur le marché à l'état stérile (classe Is) ces caractéristiques particulières seront vérifiées par un ON.
- Certificat de conformité délivré par un organisme notifié librement choisi dans l'UE, de validité maximale de 5 ans mais conditionnée par les audits de suivi par l'ON :
  - Pour une catégorie de DM en classe IIa et IIb avec contrôle de la documentation technique par échantillonnage (plus resserré en IIb). Le fabricant établira alors une déclaration de conformité pour une liste de DM correspondant au champ du certificat.
  - Produit par produit avec examen systématique du dossier de conception pour les DM de classe III.
  - Une procédure particulière est appliquée aux DM incorporant un principe actif pharmacologique pour une action ancillaire par rapport à l'action principale du dispositif. L'ON doit alors vérifier l'utilité de l'ajout de la substance, et recueillir l'opinion scientifique d'une autorité compétente en matière de médicament sur la qualité pharmaceutique du médicament et sur le rapport bénéfice/risque de son ajout au DM.

A l'issue de la procédure de certification, le fabricant appose sur le(s) DM concerné(s) le symbole « CE » accompagné du numéro de l'ON compétent (ex : 0459 pour le GMed). Le fabricant prend alors la responsabilité de la mise sur le marché, et ceci donc sans aucune intervention directe a priori d'une AC nationale ou européenne. S'il n'est pas établi dans l'UE, le fabricant doit y désigner un mandataire.

### **2.5.3 Missions de l'ANSM en tant qu'autorité compétente française dans le concert européen**

En dehors de sa mission d'expertise sur saisine du ministère de la santé, l'ANSM exerce les missions dévolues à l'AC dans les directives européennes.



### **2.5.3.1 Habilitation et surveillance des ON établis en France**

A ce jour, il n'y a qu'un seul organisme notifié en France, le LNE-GMED (numéro 0459). Toutefois, un dossier de demande d'habilitation est actuellement en cours d'instruction. L'ON français est soumis régulièrement à inspections par l'agence. Les inspections réalisées entre 2000 et 2011 sont au nombre de 14, dont une conjointe avec l'AC portugaise.

Cette mission a fait l'objet d'importants travaux d'harmonisation entre les AC dans le cadre du groupe de travail européen « notified bodies operation group » (site nbog.eu).

### **2.5.3.2 Essais cliniques réalisés en France**

Conformément aux directives européennes, l'autorité compétente reçoit notification des essais cliniques sur des nouveaux dispositifs médicaux de classe élevée de risque avec possibilité d'opposition. Ceci est réglementé en France dans le cadre général de la législation sur les recherches biomédicales qui place ces essais sous régime d'autorisation sous 30 ou 60 jours, compatible avec les dispositions européennes. En 2011, l'Agence a reçu 341 demandes d'autorisation d'essais cliniques portant sur un DM (PJ N°5).

### **2.5.3.3 Surveillance du marché**

#### ***2.5.3.3.1 Cadre communautaire de la surveillance du marché***

La libre circulation des dispositifs médicaux rend indispensable la coopération entre les AC pour la surveillance du marché.

La directive européenne 93/42/CEE insiste sur la coopération entre les Etats membres. L'article 20 bis précise que "les Etats membres prennent les mesures appropriées pour que les autorités compétentes des Etats membres coopèrent entre elles et avec la Commission, et se communiquent toute information nécessaire à une application uniforme de la présente directive ».

Afin de coordonner l'application uniforme de la directive, les autorités compétentes en matière de surveillance du marché ont organisé avec le soutien de la Commission européenne le groupe de travail COEN (« compliance and enforcement »). Un formulaire d'échange entre autorités compétentes permet de demander de réaliser des investigations (remise en conformité) d'un produit pour un fabricant implanté dans un autre Etat, ou d'alerter sur des actions déjà entreprises qui peuvent impacter les conditions de mise sur le marché sur les différents territoires nationaux.

Pour des sujets d'importance nécessitant une action portant sur une catégorie de produits concernant de nombreux opérateurs économiques, il reste à développer des actions coordonnées de l'ensemble des AC. La seule opération conjointe de contrôle du marché menée au plan européen par la France, le Royaume-Uni et l'Irlande relative aux lecteurs de glycémie pour l'auto-surveillance du diabète, devrait servir de modèle pour le développement d'une surveillance du marché coordonnée au niveau européen.

Par ailleurs, si des décisions contraignantes pour un produit ou une catégorie de produits sont prises par un Etat membre, la directive a encadré l'organisation et la coordination européenne. Ces mesures sont prises en cas de marquage CE dit « indu » (article 18 de la directive 93/42) en cas de non-conformité grave dans le cas où l'opérateur ne cesse pas de lui-même la mise sur le

marché. Si la non-conformité grave peut représenter un danger grave, l'AC prend une mesure dite de sauvegarde (article 8 de la directive 93/42). Enfin, les AC peuvent prendre des mesures dites de « veille sanitaire » (article 14ter) à titre de précaution. Ainsi, le directeur général de l'ANSM prend en France ces décisions au nom de l'Etat au titre de l'article L5312-1 du CSP. Ces décisions sont notifiées à la Commission européenne et portées à la connaissance des autres Etats membres.

L'évolution des attentes en matière de décision au bénéfice des patients en cas de doute sur le caractère favorable du rapport bénéfice-risque d'un dispositif pourrait nécessiter de revoir les pouvoirs de police sanitaire de l'agence. En effet, en dehors de la possibilité de prononcer une non-conformité majeure, une interdiction ne peut reposer que sur l'identification d'un danger ou d'une suspicion de danger grave. L'article 14 ter de la directive 93/42 semble donc plus ouvert pour la prise de mesures nationales dans l'intérêt de la santé publique :

« Lorsqu'un Etat membre estime, en ce qui concerne un produit ou groupe de produits donné, qu'il y a lieu, pour assurer la protection de la santé et de la sécurité et/ou pour assurer le respect des impératifs de santé publique, de retirer ces produits du marché ou d'interdire, de restreindre ou de soumettre à des exigences particulières leur mise sur le marché et leur mise en service, il peut prendre toutes les mesures transitoires nécessaires et justifiées ». Bien évidemment, le principe communautaire de proportionnalité implique cependant que toute mesure prise soit proportionnelle au risque de santé publique identifié, ce qui amoindrit la portée de cette terminologie.

Les modalités d'intervention des AC et la prise en compte des leurs décisions à l'échelon européen seront certainement revues dans le cadre de la révision en préparation de la législation européenne.

#### ***2.5.3.3.2 Modalités de la surveillance du marché en France***

L'importante mission de surveillance du marché par les AC n'est paradoxalement pas décrite dans le corpus des textes européens relatifs aux DM. Ceci est en cours de discussion au sein du groupe COEN.

En France, l'agence a développé ses trois approches traditionnelles déjà appliquées aux médicaments à savoir :

- l'évaluation de conformité sur dossier,
- l'inspection des fabricants,
- le contrôle en laboratoire de produits.

A titre d'illustration figure en PJ N° 5 un extrait du rapport annuel 2011 relatif aux DM.

#### ***a) Evaluations de dossiers***

Les évaluations portent soit sur un dispositif particulier, soit sur une catégorie de dispositif mis sur le marché en France. Elles sont consécutives à plusieurs types de signaux : demande d'information externe, délation, incident de vigilance, déclaration d'un DM innovant, saisine institutionnelle.

L'analyse repose sur les informations fournies par l'opérateur du marché à la demande de l'agence. Le contrôle porte alors sur une ou plusieurs parties de la documentation technique réglementaire du dossier de marquage CE.

Ce contrôle a notamment pour but de vérifier l'adéquation entre les revendications du fabricant et les preuves ou justifications qu'il apporte au regard de l'état de l'art. Il peut s'orienter sur divers aspects :

- conformité réglementaire relative notamment au statut du produit, à sa classification, à sa notice ou à son étiquetage,
- conformité technique par rapport aux normes applicables, notamment en matière de biocompatibilité, de biomécanique, de performance in-vitro (sensibilité et spécificité d'un DMDIV),
- conformité au niveau de l'évaluation clinique (données de performances et de sécurité dans l'indication revendiquée).

Dans certains cas l'évolution des connaissances conduit à remettre en cause le rapport bénéfice/risque d'un dispositif et à fixer d'éventuelles restrictions d'utilisation. On peut citer le cas des endoprothèses aortiques abdominales dont l'utilisation fut restreinte par l'Afssaps en 2001 aux seuls patients à haut risque chirurgical. Cette même catégorie de dispositif fut à nouveau évaluée en 2007 pour prendre en compte de nouvelles publications d'essais cliniques. La restriction d'utilisation fut alors levée. Plus récemment, l'Afssaps a exclu en 2011 l'indication d'augmentation mammaire à visée esthétique d'un dispositif à base d'acide hyaluronique.

L'ANSM construit un programme de travail pour les investigations de longue durée qui peuvent faire appel à la constitution de groupes de travail ou nécessiter des concertations avec les parties intéressées, voire une enquête publique.

Ces différentes évaluations peuvent aboutir, à des demandes de mise en conformité auprès des fabricants, à des recommandations ou restrictions d'utilisation, voire à une suspension ou interdictions de mise sur le marché.

A titre d'exemple pour l'année 2011 :

- 354 avis rendus sur la qualification de produits frontières et la classification de dispositifs médicaux, et 129 contrôles de conformité sur des produits nouveaux mis sur le marché. Parmi ces contrôles, 85 % sont relatifs à la classification des DM, et 15 % sont une évaluation de données précliniques ou cliniques.
- Enfin 76 contrôles de conformité ont porté sur un produit déjà présent sur le marché, dont 64 ont abouti à une demande de remise en conformité.
- L'ANSM a eu connaissance de 3910 nouveaux produits mis sur le marché en France en 2011. Ainsi, 3% des produits ont fait l'objet d'un contrôle de conformité sur dossier.

Un certain nombre de ces travaux d'évaluation de dossiers sont réalisés en appui d'actions de santé publique. On peut citer les travaux relatifs aux tests rapides de VIH dans le contexte de révision de la stratégie de dépistage du VIH en France.

Certains dossiers font l'objet de collaboration avec d'autres institutions. Par exemple, les tests compagnons permettant l'identification des patients répondeurs à certains traitements en cancérologie, fait l'objet de travaux avec l'INCa.

Enfin, d'autres dossiers conduisent à la publication d'information et de recommandations à destination des professionnels et du public, comme ce fut le cas en 2010 pour les dispositifs utilisés pour le comblement des rides à finalité esthétique.

### ***b) Inspections***

Dans le cadre des prérogatives qui lui sont confiées par les articles L. 5311-1, L. 5313-1, L. 5313-2, R. 5313-2 et R. 5313-3 du code de la santé publique, l'ANSM a la faculté d'inspecter les produits de santé relevant de sa compétence, notamment les dispositifs médicaux. Ces inspections concernent les opérateurs, industriels ou institutionnels, qui exercent des activités de fabrication, d'importation ou de distribution des produits de santé, mènent des essais cliniques ou non cliniques. Elles portent sur le contrôle du respect des dispositions législatives et réglementaires.

Les directives européennes de type nouvelle approche confient aux organismes notifiés la responsabilité de procéder à des audits réguliers des fabricants, généralement sur une fréquence annuelle.

Les AC ont pour leur part une responsabilité de surveillance du marché. L'exercice de cette mission en France comprend des activités d'inspection de fabricants et d'autres opérateurs économiques. De telles inspections ne sont pas réalisées couramment par tous les pays de l'UE.

Ces inspections peuvent porter sur des opérateurs exerçant en France pour l'ensemble du marché européen ou sur des opérateurs hors France, voire hors union européenne, mais dont les dispositifs médicaux sont utilisés en France. Elles ne peuvent concerner qu'un nombre limité d'opérateurs étant donné la taille du marché des DM.

Par ailleurs, chaque Etat membre s'assure de la conformité des pratiques des organismes qu'il a notifiés à la Commission Européenne. Des inspections de surveillance sont effectuées pour s'assurer du maintien de la conformité des pratiques de l'organisme notifié aux exigences de la directive. Ces inspections de surveillance portent :

- d'une part sur la vérification du respect, par l'organisme notifié, des critères d'impartialité d'indépendance, de déontologie, de compétences et de moyens, conformément aux exigences des directives,
- d'autre part sur la vérification des conditions de certifications CE délivrées par l'organisme notifié aux fabricants de dispositifs médicaux.

Ces inspections de surveillance permettent également de sensibiliser l'organisme notifié sur la prise en compte des rapports des inspections conduites par l'ANSM chez certains opérateurs chaque année. Notamment, lorsque les inspections des opérateurs conduisent à des constats importants, l'ANSM en fait part à l'organisme notifié pour qu'il puisse le cas échéant en tirer les conséquences pour ses propres pratiques.

L'organisme notifié par la France a ainsi fait l'objet de 14 inspections de surveillance conduites par l'ANSM, de 2000 à 2011, dans les domaines des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

L'inspection directe des opérateurs par l'ANSM correspond à l'inspection sur site d'un opérateur du marché (fabricant, mandataire, distributeur, sous-traitant)

D'autres opérateurs que l'ANSM comme la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) ou les Agences Régionales de Santé (ARS) peuvent également réaliser des inspections chez certains opérateurs.

L'ANSM construit son programme d'inspection en prenant en compte :

- les besoins de compléter par un examen sur site l'évaluation sur dossiers des dispositifs médicaux (notamment pour les essais cliniques des DM) ;
- le niveau de risque de l'activité exercée ou des produits impliqués ;
- les facteurs de risques intrinsèques à la conduite de l'exploitation ou des essais, tout particulièrement le retour d'expérience des précédentes inspections ;
- les enjeux identifiés par les organismes internationaux, notamment au travers de leurs demandes d'inspection

Des campagnes d'inspection thématiques sont ainsi définies.

L'agence conduit en outre des inspections réactives lorsque les signaux dont elle est rendue destinataire nécessitent des investigations in situ. Elle réalise également des inspections de suivi visant à vérifier les actions préventives et correctives engagées par des opérateurs qu'elle a déjà inspectés (notamment lors de la mise en évidence de situations critiques).

Des inspections peuvent également être mises en œuvre chez des opérateurs implantés en dehors du territoire national, dès lors qu'ils contribuent à mettre des dispositifs médicaux sur le marché français.

138 inspections ont ainsi été réalisées en 2011 pour l'ensemble des DM et DM/DIV.

Les inspections peuvent donner lieu à des prélèvements de produits. Ces prélèvements sont contrôlés par la Direction des Laboratoires et des Contrôles de l'ANSM ou par des prestataires externes afin de vérifier que les produits prélevés sont conformes à leurs spécifications établies dans le dossier de marquage CE.

Pour chaque inspection, l'inspecteur mandaté par l'agence établit un rapport d'inspection dans le cadre d'une procédure contradictoire avec l'opérateur. Ce rapport constate le cas échéant les écarts qui font alors l'objet de demande de mise en conformité.

Cette procédure amène l'opérateur à formuler les dispositions qu'il prend ou prévoit de prendre assorties de leur échéancier.

Sur la base de ces constats et en fonction de leur gravité, l'ANSM prend le cas échéant les mesures de police sanitaire nécessaires. Ainsi, en 2011, cinq décisions de suspension d'activité ont été prononcées par le directeur général.

L'Agence publie des synthèses des campagnes d'inspection permettant à l'ensemble des opérateurs d'améliorer leurs pratiques.

### ***c) Contrôles en laboratoires***

La diversité des DM et leur nature technologique rend une approche de la qualité des produits par des essais en laboratoire très complexe. Seules sont facilement accessibles certaines propriétés générales, comme la stérilité par exemple, certes très importantes mais ne suffisant pas à garantir le bon fonctionnement du DM. Les essais de résistance mécanique peuvent nécessiter la mise au point de bans d'essais spécifiques que seuls les fabricants ou des laboratoires très spécialisés peuvent développer.

Certains contrôles sont donc en tant que de besoin confiés à des laboratoires très spécialisés.

Néanmoins, les laboratoires de contrôle de l'agence ont développé des actions de campagnes de contrôle et réalisé des contrôles dans des contextes d'alerte sanitaire.

On peut ainsi citer :

- des contrôles microbiologiques, d'activité et de cytotoxicité, d'activité sur des produits d'entretien pour lentilles de contact.
- des contrôles de composition, des contrôles microbiologiques, recherche d'endotoxines sur des produits de comblement de rides.
- vérification de l'efficacité et de la stabilité des produits désinfectants à base d'acide peracétique, utilisés pour la désinfection manuelle des endoscopes.
- contrôles d'absorption et de stérilité

### ***2.5.3.3.3 Vigilance***

Les directives européennes relatives aux dispositifs médicaux et de dispositif médicaux de diagnostic in-vitro définissent des obligations en termes de vigilance. Elles imposent aux fabricants de déclarer les incidents graves auprès de l'autorité compétente du pays où ils se sont produits. Elles confient également aux autorités nationales la responsabilité de centraliser et d'évaluer ces mêmes incidents afin de prendre les mesures appropriées. Elles prévoient notamment qu'un Etat membre qui prend une mesure ou envisage de prendre une mesure visant à réduire au maximum la répétition d'incidents de vigilance, doit en informer la Commission européenne et les autres Etats membres.

Ces échanges d'informations de vigilance sont également transmis au réseau international du GHTF, couvrant principalement les USA, le Canada, le Japon et l'Australie.

Le guide « MEDDEV » vigilance qui décrit les procédures générales applicables au système de vigilance européen, a été révisé en janvier 2001. Plusieurs évolutions importantes sont apparues dans cette nouvelle version :

- la clarification des critères de déclaration par les industriels,
- la définition des délais de déclaration en fonction de la gravité de l'incident,
- l'apparition de la notion d' « action corrective de sécurité » (fiels safety corrective action). Elle remplace le terme « retrait » (recall) qui était utilisé dans la version précédente. Une « action corrective de sécurité » est une action mise en œuvre par le fabricant d'un dispositif médical afin de réduire le risque lié à l'utilisation de ce dispositif. Elle peut par exemple inclure le retour du dispositif au fabricant, une modification (définitive ou temporaire), un échange ou la destruction du dispositif. Les clients concernés doivent être informés de cette action par le biais d'une notification (field safety notice).

La Commission européenne préside un groupe de travail sur la vigilance des dispositifs médicaux. Ce groupe est composé de représentants de chaque autorité compétente européenne. Il se réunit 3 à 4 fois par an, et des conférences téléphoniques mensuelles ont été mises en place il y a quelques mois. Des sujets techniques sensibles concernant plusieurs Etats membres y sont abordés, ce qui permet à la fois aux autorités compétentes de partager leurs expériences et de coordonner leurs actions avec si nécessaire la mise en place d'un groupe ad-hoc. Ce groupe est élargi à des représentants industriels pour des échanges à caractère général sur les procédures en vigueur.

Le dispositif de matériovigilance a fait l'objet d'une législation en France depuis janvier 1994. La matériovigilance a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incident résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux, après leurs mises sur le marché avec pour objectif essentiel de prévenir les incidents liés à l'utilisation de dispositifs médicaux. La loi prévoit notamment une obligation de déclarer sans délai tout incident grave imputable à un dispositif médical, afin que toute mesure nécessaire soit prise pour éviter que le risque ne se reproduise, non seulement au sein de l'établissement, mais aussi sur tout le territoire. Des mesures conservatoires sont décidées, en tant que de besoin pour faire cesser temporairement l'utilisation du dispositif médical concerné dans l'attente d'investigations complémentaires.

L'objectif de la matériovigilance est donc d'identifier le rôle éventuel du dispositif dans la survenue d'un incident et d'éviter que ne se (re)produise des incidents et risques d'incident graves en prenant les mesures correctives et /ou préventives appropriées. L'évaluation menée cherche à répondre aux questions suivantes :

- le dispositif médical peut-il être en cause ?
- le risque d'incident ou l'incident est-il grave ?
- le risque d'incident ou l'incident est-il reproductible ?
- et en cas de réponse positive à ces trois questions, y-a-t-il des mesures sanitaires à prendre ?

De même la réacto-vigilance relative aux DIV a été mise en place en 2004, selon les mêmes principes. La matériovigilance et la réactovigilance sont des exceptions, parmi les vigilances françaises des produits de santé puisque leur système est construit sur deux échelons :

- L'échelon local : les correspondants locaux de matériovigilance nommés dans chaque établissement de santé ou association assurant le traitement des malades, les professionnels de santé et les fabricants qui doivent signaler les incidents ou risques d'incident graves mettant en cause des dispositifs médicaux,
- L'échelon national : l'ANSM chargée d'évaluer les incidents et de prendre les mesures éventuellement nécessaires.

La qualité de la vigilance exercée dépend à la fois du bon fonctionnement de la remontée des informations, de l'organisation mise en place pour traiter ces informations dans les meilleurs délais et du retour d'information qui peut être fait aux professionnels de santé et aux fabricants.

Compte tenu du nombre d'incidents reçus à l'agence, il a été indispensable de disposer d'un outil de tri pour traiter en priorité les incidents les plus graves et pour définir des processus d'évaluation reproductibles. Le défi constant est de discerner parmi tous les signaux reçus ceux qui portent des enjeux majeurs pour la santé des patients. Le tri des signalements à réception à l'aide d'un outil de criticité issu de AMDEC (analyse des modes de défaillance et de leur criticité) permet de détecter les signalements critiques et de les traiter dans un délai très court. La criticité repose sur la

combinaison de 3 facteurs : fréquence, gravité et détectabilité. Un tri en 4 catégories de traitement a donc été défini, comme suit 3 niveaux de criticité (niveaux mineur, Majeur et Critique), plus une catégorie dite « spécifique ». La quatrième procédure dite « spécifique » est indépendante de la criticité et comporte essentiellement une analyse de dérive.

Plus de 10 ans après sa mise en place, la matériovigilance a aujourd'hui atteint un certain niveau de maturité avec une nette amélioration de la qualité des déclarations effectuées.

En 2011, 11473 signalements de matériovigilance ont été rapportés à l'ANSM, soit 23 % de plus qu'en 2010 et 38,5 % de plus qu'en 2009. Le nombre d'incidents reçus suit donc une courbe ascendante depuis 2007, alors que pour les années 2003 à 2007, le nombre d'incidents dessinait un plateau.

43 % de ces signalements d'incidents concernent des dispositifs de classe III, essentiellement des implants dont 6 % des implants actifs (sondes de stimulation, défibrillateurs implantables). 16 % des déclarations concernent les équipements, les 41 % restant portent sur des consommables (perfusion, cathétérisme, sutures ...).

58% des déclarations sont émises par des établissements de santé publics ou privés, 2 % par les professionnels de santé non hospitaliers, 29 % par les fabricants. Quelques déclarations sont émises directement par les patients. A titre d'exemple, 23 CHU, 433 établissements privés et 500 établissements publics hors CHU ont signalé au moins 1 incident en 2011.

En 2011, 377 alertes ont été rendues publiques sur le site internet de l'ANSM dont 19 recommandations et 3 enquêtes émises directement par l'agence à destination des établissements de santé.

Environ 10 % des incidents signalés sont estimés critiques .Ces signalements, soulèvent à réception la question de la prise d'une mesure conservatoire immédiate. Ils nécessitent de collecter, auprès du fabricant et du déclarant, des informations complémentaires et de consulter si besoin un ou plusieurs experts externes afin de consolider le cas échéant, la prise ou non d'une mesure sanitaire. Dans les 48h maximum, un accusé de réception est envoyé au déclarant.

La matériovigilance française recueille un volume d'incidents comparable à celui du Royaume-Uni, mais environ le double de l'Allemagne. A ce jour, l'agence n'a pas d'accès direct aux signalements enregistrés dans les autres pays. En l'absence d'une base de données, il est nécessaire d'interroger les AC des autres pays européens, ce qui ne peut se faire que ponctuellement.

La coopération européenne sur l'évaluation des incidents reste donc embryonnaire et à développer. La France a déclenché à plusieurs reprises des mesures d'interdiction notifiées en clause de sauvegarde, notamment pour des prothèses de hanches à tête céramique de Zircane en 2001, et les implants mammaires PIP en 2010, et qui ont conduit à des rappels mondiaux.

Enfin, si la matériovigilance doit faire l'objet des mêmes évolutions et renforcements que les autres vigilances, il faut souligner une difficulté particulière liée au caractère opérateur-dépendant du DM qui rend le signalement encore plus difficile pour le professionnel de santé, l'incident pouvant mettre en cause le DM et / ou son utilisation.



#### **2.5.3.4 Impact européen des actions de l'AC française**

Les travaux menés par l'Afssaps et les décisions qui en ont découlé ont eu un impact important au niveau européen. Dès 2001, suite à la réévaluation des implants mammaires qui avait accompagné la fin du moratoire préexistant en France sur les implants préremplis de gel de silicone, une communication de la Commission européenne sur l'évaluation des implants mammaires et leur reclassification en classe III ont été publiées.

L'interdiction en France des substituts de dure-mère d'origine animale pour la neuro-chirurgie a conduit à la directive 2003/32 instaurant un certificat CE complémentaire pour les DM utilisant des substances d'origine animale provenant d'espèces à risque d'encéphalopathie spongiforme transmissible. Pour lever les mesures nationales de contrôle a priori sur ce type de produit, la France avait alors obtenu pour la première fois une consultation des autorités compétentes préalablement à la délivrance du certificat par l'ON. Dans son rapport préliminaire à la première révision des directives de 2007, la commission européenne avait alors présenté cette approche comme intéressante pour d'autres problématiques comme celle de la certification de conformité de DM innovants. La directive de 2007 n'a finalement pas contenu de propositions en ce sens, mais ceci pourrait être repris dans la révision générale en cours de préparation.

Sur initiative conjointe avec le Royaume-Uni, les prothèses totales articulaires de hanche, épaule et genou ont été reclassées en classe III. La réévaluation des dossiers par les ON a conduit à une réduction du nombre de prothèses sur le marché en fonction des données de performance et de sécurité disponibles.

Enfin, la présidence française des travaux sur l'évaluation clinique déjà mentionnée a nourri ce chapitre de la directive 2007/47. De plus, un premier guide d'évaluation clinique consacré à une catégorie particulière de DM à savoir les stents coronaires a pu être publié sur initiative de l'agence. Cette approche nécessiterait d'être poursuivie à l'avenir.

D'autres initiatives sont en préparation, comme des demandes de reclassification en classe III pour des équipements de radiothérapie, de plasmaphérèse ou encore les défibrillateurs cardiaques externes, qui pourraient trouver un aboutissement dans le cadre des nouveaux règlements européens.

### **2.6 Cycle de vie d'un dispositif médical**

Pour résumer et bien préciser les rôles respectifs des différents acteurs (AC, ON), on peut suivre le cycle de vie d'un dispositif médical de classe III représentant le cycle le plus complexe.

- **CONCEPTION** : le fabricant développe une technologie pour répondre à un besoin clinique, pour un acte médical particulier. Il s'agit donc d'une approche pragmatique et technique très différente de la sélection de molécules dont l'effet clinique reste à démontrer en essai clinique. Cependant, l'innovation technologique conduit désormais aussi à concevoir certains DM pour une action thérapeutique propre et il est nécessaire d'en évaluer le rapport bénéfice/risque au plan clinique.
- **DEMONSTRATION DE LA CONFORMITE** : le fabricant développe son dossier technique pour démontrer la conformité aux exigences essentielles décrites à l'annexe I de la directive 93/42 (PJ N°2). Les exigences et le dossier technique sont les mêmes quelle que soit la

classe du dispositif, et seul le niveau de vérification préalable à la mise sur le marché sera différent.

- **ESSAI CLINIQUE** : à l'occasion de cette évaluation de conformité, le fabricant pourra entrer en contact pour la première fois avec les autorités compétentes nationales (AC) s'il effectue un essai clinique. En France, il devra obtenir une autorisation de l'ANSM.
- **CERTIFICATION « CE »** : le fabricant doit ensuite choisir un organisme dit « notifié » (ON), c'est-à-dire désigné et contrôlé par une AC de l'Union européenne, figurant sur la liste publiée par la commission européenne sur son site internet. Il subit un audit du système qualité et de la documentation technique des produits. Ces organismes sont de droit public ou privé et en situation concurrentielle.
- **SURVEILLANCE APRES MISE SUR LE MARCHE** : le fabricant doit exercer une surveillance notamment avec une obligation de vigilance (déclaration des incidents graves à l'AC du pays où ils se produisent) et de suivi clinique en collectant des données cliniques de confirmation du rapport bénéfice/risque (depuis mars 2010, directive 2007/47).
- **AUDITS DE SUIVI PAR L'ON** : l'ON effectue des audits de suivi du fabricant annuellement. Il peut faire des audits inopinés mais ceci est aujourd'hui exceptionnellement pratiqué généralement en cas de difficultés importantes avec le fabricant.
- Les AC, comme l'agence en France, interviennent donc essentiellement a posteriori :
  - par des opérations de **SURVEILLANCE DU MARCHE** pour vérification en tant que de besoin de la conformité et éventuelle réévaluation bénéfice/risque.
  - par l'évaluation centralisée des incidents graves déclarés en **VIGILANCE** (dénommée « matériovigilance » en France)
- **MODIFICATIONS MINEURES / SUBSTANTIELLES, ARRET DE COMMERCIALISATION ou NOUVEAU DM** : le DM est évolutif, le fabricant prenant en compte le retour d'expérience, pour amélioration ou mesures correctives suite à des incidents, en interaction avec l'ON, ainsi que les AC dans un contexte d'incidents de vigilance.

Il ressort de cette description le fait qu'en dehors des DM qui font l'objet d'un essai clinique en France, l'agence, comme AC française, n'intervient que postérieurement à la mise sur le marché des produits. C'est également le cas pour la HAS qui évalue le service rendu en vue de la prise en charge par l'assurance maladie, après l'obtention du certificat de conformité. ANSM et HAS ont donc une collaboration étroite, fructueuse, permettant un partage d'information indispensable et des travaux communs lorsque cela est nécessaire.

Ce constat a aussi été moteur du développement volontariste d'une ouverture aux porteurs de projets innovants, qu'ils soient académiques ou des entreprises petites ou moyennes, afin d'anticiper des questions de statut de nouveaux produits, de gestion de nouveaux risques (par exemple pour des nanomatériaux), mais aussi d'évaluation de projets d'essais cliniques pour des dispositifs à fort bénéfice potentiel pour les patients.

Ce cycle de vie d'un DM se déroule dans une échelle de temps généralement limitée au maximum à quelques années, ce qui différencie les DM des médicaments.

### **3. Réglementation nationale complémentaire**

En dehors des règles de mise sur le marché qui sont transposées en droit national à partir des directives européennes précitées, la France a pris un certain nombre de mesures complémentaires concourant à la sécurité sanitaire des DM.

En dehors de la législation sur les recherches biomédicales dont les principes sont communs aux médicaments et aux DM et qui est « euro-compatible », on peut retenir principalement les réglementations relatives à la traçabilité des implants, aux contrôles de qualité de certains équipements et aux analyses de biologie médicale. Enfin, la loi du 29 décembre 2011 a introduit de nouvelles dispositions applicables à l'ensemble des produits de santé.

Il faut noter au passage qu'une mesure nationale très spécifique existe pour réserver la délivrance au public des DMDIV d'autodiagnostic (autotests) aux officines de pharmacie (art. L4211-1.80). Pour les DM, l'article L5211-5 prévoit la possibilité de fixer par arrêté des conditions particulières relatives à la délivrance des dispositifs médicaux. Cet article n'a pas trouvé d'application faute d'un circuit pharmaceutique de délivrance au public de DM qui seraient soumis à prescription médicale (non prévu à l'article L4211-1).

#### **3.1 Traçabilité des implants**

En application de l'article L.5212-3 du code de la santé publique, les modalités de mise en œuvre de la traçabilité des dispositifs médicaux au sein des structures de soins sont précisées par le décret 2006-1497 du 29 novembre 2006 et par l'arrêté du 26/01/2007 précisant les dispositifs concernés, à savoir les DM implantables à long terme, y compris les implants dentaires, mais à l'exclusion des dispositifs d'ostéosynthèse et des ligatures et sutures chirurgicales.

Ces textes décrivent les principes de la traçabilité des dispositifs médicaux placée sous la responsabilité des utilisateurs. Ils ont été rédigés dans le but de favoriser l'organisation d'un système efficace et rapide de traçabilité des dispositifs médicaux avec un objectif de sécurité sanitaire en cas de rappel de produits, ainsi que pour l'information du patient quant à l'implant dont il est porteur.

En 2010, l'agence a recommandé d'assimiler à des implants les produits injectables de comblement des dépressions cutanées, notamment très utilisés pour le comblement des rides à finalité purement esthétique, et donc d'en assurer la traçabilité, y compris quant aux sites des injections réalisées.

#### **3.2 Contrôles de qualité**

La loi a donné mission à l'agence d'organiser deux démarches de contrôle de qualité, l'une consacrée aux analyses de biologie médicale et l'autre aux équipements radiogènes (conformément aux dispositions des directives Euratom).

### **3.2.1. Le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale**

Rendu obligatoire par la loi n°75-626 du 11 juillet 1975, le contrôle national de qualité a été le pivot de l'assurance de qualité, complété par l'arrêté du 26 novembre 1999 : « Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale (GBEA) ». Les biologistes étaient, néanmoins, encouragés à mettre en place dans leur laboratoire des contrôles de qualité internes et des évaluations externes de la qualité.

L'ordonnance du 13 janvier 2010 relative à la réforme de la biologie médicale dispose à l'art. L. 6221-1 « Un laboratoire de biologie médicale ne peut réaliser d'examen de biologie médicale sans accréditation » Cette accréditation sera réalisée selon le référentiel NF EN ISO 15189 par l'organisme accréditeur français, le COFRAC. La norme prévoit que le laboratoire de biologie médicale doit réaliser des comparaisons inter-laboratoires pour tous les examens réalisés. L'ordonnance renforce et précise cette obligation par l'article L.6221-9 : « Un laboratoire de biologie médicale fait procéder au contrôle de la qualité des résultats des examens de biologie médicale qu'il réalise par des organismes d'évaluation externe de la qualité ». Un rôle important est donc confié aux organismes d'évaluation externe de la qualité. Le libre choix est laissé au laboratoire pour le ou les organismes d'évaluation externe de la qualité, nationaux ou internationaux, associatifs ou commerciaux nécessaires pour couvrir l'ensemble de l'activité.

Ce même article confie à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (ANSM) la réalisation de la synthèse des activités de ces organismes. Cette synthèse permettra, notamment, de recréer, en tant que de besoin, une photographie de la qualité nationale de certains examens de biologie médicale, et de faire une surveillance du marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, dans le contexte de leur utilisation de routine. L'ANSM pourrait ainsi, également, jouer un rôle dans la coordination/harmonisation des différents organismes.

L'article L.6221-10 reprend la mission de l'Agence concernant le contrôle national de qualité « L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé assure un contrôle national de la qualité des résultats des examens de biologie médicale, dont les modalités sont fixées par un décret qui détermine notamment les catégories d'examens de biologie médicale soumises à ce contrôle ». Ce contrôle national de qualité pourrait donc à l'avenir se concentrer principalement sur les analyses de biologie médicale en relation avec les plans, les actions et les programmes de santé publique, sur les examens réalisés avec des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro dont les performances s'avèrent primordiales pour la pratique médicale et dont les défaillances sont susceptibles de causer un risque grave pour la santé.

Le contrôle national de qualité, historiquement destiné à la surveillance des performances des laboratoires de biologie médicale, est donc en cours de recentrage sur la surveillance du marché des DIV.

### **3.2.2. Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux radiogènes**

Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux a été instauré en France par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 sur le renforcement de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Il a pour objet de s'assurer du maintien des performances des dispositifs médicaux tout au long de la durée de leur exploitation. La disposition législative adoptée transposait, de fait, la directive 97/43/EURATOM pour ce qui concerne les DM émetteurs de rayonnements ionisants. Le décret d'application de la loi de 1998 a été adopté en décembre 2001 et la liste des DM soumis au contrôle de qualité a été fixée par un arrêté du ministre de la santé de mars 2003. Le choix a été fait de limiter, dans un

premier temps, le contrôle de qualité des DM aux seuls DM émetteurs de rayonnements ionisants afin de satisfaire les exigences de la directive EURATOM, les dispositions législatives et réglementaires nationales relatives au contrôle de qualité pouvant s'appliquer à tous les DM, dès lors qu'ils sont inscrits sur la liste arrêtée par le ministre.

A partir de 2003, les décisions fixant les modalités du contrôle de qualité ont été progressivement adoptées par l'Afssaps pour chacun des types d'appareils concernés : mammographie analogique, radiothérapie, ostéodensitométrie, mammographie numérique, radiologie générale, scanographie, radiologie dentaire et, enfin, médecine nucléaire. Le nombre des dispositifs actuellement en service en France couverts par ces décisions, est estimé à 60.000 appareils. Certains référentiels de contrôle ont d'ores et déjà été révisés à la lumière du retour d'expérience (installations de mammographie analogique et numérique et installations de radiothérapie).

Parallèlement, l'Afssaps a procédé à l'agrément des organismes indépendants chargés du contrôle de qualité externe. Aujourd'hui, une cinquantaine d'agréments sont en vigueur. En 2007, la réglementation relative au contrôle de qualité a été modifiée afin d'y introduire l'accréditation par le Cofrac, préalable à l'agrément par l'agence en charge de la sécurité des produits de santé. Les organismes agréés sont ainsi audités chaque année par le Cofrac.

Le système mis en place est néanmoins encore jeune : il nécessite d'être maintenu, complété et consolidé :

- les secteurs de l'imagerie médicale, de la radiothérapie et de la médecine nucléaire connaissent une innovation permanente et de nouveaux modèles où de nouvelles technologies sont sans cesse mises sur le marché. Ils doivent être pris en compte dans les référentiels de contrôle existants ou bien faire l'objet de nouveaux référentiels ;
- les organismes de contrôle agréés sont, de fait, en situation de concurrence commerciale, situation qui nécessite de la part de l'autorité compétente une surveillance rapprochée et continue de la qualité des prestations de contrôle qu'ils réalisent. La formation des contrôleurs constitue également un élément majeur de cette qualité ;
- enfin, la réalisation des contrôles n'est pas aujourd'hui exhaustive malgré les dispositions en matière de sanctions pénales, dissuasives, adoptées en 2008, en cas de non-réalisation des contrôles de qualité.

### **3.3 Loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé**

La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 est l'aboutissement de travaux d'évaluation et de débats avec les acteurs des produits de santé, en particulier dans le cadre des Assises du médicament. Elle renforce principalement le système de sécurité sanitaire des médicaments et des dispositifs médicaux, notamment par la création d'une nouvelle Agence du médicament, l'Agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé (ANSM) aux missions élargies et aux pouvoirs substantiellement renforcés. En ce sens, elle est désormais dotée du pouvoir de prononcer des sanctions financières à l'encontre des industriels en cas de manquement à certaines obligations imposées par le code de la santé publique (CSP) (notamment, la méconnaissance des obligations en matière de publicité en faveur des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV)).

### **3.3.1 Transparence et prévention des conflits d'intérêts.**

D'une manière générale, la loi introduit de nouvelles dispositions relatives à la transparence et à la prévention des conflits d'intérêts visant notamment à renforcer l'effectivité du système de déclaration et de gestion des liens d'intérêts des experts (déclaration publique d'intérêts systématique pour les dirigeants, personnels de direction et d'encadrement des autorités de santé et les membres des commissions, conseils et instances consultatives placés auprès des ministres de la santé et de la sécurité sociale et des autorités de santé ainsi que les experts collaborant ponctuellement à leurs travaux) l'introduction de sanctions en cas de défaut de déclaration ou de déclaration mensongère. La loi rappelle le principe de l'interdiction de participer aux travaux d'expertise sans avoir effectué préalablement une déclaration d'intérêts et l'interdiction de traiter une question en cas de lien direct ou indirect avec le dossier concerné. Elle pose également le principe général selon lequel « l'expertise sanitaire répond aux principes d'impartialité, de transparence, de pluralité et de contradictoire » et prévoit des règles communes à l'expertise sanitaire fixées par décret en conseil d'Etat, telle que l'adoption d'une charte de l'expertise.

De plus, des précisions sont apportées par la loi en matière de transparence des travaux des instances d'expertise. La loi prévoit l'enregistrement des séances des commissions, conseils et autres instances collégiales d'expertise consultés dans le cadre de procédures de décision administrative et la publication de l'ordre du jour de ces instances, du compte-rendu des débats, du détail et des explications de votes y compris des opinions minoritaires.

En ce sens, la loi charge également l'ANSM en liaison avec la Haute Autorité de santé et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie de la mise en œuvre d'une base de données administratives et scientifiques sur les traitements ainsi que sur le bon usage des produits de santé, consultable et téléchargeables sur le site internet du ministère chargé de la santé.

### **3.3.2. Renforcement de la surveillance**

La mise en œuvre et la réalisation d'études de vigilance et d'épidémiologie (impliquant notamment les produits mentionnés à l'article L.5311-1) sont facilitées par la loi, laquelle prévoit la création d'un groupement d'intérêt public (GIP) permettant l'accès au système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie, ou l'extraction de ces données.

Par ailleurs la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a doté l'ANSM d'une nouvelle mission visant à encourager la recherche, et le cas échéant met en place en particulier par voie de conventions des études de suivi des patients et de recueil de données d'efficacité et de tolérance.

### **3.3.3. Encadrement de la publicité**

La loi introduit pour la première fois dans le CSP des dispositions spécifiques pour encadrer la publicité en faveur des DM et DMDIV (à l'exception des préservatifs), lesquelles ont été précisées par deux décrets d'application du 9 mai 2012. Elle prévoit notamment que ne peuvent faire l'objet d'une publicité auprès du public les DM pris en charge ou financés par les régimes obligatoires d'assurance maladie, à l'exception de ceux présentant un faible risque pour la santé humaine dont la liste est fixée par arrêté. Elle prévoit aussi que la publicité pour certains DM présentant un risque important pour la santé humaine et dont la liste est fixée par arrêté est soumise à autorisation préalable de l'ANSM. S'agissant des DMDIV, c'est la publicité en faveur de ceux dont la défaillance

est susceptible de causer un risque grave pour la santé et dont la liste est fixée par arrêté qui est soumise à une telle autorisation préalable.

### **3.3.4. Contrôle des spécifications techniques applicables à certains DM**

La loi prévoit également de mettre en place un dispositif permettant de s'assurer de la conformité par l'ANSM, ou tout organisme compétent désigné par elle, des DM inscrits sur la liste des prestations et produits remboursables (LPPR) sous description générique, aux spécifications techniques minimales ; le non respect de ces dernières pourra être assorti d'une pénalité financière fixée par le comité économique des produits de santé (CEPS). Enfin, elle permet ainsi de renforcer le contrôle par l'assurance maladie de la conformité aux règles de facturation et de tarification.

### **3.3.5. Dispositions relatives à la prise en charge des DM**

La loi prévoit désormais une évaluation par la HAS des DM relevant d'un financement des groupes homogènes de séjours (GHS). L'objectif de cette évaluation est de valider leur intérêt thérapeutique et leur efficience par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles mais également d'identifier un éventuel besoin d'études complémentaires. Enfin, l'absence de réalisation de ces études est sanctionnée par une pénalité financière fixée par le CEPS.

## **4. Avantages et limites de la législation actuelle**

Parmi les points forts principaux, il faut tout d'abord rappeler que l'approche réglementaire choisie a permis en quelques années de réglementer globalement un secteur extrêmement vaste et hétérogène, qui n'avait été réglementé que dans peu de pays, même si cela avait été le cas en France très partiellement avec l'homologation de certains DM et l'enregistrement des réactifs de biologie médicale.

Il faut aussi insister sur le fait que cette législation repose sur des principes convergents au plan international, c'est-à-dire en cohérence avec le modèle global décrit dans le cadre du GHTF.

Par ailleurs, le principe de totale libre circulation des DM a rendu possible leur réglementation rapidement par le choix d'une approche qui ne mobilisait pas directement des ressources importantes pour les autorités compétentes. Malgré ce contexte, la France a décidé de se doter dès la création de l'Afssaps en 1998 d'une direction spécifique en charge de l'évaluation des DM. L'AC française a pu ainsi développer des travaux dont l'impact européen a été rappelé précédemment (cf. page 22).

Enfin, il est unanimement reconnu que le système réglementaire s'est avéré très favorable à l'innovation.

Par contre, le système souffre d'un manque global de transparence et d'un cloisonnement entre les acteurs que sont, autour du fabricant, l'ON et l'AC qui sont en règle générale dans des pays différents. Ceci génère des freins considérables à la gestion des dossiers puisque les informations sur les opérateurs et les produits sont dispersées et accessibles seulement à la demande. Si le manque de transparence est un handicap pour l'efficience de la surveillance du marché, il en est un aussi pour la confiance dans le marquage CE des utilisateurs et des patients. En effet, les DM ne sont pas accompagnés d'un résumé officiel de leurs caractéristiques et des évaluations notamment cliniques effectuées.

Si le système a eu le mérite de pouvoir se déployer sur ce marché très vaste et hétérogène, c'est au prix de textes de rédaction très générale qui nécessitent beaucoup d'interprétations. Couplée à une totale déconcentration des procédures d'évaluation, cette législation générale, souvent qualifiée de « soft law », pose de grands problèmes de lisibilité et d'harmonisation des interprétations par les très nombreux ON (environ 80). Il serait nécessaire de compléter les règlements généraux par des textes d'applications ou des guides dédiés à des domaines particuliers (logiciels, implants,...).

Mais pour cela, le secteur devrait être doté d'une réelle gouvernance par les AC avec la Commission européenne, non seulement réglementaire mais aussi technique et scientifique, en interaction plus directe avec les opérateurs de la certification que sont les ON. Ceci sous-entend cependant que certains pays consacrent à l'avenir plus de ressources à la régulation de ce secteur important pour la santé publique, comme l'a fait la France lors de la création de l'Afssaps.

Enfin, si la législation actuelle est favorable à l'innovation, notamment grâce à son caractère adaptable, elle n'est pas adaptée à la nécessaire surveillance de ces nouveaux DM par les AC en charge de la sécurité sanitaire au plan national. Les AC ne découvrent aujourd'hui le plus souvent les innovations qu'a posteriori. C'est pour cela que l'Afssaps avait mis en place une démarche spécifique de veille et d'accompagnement de l'innovation afin d'anticiper la gestion de nouveaux risques potentiels, comme par exemple dans le domaine des nanotechnologies.

## **5. La réglementation européenne dans le contexte international**

Une comparaison est souvent tentée avec la réglementation américaine appliquée par la FDA. Ceci donne lieu de part et d'autre de l'Atlantique à des prises de positions qu'il convient de nuancer.

La FDA recourt à deux types de procédures très différentes. La procédure dite « 510k » correspond à une mise sur le marché par déclaration d'équivalence à un dispositif déjà sur le marché de même usage. Cette procédure est difficile à contrôler et elle est actuellement critiquée et en cours de révision. Elle ne présente pas d'avantage par rapport aux procédures européennes de marquage CE.

L'autre procédure américaine dite « PMA » (premarket approval) s'adresse aux dispositifs de plus haut risque et aux nouveaux dispositifs. Elle présente un avantage car il y a interaction entre la FDA et le fabricant sur le plan de développement clinique nécessaire avant la mise sur le marché. Il est cependant débattu la conséquence en termes de délai d'accès au marché pour des dispositifs innovants.

On voit donc une convergence évidente de problématique non encore entièrement résolue pour l'évaluation des DM au plan international. Cette convergence a fait l'objet d'importants travaux depuis de nombreuses années dans le cadre du GHTF qui a réuni les USA, le Canada, l'Europe, le Japon et l'Australie (nation la plus proche de l'Europe au plan réglementaire). De nombreux documents de consensus ([www.ghtf.org](http://www.ghtf.org)) ont fixé les principes communs aux différents systèmes réglementaires et servent de modèle global pour des pays tiers qui veulent développer une réglementation nationale. Il est donc possible de conclure que les fondamentaux réglementaires sont globalement partagés au niveau international. C'est plus la gouvernance de la mise en œuvre de ces principes qui est en débat en Europe aujourd'hui.



Un nouveau forum international, dirigé uniquement par les régulateurs, l'IMDRF (international medical devices regulators forum, [www.imdrf.org](http://www.imdrf.org)) a pris le relais du GHTF (dont le comité directeur était paritaire avec les représentants de l'industrie) qui clôturera ses travaux à l'automne. Ce nouveau forum s'ouvre à de nouveaux pays comme le Brésil, la Chine (comme observateur à ce stade), et sollicite déjà la Russie et l'Inde. L'ANSM, comme l'AFSSAPS par le passé à deux reprises dans le GHTF, participe, aux côtés de la Commission européenne, de l'Allemagne et de la Pologne, à la délégation européenne au comité directeur. L'Europe aura la charge de la présidence de l'IMDRF à partir de janvier 2013.

## **6. Perspectives d'évolution de la législation communautaire**

### **6.1 Révision de la législation européenne**

Un projet de révision complète de la législation européenne est en cours d'élaboration par la Commission européenne.

Il s'agit d'apporter des renforcements significatifs des exigences et des contrôles par de nouveaux règlements, applicables sans transposition, qui se substitueront aux trois directives historiques couvrant à la fois les DM mais aussi les DMDIV.

Deux enquêtes publiques ont été réalisées par la commission européenne en 2008 et 2010 dont les résultats sont disponibles sur le site europa. Une proposition de texte est attendue pour septembre 2012, pour une possible application vers 2015.

Les axes majeurs d'évolution prévus par la Commission européenne concernent :

- La complexité de la réglementation : pour répondre à cette question récurrente, la Commission se propose de fusionner les directives existantes et de les remplacer par 2 règlements l'un pour les DM et DMIA, l'autre pour les DMDIV. Ce choix permettra de consolider les exigences et de les simplifier considérablement. L'absence de transposition devrait permettre d'éliminer les différences d'interprétation au niveau national.
- Les incertitudes sur la portée des directives : une clarification du champ d'application permettra de donner un statut à des produits tels que ceux utilisant des tissus humains non-viables.
- Le fonctionnement des Organismes Notifiés : de nouvelles dispositions relatives à la désignation et au suivi des Organismes Notifiés ainsi qu'une uniformisation des procédures d'évaluation sont proposées.
- L'évaluation des produits avant leur mise sur le marché : via un renforcement des exigences relatives à la démonstration de l'évidence clinique.
- La sécurité des produits après leur mise sur le marché : via des exigences pour une coordination accrue pour l'analyse des cas de vigilance et pour les activités de

surveillance du marché associée à une meilleure réactivité sur les sujets impactant la sécurité sanitaire.

- La transparence : qui pourrait être améliorée en développant un système d'enregistrement unique des produits et des opérateurs et en ouvrant plus largement les informations au public. La transparence passera aussi par la mise en place d'un système d'identification unique des dispositifs médicaux.
- L'accès à l'expertise externe : avec de nouvelles propositions relatives à la mise en place d'un réseau de laboratoires de référence et de panels d'experts.
- La gouvernance : pour améliorer la prise de décision et l'application de la réglementation européenne, la Commission est à la recherche d'un outil juridique permettant un appui des Autorités Compétentes au niveau européen (sachant que l'option d'une Agence Européenne des DM est définitivement exclue).

Ce sujet a fait également l'objet très récemment d'une résolution du Parlement européen (PJ N°5).

## **6.2 Contribution des autorités françaises au débat européen**

Les contributions des autorités françaises à la préparation de cette nouvelle législation sont nombreuses. Tout d'abord, l'agence a participé aux travaux techniques préparatoires par sa présidence de deux groupes de travail dans le cadre du MDEG (medical devices experts group) auprès de la Commission européenne (groupe consacré aux DIV, et groupe consacré aux nouvelles technologies), et par la présidence d'une « task force » dont les autorités compétentes ont décidé de se doter pour faciliter le suivi de ce processus de révision d'importance majeure pour l'avenir (groupe « recast »)

Les autorités françaises ont contribué aux enquêtes publiques réalisées par la commission européenne<sup>9</sup>. D'importants travaux ont également été menés en France dans le cadre des assises des médicaments<sup>10</sup> (groupe 6 consacré aux DM), et dans les suites du dossier PIP, par le rapport rendu public sur l'état des lieux des contrôles opérés par les autorités sanitaires<sup>11</sup>.

Les principales attentes de l'Agence en tant qu'autorité compétente chargée de la régulation du marché des dispositifs médicaux sont exposées ci-dessous.

### **6.2.1. Un nécessaire renforcement des procédures de mise sur le marché des DM les plus à risque**

Comme indiqué dans un courrier du 20 février 2012 signé de six ministres européens à l'initiative du ministre français chargé de la santé, les dispositifs médicaux les plus à risque devraient faire l'objet d'un renforcement des conditions préalables à la mise sur le marché.

Ceci pourrait concerner principalement des DM de classe III, implantables ou innovants, ainsi que certains DMDIV (notamment autotests et tests génétiques).

<sup>9</sup> [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/recast\\_docs\\_2008/responses/007-r-1\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/recast_docs_2008/responses/007-r-1_en.pdf)

<sup>10</sup> [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/VOLUME\\_VIII\\_groupe\\_6-1.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/VOLUME_VIII_groupe_6-1.pdf)

<sup>11</sup> [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese\\_Rapport\\_PIP\\_def\\_01\\_02\\_12.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_Rapport_PIP_def_01_02_12.pdf)

Pour ce champ limité où la démonstration d'un rapport bénéfice / risque favorable est indispensable, il convient que les procédures de certification de conformité préalables à la mise sur le marché soient adaptées. Les autorités compétentes doivent pouvoir surveiller le processus de certification en étant informées des nouveaux dossiers déposés et en ayant une possibilité d'accès aux rapports d'évaluation des ON.

De plus, pour les DM innovants et pour certaines catégories identifiées comme nécessitant une surveillance particulière, il n'est pas acceptable que la décision soit à la libre appréciation de l'ON choisi par le fabricant. L'ON devrait donc recueillir un avis favorable d'un comité européen sur la base de son rapport d'évaluation. L'avis concernerait ainsi la constatation du rapport bénéfice / risque favorable établi par l'ON, la cohérence des indications d'utilisation avec les données cliniques disponibles et le plan de surveillance post-commercialisation prévu.

Cet avis pourrait aussi contenir une demande de réexamen ultérieur pour vérifier les données de suivi recensées par le fabricant pendant les premières années de commercialisation. Pour des DM innovants, l'ON ne pourrait alors délivrer qu'un certificat provisoire pour une durée limitée.

Le rapport d'évaluation présenté par l'ON devrait également être accompagné des résumé des caractéristique du dispositif destiné à être rendu public comme c'est le cas aux USA sur le site internet de la FDA.

Le comité européen serait ainsi en situation, au vu des dossiers présentés, de publier des guides d'évaluation à prendre en compte par les fabricants et les ON pour certaines catégories de produit. Il pourrait également réaliser des avis scientifiques à la demande des fabricants et des ON en amont des procédures de certification.

### **6.2.2. Renforcement des exigences et des contrôles des organismes notifiés**

Il semble tout d'abord primordial de renforcer les critères généraux d'habilitation des ON, en les rendant plus exigeants, et en introduisant une obligation de formation continue, nécessaire au regard de l'évolution des techniques et matériaux utilisés dans la fabrication des dispositifs médicaux.

Ces critères d'habilitation seront aussi rendus plus exigeants en fonction du type de dispositif médical à certifier. Dans tous les cas, le recours à l'expertise externe par ces organismes devra être encadré dans ses modalités, en particulier en ce qui concerne la gestion des liens d'intérêts.

De plus, la désignation des organismes notifiés devra se faire par une évaluation conjointe par des experts nationaux et européens, et non plus par les seules autorités compétentes nationales.

Etant donné le renforcement des critères et de la procédure de désignation des organismes notifiés, une réévaluation de l'habilitation des organismes notifiés, sur la base des nouveaux critères fixés, apparaît nécessaire à court terme suite à l'adoption du règlement.

Une autre question qui doit être débattue porte sur la durée de l'habilitation de ces organismes : une procédure de renouvellement explicite de l'habilitation devra ainsi être introduite. En outre, les modalités de suspension d'habilitation devront prévoir notamment la suspension partielle pour certaines catégories de dispositifs ou certaines procédures de certification.

Les pouvoirs des organismes notifiés à l'égard des responsables de la mise sur le marché des dispositifs médicaux les plus à risque, dans le cadre de l'évaluation de la conformité des dispositifs

médicaux aux exigences essentielles, devront être renforcés, notamment par une pratique réelle des audits inopinés. A ce titre, la fréquence d'audit des fabricants par les organismes notifiés doit être prévue au niveau communautaire, *a minima* un contrôle annuel. Le cahier des charges des prestations de certification devra être harmonisé au moins dans ses principes généraux pour limiter une concurrence préjudiciable à la qualité et à la sécurité des produits. La mise en œuvre lorsque cela est possible de contrôles de qualité sur les produits par des laboratoires indépendants devra être prévue.

Par ailleurs, il apparaît nécessaire de renforcer la transparence du fonctionnement des organismes notifiés, en rendant notamment obligatoire la publication de leurs rapports annuels d'activités.

En outre, il serait indispensable de rendre indépendants les organismes notifiés vis-à-vis des responsables de la mise sur le marché. Pour ce faire, une modification du financement des organismes notifiés pourrait être recherchée afin de s'assurer de leur complète indépendance vis-à-vis de leurs donneurs d'ordres.

Enfin, les organismes notifiés devront être destinataires des données de vigilance notifiées par les industriels et les autorités compétentes, ainsi que des rapports d'inspection des autorités compétentes internationales. Ils devront informer les autorités compétentes européennes des suites données aux rapports d'inspection reçus, tenir à disposition des autorités compétentes leurs rapports d'audit, et saisir leur autorité nationale en cas de non-conformité majeure observée et pas seulement en cas de suspension du certificat, en indiquant de plus les mesures correctives mises en place.

### **6.2.3. Renforcement des exigences essentielles relatives aux dispositifs médicaux (DM)**

La directive 93/42/CEE modifiée prévoit que le rapport bénéfice/risque du dispositif médical soit acceptable. Il convient de modifier cette appréciation du rapport bénéfice/risque afin qu'il ne soit plus acceptable mais clairement favorable au patient.

Plus particulièrement pour les DM les plus à risque, il convient de renforcer les exigences essentielles qui leur sont applicables, et prévoir des exigences spécifiques à certaines catégories de produits (exemples : radiogènes, implants long terme, nanomatériaux).

En outre, il s'avère nécessaire de préciser explicitement la nécessité du respect des bonnes pratiques de laboratoire<sup>12</sup> pour les essais précliniques des dispositifs médicaux.

Pour ce qui concerne les exigences spécifiques aux substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR), il est souhaitable d'étendre le principe de précaution aux substances CMR de catégorie 2 et de limiter l'utilisation de telles substances chez les populations fragiles, à titre d'exemples les enfants ou encore les femmes enceintes.

L'obligation d'essais cliniques pour les dispositifs implantables ou de classe III, déjà prévue par l'annexe X révisée en 2007, est à reformuler pour éviter toute interprétation et limiter donc le recours à l'équivalence. Ainsi, l'industriel devra soumettre des données cliniques robustes au travers de la réalisation de véritables essais cliniques, permettant d'apprécier le bénéfice/risque du

---

<sup>12</sup> Directive [2004/10/CE](#) du Parlement européen et du Conseil, du 11 février 2004, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques

dispositif médical implantable, au travers d'une évaluation européenne indépendante de l'ON et transparente de ces données. Cette disposition pourra être accompagnée par la création d'un répertoire public des essais cliniques.

Une obligation pour les fabricants de désigner une personne qualifiée responsable semble indispensable.

Il faudrait également différencier le marquage CE des DM des autres produits mis sur le marché européen (par exemple, les produits électriques...), créer un marquage CE spécifique permettant aux utilisateurs d'identifier plus facilement le produit de santé.

Enfin, l'information des patients et des professionnels de santé en matière de dispositif médical doit être développée.

La loi française relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé prévoit des dispositions relatives à la définition et l'encadrement de la publicité des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. La publication d'un résumé officiel des caractéristiques du dispositif (RCD) intégré est dans ce cadre indispensable au dossier réglementaire.

Ce RCD sera à la disposition tant des professionnels de santé que du public. Il comprendra la destination médicale, les contre-indications, le cas échéant, les modalités d'utilisation, les précautions particulières d'emploi, la synthèse des données cliniques disponibles lors de la mise sur le marché ainsi que les effets indésirables connus du dispositif.

Par ailleurs, afin de faciliter la traçabilité sanitaire des dispositifs médicaux et d'assurer un meilleur suivi dès la mise sur le marché, la mise en œuvre d'un identifiant unique au niveau européen doit être prévue pour les dispositifs médicaux, en commençant par les plus sensibles.

Dans le cadre de la traçabilité de ces dispositifs, un document spécifique concernant l'identification du dispositif médical et fournissant toute information utile, devrait également accompagner le dispositif implantable pour pouvoir être remis au patient.

#### **6.2.4. Développement de la vigilance européenne**

Afin de favoriser une meilleure circulation des signalements de vigilance et ainsi de permettre à chaque État membre de prendre les mesures appropriées, trois propositions peuvent être faites :

- mettre en place une procédure de traitement des signalements entre autorités nationales compétentes suite à un signal émanant d'un État membre ou d'un fabricant.
- ajouter l'obligation pour le fabricant d'informer directement et immédiatement les autorités nationales compétentes d'événements indésirables graves liés à ses produits et des motifs de retrait du marché de ses produits dans d'autres pays.
- généraliser dans tous les pays de l'Union européenne l'obligation pour les professionnels de santé de signaler des effets indésirables aux autorités compétentes nationales afin de favoriser la remontée d'informations et le traitement du signal et ouvrir la possibilité de notification aux patients.

Par ailleurs, un bilan annuel détaillé de vigilance concernant certains dispositifs médicaux (préalablement identifiés et à fort risque), à destination des autorités compétentes, devra pouvoir être demandé aux fabricants

### **6.2.5. Création d'un comité ad hoc pour améliorer les échanges entre autorités compétentes**

La gouvernance du secteur est un enjeu majeur pour l'efficacité de la coopération entre les AC et avec la commission européenne. La mise en place d'une structure de coordination permanente des autorités compétentes doit être envisagée, afin :

- d'exercer le contrôle *a priori* de la conformité des dispositifs médicaux les plus à risque mais également ceux considérés comme les plus innovants ;
- de participer aux procédures de désignation et de surveillance des organismes notifiés désignés par les autorités nationales ;
- de partager un ensemble d'informations entre autorités compétentes relatives à la surveillance du marché des dispositifs médicaux en coordonnant les programmes nationaux dans le cadre d'une stratégie européenne commune de revue de dossiers, d'inspections et de contrôles ;
- de contribuer à la détermination du statut des produits frontières.

Ce comité permettra ainsi de mutualiser les expertises dans des domaines spécialisés comme les dispositifs innovants utilisés en ingénierie tissulaire ou utilisant des nanomatériaux.

L'amélioration de la coopération administrative entre autorités compétentes est indispensable. Cette dernière devra notamment reposer sur des méthodes de travail harmonisées au niveau communautaire, à la fois entre organismes notifiés et entre autorités compétentes et organismes notifiés.

Par ailleurs, la banque de données européennes EUDAMED prévoit déjà, pour les autorités compétentes, l'accès aux données relatives aux responsables de la mise sur le marché, aux dispositifs, aux certificats ainsi qu'aux données de matériovigilance et aux investigations cliniques. Il est souhaitable d'élargir cet accès aux organismes notifiés, pour certaines informations de la base, afin de leur fournir des informations supplémentaires dans l'exercice de leur activité. A terme, un accès au public pourra être envisagé pour certaines informations.

### **6.3. Propositions de mesures transitoires de renforcement de la sécurité des dispositifs médicaux au niveau européen.**

Dans l'attente de l'adoption et de la mise en application de nouveaux règlements européens à l'horizon 2015, la Commission européenne a sollicité les Etats membres pour la mise en œuvre d'un plan d'action<sup>13</sup>.

Les premières actions européennes concernent les ON. Les autorités compétentes devront avoir procédé à une nouvelle vérification du respect des critères de désignation en vigueur (PJ N°4) avant la fin septembre 2012. La commission européenne a également élaboré un projet de mesure

---

<sup>13</sup> <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2012-0262+0+DOC+XML+V0//FR>

pour préciser ces critères de façon plus détaillées. Ce texte pourrait être adopté avant la fin de cette année.

## **7. Lancement par l'ANSM d'un plan d'action de surveillance renforcée de certain DM**

Dans les suites du dossier PIP, les ministres chargés de la santé ont également appelé à des mesures relatives à la surveillance du marché et à la vigilance en France.

L'ANSM a engagé une démarche pour construire un plan d'action spécifique de surveillance renforcée intégrant les trois approches d'évaluation, inspection et contrôle en laboratoire.

Parmi les dispositifs médicaux de classe III correspondant au risque le plus élevé, le champ a d'emblée été restreint au domaine des dispositifs médicaux implantables à long terme. En effet, il est nécessaire de pouvoir déployer un programme d'action homogène sur les catégories de DM sélectionnées. Il s'agit des dispositifs les plus difficiles à surveiller du fait des risques liés à la fois à l'exposition des patients à long terme et aux conséquences pour la santé en cas de nécessité de ré-intervention.

### **7.1. Les premiers DM qui feront l'objet de ce plan d'action**

Une recherche de critères de sélection des catégories à surveiller prioritairement a été menée en liaison avec la HAS. Deux approches ont été retenues selon la population cible de personnes exposées au DM :

- DM à population cible exposée de grande ampleur :
  - soit sans bénéfice thérapeutique direct apporté par le dispositif médical,
  - soit en raison d'un risque élevé pour le patient en cas de ré-intervention suite à une défaillance du dispositif médical.
- DM à population cible limitée :
  - mais dont le pronostic vital peut être engagé,
  - et traitée à l'aide d'un dispositif médical récent, pour lequel on manque de recul (nouvelle indication thérapeutique ou saut technologique).

A partir de ces critères, en tenant compte des données dont dispose déjà l'agence, et après discussion avec la HAS qui peut contribuer par ses travaux existants ou dans les suites à donner au plan d'action, il a été retenu dans un premier temps 5 catégories de dispositifs médicaux implantables de classe III :

- les implants mammaires pré-remplis de gel de silicone,
- les prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal,
- les prothèses totales de genou,
- les sondes de défibrillation cardiaque,
- les valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et trans-apicale.

Des actions sont déjà engagées sur les deux premiers groupes cités, et l'ensemble se déroulera progressivement sur 2012 et 2013. Ces choix seront discutés au niveau européen dans le cadre du

suivi des mesures transitoires lancées par le commissaire européen, à la recherche de coordination, synergie voire de partage des activités entre AC.

## **7.2. Un plan d'action intégré entre évaluation, inspection et contrôle**

L'objectif est de mettre en place un processus proactif de surveillance du rapport bénéfice/risque sur la base de l'évaluation des données cliniques et de vigilance, de l'inspection des fabricants et du contrôle en laboratoire de certains DM.

La surveillance du bénéfice/risque est réalisée à partir de l'analyse scientifique des données cliniques issues de la littérature, des données des fabricants et des données de vigilance.

### **7.2.1. Evaluation des données cliniques et des données de vigilance**

En dehors de l'examen de la littérature, des données disponibles à la HAS et des éventuelles données disponibles dans des registres à travers le monde, l'agence interroge les fabricants afin de recueillir selon la catégorie de DM concernée certaines données pré-cliniques identifiées comme sensibles, et surtout systématiquement l'ensemble des données cliniques et de vigilance dont ils disposent.

Ces données cliniques peuvent être issues d'essais cliniques, pré- ou post-CE, et d'études observationnelles post-commercialisation, en France en Europe et dans le monde. Il est également demandé précisément les données déposées à la FDA lorsque les DM sont présents sur le marché américain.

Pour les données de vigilance, l'agence interroge ses homologues européens quant aux données dont ils disposent également (il n'existe en effet pas à ce jour de base de données européennes des incidents). Le fabricant doit fournir un rapport de synthèse périodique analysant ses données de vigilance. Il devra également fournir l'ensemble des mesures éventuelles dont il a été l'objet dans d'autres pays en application de la loi de décembre 2011.

En complément de l'approche traditionnelle de la vigilance, il sera fait appel en liaison avec les sociétés savantes à des groupes d'échanges avec des professionnels référents. Ceci pourrait faciliter l'identification de questionnements particuliers sur certains DM, et conduire à la réalisation d'enquêtes spécifiques auprès de centres volontaires.

Enfin, le fabricant devra publier un résumé des caractéristiques de ses DM sur le modèle existant aux USA.

### **7.2.2. Inspection et contrôle**

Des enquêtes de terrain sont réalisées en allant inspecter les fabricants. Une phase d'enquête exploratoire pourra être nécessaire avant des inspections plus systématiques, dont une partie sera conduite de manière inopinée.

Pour préparer ce programme d'inspection, il est demandé aux fabricants de fournir :

- le dernier rapport d'audit de l'ON.



- des informations relatives à leurs sites de fabrication et aux inspections dont ils ont pu être l'objet récemment. Il est demandé de fournir alors les rapports correspondants, qui pourront aussi être demandés si nécessaires aux autorités compétentes correspondantes avec lesquelles l'agence a un accord de confidentialité.

Une première estimation du nombre de fabricants concernés est la suivante :

- 11 pour les implants mammaires pré-remplis de gel de silicone
- 6 pour les prothèses de hanche à couple métal-métal
- 24 pour les prothèses totales de genou
- 6 pour les sondes de défibrillation cardiaque
- 5 pour les valves cardiaques (pour les nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et trans-apicale,

Le plan d'inspection sera donc construit spécifiquement pour chaque catégorie de DM et comprendra des inspections non annoncées. Ces actions sont en cours pour les implants mammaires, et vont débuter prochainement en phase exploratoire sur les prothèses de genou.

Enfin, selon le type de DM et en fonction des référentiels normatifs disponibles au plan européen ou chez le fabricant, certains tests sélectionnés par rapport à une problématique de sécurité particulière seront réalisés sur des prélèvements effectués lors des inspections.

### **7.2.3. Actions complémentaires**

Les résultats de ces travaux seront partagés au sein du groupe de travail européen COEN consacré à la surveillance du marché. Ils feront l'objet de la publication de synthèses, et seront examinés avec la HAS.

D'éventuelles demandes aux fabricants d'études complémentaires pourront alors être faites. Des mesures correctives seront mises en œuvre suite aux inspections et aux contrôles selon les procédures habituelles.

Enfin, certains DM pourront nécessiter une incitation forte auprès des professionnels et des établissements de santé au développement de registres pour contribuer à une surveillance plus efficace de la sécurité sanitaire.

## **7.3. Amélioration de la vigilance en France**

L'organisation, actuellement beaucoup trop cloisonnée, du système des vigilances en général, doit être rapidement refondée, sur les bases suivantes :

- un portail unique national de déclaration pour toutes les vigilances ;
- un format unique simplifié de déclaration ;
- une articulation systématique avec l'échelon régional ;
- un retour d'informations systématique au déclarant.

A ce titre, des propositions de refonte du système de vigilance français sont en cours de réflexion entre l'agence et la direction générale de la santé, afin de permettre une déclaration simple, accessible et rapide pour une efficacité maximale.

Il faut noter que la loi de décembre 2011 impose aux fabricants de DM, comme aux fabricants de médicaments, de communiquer immédiatement à l'AFSSAPS toute interdiction, restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le dispositif médical est commercialisé, ainsi que tout arrêt de commercialisation pour quelque motif que ce soit.

Par ailleurs, un bilan annuel détaillé de matériovigilance concernant certains dispositifs médicaux (préalablement identifiés et à fort risque), à destination des autorités compétentes, devra être demandé aux fabricants de certains DM. Cette démarche s'inscrit dans un contexte de remontée d'informations nécessaire au renforcement de la surveillance du marché.

L'organisation d'une collaboration entre les autorités judiciaires et l'ANSM est souhaitée dans la mesure où une meilleure information de l'agence concernant les actions en responsabilité mettant en cause un produit relevant de la compétence de celle-ci serait susceptible de constituer une alerte complémentaire à des signaux de vigilance.

Il est par ailleurs indispensable, comme évoqué précédemment dans le plan d'action, d'inciter et soutenir le développement de registres par les professionnels de santé. Ceci est indispensable pour détecter des signaux ou relativiser certains signalements.

De plus, l'agence devrait pouvoir bénéficier de données issues des bases de données hospitalières et de l'assurance maladie. Ce développement, en cours pour les études sur des médicaments, sous-entend un travail de fond à mener sur la codification et la classification des DM. Une évolution du code LPP et de la codification des actes pour suivre des nouvelles techniques utilisant des DM innovants, sans lien obligatoire avec la prise en charge, sont des préalables indispensables.

Dans cet objectif, une incitation vers les industriels à développer l'utilisation de l'identifiant unique selon les principes définis au plan international serait utile, car permettant d'intégrer les informations nécessaires à une traçabilité suffisante. La commission européenne prépare actuellement une communication sur ce sujet afin de permettre un début de mise en œuvre dans les pays qui le souhaitent selon des principes européens et internationaux harmonisés sans attendre la mise en œuvre des nouveaux règlements. Une démarche identique est en cours aux Etats-Unis.

## 8. Conclusion

Les dispositifs médicaux constituent un ensemble de produits de santé très vaste et hétérogène, à fort potentiel d'innovation, à durée de vie courte sur le marché en comparaison avec les médicaments, et dont la réglementation récente est en pleine évolution.

L'ANSM intervient dans le domaine des dispositifs médicaux au titre de la sécurité sanitaire, par ses missions de vigilance et de surveillance du marché et de l'ON français. Elle est également en charge de l'autorisation des recherches biomédicales réalisées en France sur des DM. Cependant, l'agence ne peut pas à elle seule, quels que soient ses moyens, compenser les insuffisances du système européen de certification CE qui doit donc être considérablement renforcé. Les principales propositions de l'agence peuvent être synthétisées en douze points :

- 1) Mettre le processus de certification des DM de classe III et des implants sous la surveillance des autorités compétentes, par une information sur les nouveaux dossiers déposés et un accès possible aux rapports d'évaluation des organismes notifiés.
- 2) Créer une procédure de consultation par l'organisme notifié d'un comité européen préalablement à la délivrance des certificats de conformité pour les DM innovants ou appartenant à certaines catégories nécessitant une surveillance particulière.
- 3) Rendre public un résumé de caractéristiques des DM pour la transparence de l'évaluation qui soutient leur marquage CE.
- 4) Renforcer les exigences et les contrôles appliqués aux organismes notifiés, et développer les échanges d'information de ceux-ci avec les autorités compétentes.
- 5) Expliciter dans les exigences essentielles la nécessité de démonstration d'un rapport bénéfices / risques favorable.
- 6) Encadrer plus strictement le recours à l'équivalence pour stimuler la réalisation d'essais cliniques préalablement à la mise sur le marché des DM de classe III notamment implantables.
- 7) Développer la vigilance européenne notamment par une redéfinition des incidents à notifier, la mise en commun des signalements au niveau européen.
- 8) Créer des mécanismes incitatifs à la mise en place des registres par les professionnels de santé.
- 9) Développer la traçabilité en, mettant en œuvre l'identification unique selon les principes définis au plan international (Unique Device Identification) et développer un système d'information européen intégrant la nomenclature internationale (GMDN) pour accompagner la mise en œuvre des nouveaux règlements.
- 10) Organiser la gouvernance du secteur entre les autorités compétentes et la commission européenne pour permettre des décisions communes (produits frontière, actions coordonnées de contrôle du marché, ...)
- 11) Clarifier le champ d'application de la réglementation pour les produits implantables et invasifs à finalité esthétique.
- 12) Mettre en œuvre un plan d'action de surveillance renforcée de certains DM.

L'exercice de la surveillance du rapport bénéfice/risque tout au long de la vie des produits de santé, affirmé dans la loi du 29 décembre 2011, ne prendra toute sa dimension que dans un système réglementaire rénové où les AC auront un accès facilité à l'ensemble des informations sur les produits et seront plus étroitement associées à un processus d'évaluation plus transparent.

C'est tout l'enjeu des négociations qui s'ouvriront sur la base des propositions de nouveaux règlements que la Commission européenne a prévu de déposer fin septembre 2012 devant le Conseil et le parlement européen, qui devront apporter des renforcements significatifs au système réglementaire européen relatif à la mise sur le marché des dispositifs médicaux.

Dans l'attente, et en cohérence avec la priorité accordée par la ministre des affaires sociales et de la santé à la sécurité sanitaire des dispositifs médicaux, et avec le récent rapport de la mission sénatoriale relatif aux dispositifs médicaux implantables et aux interventions à visée esthétique<sup>14</sup>, l'ANSM s'est engagée dans un programme d'action ambitieux de surveillance renforcée d'une première liste de cinq catégories d'implants. Les premiers résultats pourront certainement contribuer à éclairer le débat européen.

---

<sup>14</sup> <http://www.senat.fr/rap/r11-653-1/r11-653-11.pdf>

## Liste des pièces jointes

---

|                                                 |         |
|-------------------------------------------------|---------|
| PJ 1 – Annexe IX de la directive 93/42/CE ..... | page 42 |
| PJ 2 – Annexe I de la directive 93/42/CE.....   | page 47 |
| PJ 3 – Annexe X de la directive 93/42/CE .....  | page 48 |
| PJ 4 – Annexe XI de la directive 93/42/CE ..... | Page 50 |
| PJ 5 – Extrait du Rapport annuel 2011 .....     | page 52 |
| PJ 6 – Lettre de Monsieur Dalli .....           | page 73 |

ANNEXE IX

**CRITÈRES UTILISÉS POUR LA CLASSIFICATION**

**I. DÉFINITIONS**

**1. Définitions pour les règles de classification**

**1.1. Durée**

Temporaire

Normalement destiné à être utilisé en continu pendant moins de soixante minutes.

Court terme

Normalement destiné à être utilisé en continu pendant trente jours au maximum.

Long terme

Normalement destiné à être utilisé en continu pendant plus de trente jours.

**1.2. Dispositifs invasifs**

Dispositif invasif

Dispositif qui pénètre partiellement ou entièrement à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps soit à travers la surface du corps.

Orifice du corps Toute ouverture naturelle du corps, ainsi que la surface externe du globe oculaire, ou toute ouverture artificielle permanente, par exemple une stomie.

Dispositif invasif de type chirurgical

Dispositif invasif qui pénètre à l'intérieur du corps à travers la surface du corps, à l'aide ou dans le cadre d'un acte chirurgical.

Aux fins de la présente directive, les dispositifs, autres que ceux visés au premier alinéa, opérant une pénétration par une voie autre qu'un orifice existant du corps, sont considérés comme des dispositifs invasifs de type chirurgical.

Dispositif implantable

Tout dispositif destiné:

— à être implanté en totalité dans le corps humain

ou

— à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'oeil, grâce à une intervention chirurgicale et à demeurer en place après l'intervention.

Est également considéré comme dispositif implantable tout dispositif destiné à être introduit partiellement dans le corps humain par une intervention chirurgicale et qui est destiné à demeurer en place après l'intervention pendant une période d'au moins trente jours.

**1.3. Instrument chirurgical réutilisable**

Instrument destiné à accomplir, sans être raccordé à un dispositif médical actif, un acte chirurgical tel que couper, forer, scier, gratter, racler, serrer, rétracter ou attacher, et pouvant être réutilisé après avoir été soumis aux procédures appropriées.

**1.4. Dispositif médical actif**

Tout dispositif médical dépendant pour son fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle générée directement par le corps humain ou par la pesanteur et agissant par conversion de cette énergie. Les dispositifs médicaux destinés à transmettre de l'énergie, des substances ou d'autres éléments, sans modification significative, entre un dispositif médical actif et le patient ne sont pas considérés comme des dispositifs médicaux actifs.

► **M5** Tout logiciel autonome est considéré comme un dispositif médical actif. ◀

**1.5. Dispositif actif thérapeutique**

Tout dispositif médical actif, utilisé soit seul soit en combinaison avec d'autres dispositifs médicaux, pour soutenir, modifier, remplacer ou restaurer des fonctions ou des structures biologiques en vue de traiter ou de soulager une maladie, une blessure ou un handicap.

**1.6. Dispositif actif destiné au diagnostic**

Tout dispositif médical actif, utilisé soit seul soit en combinaison avec d'autres dispositifs médicaux, pour fournir des informations en vue de détecter, diagnostiquer, contrôler ou traiter des états physiologiques, des états de santé, des maladies ou des malformations congénitales.

**▼ M5**

**1.7. Système circulatoire central**

Aux fins de la présente directive, on entend par «système circulatoire central», les vaisseaux suivants: arteriae pulmonales, aorta ascendens, arcus aortae, aorta descendens jusqu'aux bifurcatio aortae, arteriae coronariae, arteria carotis communis, arteria carotis externa, arteria carotis interna, arteriae cerebrales, truncus brachiocephalicus, venae cordis, venae pulmonales, vena cava superior, vena cava inferior.

**▼ B**

**1.8. Système nerveux central**

Aux fins de la présente directive, on entend par «système nerveux central» l'encéphale, la moelle épinière et les méninges.

**II. RÈGLES D'APPLICATION**

**2. Règles d'application**

2.1. Les règles de classification s'appliquent en fonction de la destination des dispositifs.

2.2. Si le dispositif est destiné à être utilisé en combinaison avec un autre dispositif, les règles de classification s'appliquent séparément à chacun des dispositifs. Les accessoires sont classés en tant que tels, indépendamment des dispositifs avec lesquels ils sont utilisés.

2.3. Le logiciel informatique commandant un dispositif ou agissant sur son utilisation relève automatiquement de la même classe.

2.4. Si le dispositif n'est pas destiné à être utilisé exclusivement ou essentiellement dans une partie spécifique du corps, il doit être considéré et classé suivant l'utilisation la plus critique telle que spécifiée.

2.5. Si plusieurs règles s'appliquent au même dispositif du fait des utilisations indiquées par le fabricant, la règle qui s'applique est la plus stricte, le dispositif étant classé dans la classe la plus élevée.

**▼ M5**

2.6. Pour le calcul de la durée visée au point 1.1 de la section I, l'expression «utilisé en continu» doit être entendue au sens d'une utilisation effective ininterrompue du dispositif conformément à sa destination. Toutefois, lorsqu'un dispositif cesse d'être utilisé afin d'être remplacé immédiatement par le même dispositif ou par un dispositif identique, il convient de considérer cette nouvelle période comme une prolongation de l'utilisation continue du dispositif.

**▼ B**

**III. CLASSIFICATION**

**1. Dispositifs non invasifs**

**1.1. Règle 1**

Tous les dispositifs non invasifs font partie de la classe I, sauf si l'une des règles suivantes est d'application.

**1.2. Règle 2**

Tous les dispositifs non invasifs destinés à conduire ou à stocker du sang, des liquides ou tissus corporels, des liquides ou des gaz en vue d'une perfusion, administration ou introduction dans le corps appartiennent à la classe IIa:

— s'ils peuvent être raccordés à un dispositif médical actif de la classe IIA ou d'une classe supérieure,

— s'ils sont destinés à être utilisés pour le stockage ou la canalisation du sang ou d'autres liquides corporels ou le stockage d'organes, de parties d'organes ou tissus corporels.

Dans tous les autres cas, ils appartiennent à la classe I.

**1.3. Règle 3**

Tous les dispositifs non invasifs visant à modifier la composition biologique ou chimique du sang, d'autres liquides corporels ou d'autres liquides destinés à être perfusés dans le corps appartiennent à la classe IIb, sauf si le traitement consiste en une filtration, une centrifugation ou en échanges de gaz ou de chaleur, auquel cas ils appartiennent à la classe IIa.

**1.4. Règle 4**

Tous les dispositifs non invasifs qui entrent en contact avec de la peau lésée:

— relèvent de la classe I s'ils sont destinés à être utilisés comme barrière mécanique, pour la compression ou pour l'absorption des exsudats,

— relèvent de la classe IIb s'ils sont destinés à être utilisés principalement pour des plaies comportant une destruction du derme et ne pouvant se cicatriser que par deuxième intention,

— appartiennent à la classe IIa dans tous les autres cas, y compris les dispositifs destinés principalement à agir sur le microenvironnement des plaies.

## **2. Dispositifs invasifs**

### **2.1. Règle 5**

► **M5** Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical et qui ne sont pas destinés à être raccordés à un dispositif médical actif ou qui sont destinés à être raccordés à un dispositif médical actif de classe I: ◀

— font partie de la classe I s'ils sont destinés à un usage temporaire,

— font partie de la classe IIa s'ils sont destinés à un usage à court terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe, jusqu'au tympan ou dans une cavité nasale auxquels cas ils font partie de la classe I,

— font partie de la classe IIb s'ils sont destinés à un usage à long terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe, jusqu'au tympan ou dans une cavité nasale et ne sont pas susceptibles d'être absorbés par la muqueuse, auxquels cas ils font partie de la classe IIa.

Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, destinés à être raccordés à un dispositif médical actif de la classe IIa ou d'une classe supérieure, font partie de la classe IIa.

### **▼ M5**

### **2.2. Règle 6**

Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage temporaire font partie de la classe IIa, sauf:

— s'ils sont spécifiquement destinés à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils font partie de la classe III,

— s'il s'agit d'instruments chirurgicaux réutilisables, auquel cas ils font partie de la classe I,

— s'ils sont spécifiquement destinés à être utilisés en contact direct avec le système nerveux central, auquel cas ils font partie de la classe III,

— s'ils sont destinés à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils font partie de la classe IIb,

— s'ils sont destinés à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe IIb,

— s'ils sont destinés à administrer des médicaments par un mécanisme de libération et que le mode d'administration peut présenter des risques, auquel cas ils font partie de la classe IIb.

### **▼ B**

### **2.3. Règle 7**

Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage à court terme appartiennent à la classe IIa, sauf s'ils sont destinés:

### **▼ M5**

— spécifiquement à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils font partie de la classe III,

### **▼ B**

— spécifiquement à être utilisés en contact direct avec le système nerveux central, auquel cas ils font partie de la classe III

ou

— à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils font partie de la classe IIb

ou

— à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe III

ou

— à subir une transformation chimique dans le corps, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou à administrer des médicaments, auxquels cas ils font partie de la classe IIb.

### **2.4. Règle 8**

Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs à long terme de type chirurgical font partie de la classe IIb sauf s'ils sont destinés:

— à être placés dans les dents, auquel cas ils font partie de la classe IIa,



- à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- à subir une transformation chimique dans le corps, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou à administrer des médicaments, auxquels cas ils font partie de la classe III.

#### ▼B

### 3. Autres règles applicables aux dispositifs actifs

#### 3.1. Règle 9

Tous les dispositifs actifs thérapeutiques destinés à fournir ou échanger de l'énergie font partie de la classe IIa, sauf si leurs caractéristiques sont telles qu'ils peuvent fournir de l'énergie au corps humain ou assurer des transferts d'énergie avec celui-ci d'une manière potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature, de la densité et du site d'application de cette énergie, auquel cas ils font partie de la classe IIb.

Tous les dispositifs actifs destinés à contrôler et à surveiller les performances des dispositifs actifs thérapeutiques de la classe IIb ou destinés à agir directement sur les performances de ces dispositifs font partie de la classe IIb.

#### 3.2. Règle 10

Les dispositifs actifs destinés au diagnostic font partie de la classe IIa:

- s'ils sont destinés à fournir de l'énergie qui sera absorbée par le corps humain, à l'exception des dispositifs utilisés pour éclairer le corps du patient dans le spectre visible,
- s'ils sont destinés à visualiser la distribution de produits radiopharmaceutiques *in vivo*,
- s'ils sont destinés à permettre un diagnostic ou un contrôle direct des processus physiologiques vitaux, sauf s'ils sont spécifiquement destinés à surveiller les paramètres physiologiques vitaux, lorsque des variations de certains de ces paramètres, notamment ceux des fonctions cardiaques ou respiratoires ou de l'activité du système nerveux central, peuvent présenter un danger immédiat pour la vie du patient, auquel cas ils font partie de la classe IIb.

Les dispositifs actifs destinés à émettre des rayonnements ionisants et destinés au radiodiagnostic et à la radiologie interventionnelle thérapeutique, y compris les dispositifs qui commandent ou contrôlent ces dispositifs ou agissent directement sur leurs performances, font partie de la classe IIb.

#### Règle 11

Tous les dispositifs actifs destinés à administrer dans le corps et/ou à en soustraire des médicaments, des liquides biologiques ou d'autres substances font partie de la classe IIa, sauf si cette opération est potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature des substances administrées, de la partie du corps concernée et du mode d'administration, auquel cas ils font partie de la classe IIb.

#### 3.3. Règle 12

Tous les autres dispositifs actifs font partie de la classe I.

### 4. Règles spéciales

#### 4.1. Règle 13

Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament au sens de l'article 1er de la directive ►M5 2001/83/CE ◄ et qui est susceptible d'agir sur le corps par une action accessoire à celle des dispositifs font partie de la classe III.

#### ▼M5

Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance dérivée du sang humain font partie de la classe III.

#### ▼B

#### 4.2. Règle 14

Tous les dispositifs utilisés pour la contraception ou pour prévenir la transmission de maladies sexuellement transmissibles font partie de la classe IIb, sauf s'il s'agit de dispositifs implantables ou de dispositifs invasifs à long terme, auxquels cas ils font partie de la classe III.

#### ▼B

#### 4.3. Règle 15

Tous les dispositifs destinés spécifiquement à désinfecter, nettoyer, rincer ou, le cas échéant, hydrater des lentilles de contact font partie de la classe IIb.

Tous les dispositifs destinés spécifiquement à désinfecter les dispositifs médicaux font partie de la classe IIa ► **M5** à moins qu'ils ne soient destinés spécifiquement à désinfecter les dispositifs invasifs auquel cas ils font partie de la classe IIb ◀.

Cette règle ne s'applique pas aux produits destinés à nettoyer les dispositifs médicaux autres que les verres de contact par des moyens physiques.

#### 4.4. Règle 16

Les ► **M5** dispositifs ◀ destinés spécifiquement à enregistrer les images de radiodiagnostic font partie de la classe IIa.

#### 4.5. Règle 17

Tous les dispositifs fabriqués à partir de tissus d'origine animale ou de dérivés rendus non viables entrent dans la classe III, sauf si ces dispositifs sont destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte.

#### 5. Règle 18

Par dérogation aux autres règles, les poches à sang figurent dans la classe IIb.

## Pièce jointe n°2

---

### ANNEXE I

#### EXIGENCES ESSENTIELLES

##### I. EXIGENCES GÉNÉRALES

###### ▼ M5

1. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues, leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients ni la sécurité et la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité.

Il s'agit notamment:

— de réduire, dans toute la mesure du possible, le risque d'une erreur d'utilisation due aux caractéristiques ergonomiques du dispositif et à l'environnement dans lequel le dispositif doit être utilisé (conception pour la sécurité du patient), et

— de prendre en compte les connaissances techniques, l'expérience, l'éducation et la formation et, lorsque cela est possible, l'état de santé et la condition physique des utilisateurs auxquels les dispositifs sont destinés (conception pour les utilisateurs profanes, professionnels, handicapés ou autres).

###### ▼ B

2. Les solutions choisies par le fabricant dans la conception et la construction des dispositifs doivent se tenir aux principes d'intégration de la sécurité en tenant compte de l'état de la technique généralement reconnu.

Pour retenir les solutions les mieux appropriées, le fabricant doit appliquer les principes suivants dans l'ordre indiqué:

— éliminer ou réduire autant que possible les risques (sécurité inhérente à la conception et à la fabrication),

— le cas échéant, prendre les mesures de protection appropriées, y compris des dispositifs d'alarme au besoin, pour les risques qui ne peuvent être éliminés,

— informer les utilisateurs des risques résiduels dus à l'insuffisance des mesures de protection adoptées.

3. Les dispositifs doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant et être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à être aptes à remplir une ou plusieurs des fonctions visées à l'article 1er paragraphe 2 point a) et telles que spécifiées par le fabricant.

4. Les caractéristiques et les performances visées aux points 1, 2 et 3 ne doivent pas être altérées de façon à compromettre l'état clinique et la sécurité des patients et, le cas échéant, d'autres personnes pendant la durée de vie des dispositifs suivant les indications du fabricant lorsque ces derniers sont soumis aux contraintes pouvant survenir dans les conditions normales d'utilisation.

5. Les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de façon à ce que leurs caractéristiques et leurs performances en vue de leur utilisation prévue ne soient pas altérées au cours du stockage et du transport compte tenu des instructions et des informations fournies par le fabricant.

6. Tout effet secondaire et indésirable doit constituer un risque acceptable au regard des performances assignées.

###### ▼ M5

6 *bis*. La démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique conformément à l'annexe X.

ANNEXE X

**ÉVALUATION CLINIQUE**

**1. Dispositions générales**

**▼M5**

1.1. En règle générale, la confirmation du respect des exigences concernant les caractéristiques et performances visées aux points 1 et 3 de l'annexe I dans des conditions normales d'utilisation d'un dispositif ainsi que l'évaluation des effets indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice/risque visé au point 6 de l'annexe I doivent être fondées sur des données cliniques.

L'évaluation de ces données, ci-après dénommée «l'évaluation clinique», doit, en tenant compte, le cas échéant, des normes harmonisées pertinentes, suivre une procédure définie et fondée au plan méthodologique, basée:

1.1.1. soit sur une évaluation critique de la littérature scientifique pertinente actuellement disponible concernant la sécurité, les performances, les caractéristiques de conception et de la destination du dispositif démontrant:

— l'équivalence du dispositif avec le dispositif auquel se rapportent les données, et

— le respect des exigences essentielles concernées;

1.1.2. soit sur une évaluation critique des résultats de toutes les investigations cliniques réalisées;

1.1.3. soit sur une évaluation critique de la combinaison des données cliniques visées aux points 1.1.1 et 1.1.2.

1.1 *bis*. Dans le cas de dispositifs implantables et de dispositifs faisant partie de la classe III, les investigations cliniques doivent être réalisées, sauf si le recours aux données cliniques existantes peut être dûment justifié.

1.1 *ter*. L'évaluation clinique et ses résultats doivent figurer dans une documentation qui est incluse et/ou dûment référencée dans la documentation technique du dispositif.

1.1 *quater*. L'évaluation clinique et sa documentation doivent être mises à jour activement au moyen des données obtenues par la surveillance après commercialisation. La décision de ne pas mener un suivi clinique dans le cadre du plan de surveillance du dispositif après commercialisation doit être dûment justifiée et documentée.

1.1 *quinquies*. Lorsque la démonstration de la conformité aux exigences essentielles basée sur les données cliniques n'est pas considérée comme appropriée, une justification appropriée doit être donnée sur la base des résultats de la gestion des risques et en tenant compte des caractéristiques spécifiques de l'interaction entre le dispositif et le corps humain, des performances cliniques recherchées et des revendications du fabricant. Si la démonstration de la conformité aux exigences essentielles est fondée uniquement sur l'évaluation de la performance, les bancs d'essai et l'évaluation préclinique, la validité de cette démonstration doit être dûment étayée.

**▼B**

1.2. Toutes les données doivent demeurer confidentielles conformément à l'article 20.

**2. Investigations cliniques**

**2.1. Objectifs**

Les objectifs des investigations cliniques sont:

— de vérifier que, dans des conditions normales d'utilisation, les performances du dispositif sont conformes à celles visées à l'annexe I point 3

**▼B**

et

— de déterminer les éventuels effets secondaires indésirables dans des conditions normales d'utilisation et d'évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif.

## *2.2. Considérations éthiques*

► **M5** Les investigations cliniques sont effectuées conformément à la déclaration d'Helsinki adoptée en 1964 par la dix-huitième assemblée médicale mondiale à Helsinki, Finlande, telle que modifiée en dernier lieu par l'assemblée médicale mondiale. ◀

Il est impératif que toutes les mesures relatives à la protection de la personne humaine soient appliquées dans l'esprit de la déclaration d'Helsinki. Il doit en être ainsi pour chaque étape des investigations cliniques, depuis la première réflexion sur la nécessité et la justification de l'étude jusqu'à la publication des résultats.

## *2.3. Méthodes*

2.3.1. Les investigations cliniques sont effectuées selon un plan d'essai approprié correspondant au dernier état de la science et de la technique, défini de manière à confirmer ou à réfuter les affirmations du fabricant à propos du dispositif; ces investigations comportent un nombre d'observations suffisant pour garantir la validité scientifique des conclusions.

2.3.2. Les méthodes utilisées pour réaliser les investigations sont adaptées au dispositif examiné.

2.3.3. Les investigations cliniques sont effectuées dans des conditions similaires aux conditions normales d'utilisation du dispositif.

2.3.4. Toutes les caractéristiques pertinentes, y compris celles relatives à la sécurité, aux performances du dispositif et aux effets sur le patient sont examinées.

### ▼ **M5**

2.3.5. Tous les événements indésirables graves doivent être intégralement enregistrés et communiqués immédiatement à l'ensemble des autorités compétentes des États membres dans lesquels sont réalisées les investigations cliniques.

### ▼ **B**

2.3.6. Les investigations sont effectuées sous la responsabilité d'un médecin ou d'une autre personne autorisée à cette fin possédant les qualifications requises dans un environnement adéquat. Le médecin ou une autre personne autorisée aura accès aux données techniques et cliniques relatives au dispositif.

2.3.7. Le rapport écrit, signé par le médecin ou une autre personne autorisée responsable, contient une évaluation critique de toutes les données obtenues au cours des investigations cliniques.

ANNEXE XI

**CRITÈRES MINIMAUX DEVANT ÊTRE RÉUNIS POUR LA  
DÉSIGNATION DES ORGANISMES À NOTIFIER**

1. L'organisme notifié, son directeur et le personnel chargé d'exécuter les opérations d'évaluation et de vérification ne peuvent être ni le concepteur, ni le constructeur, ni le fournisseur, ni l'installateur, ni l'utilisateur des dispositifs qu'ils contrôlent, ni le mandataire de l'une de ces personnes. Ils ne peuvent intervenir, ni directement ni comme mandataires des parties engagées dans ces activités, dans la conception, la construction, la commercialisation ou l'entretien de ces dispositifs. Ceci n'exclut pas la possibilité d'un échange d'informations techniques entre le constructeur et l'organisme.

2. L'organisme et le personnel chargé du contrôle doivent exécuter les opérations d'évaluation et de vérification avec la plus grande intégrité professionnelle et la plus grande compétence requise dans le secteur des dispositifs médicaux et doivent être libres de toutes les pressions et incitations, notamment d'ordre financier, pouvant influencer leur jugement ou les résultats de leur contrôle, en particulier de celles émanant de personnes ou de groupements de personnes intéressés par les résultats des vérifications.

Lorsqu'un organisme notifié confie des travaux spécifiques à un sous-traitant portant sur la constatation et la vérification de faits, il doit s'assurer préalablement que les dispositions de la directive et, en particulier, de la présente annexe, soient respectées par le sous-traitant. L'organisme notifié tient à la disposition des autorités nationales les documents pertinents relatifs à l'évaluation

de la compétence du sous-traitant et aux travaux effectués par ce dernier dans le cadre de la présente directive.

3. L'organisme notifié doit pouvoir assurer l'ensemble des tâches assignées dans l'une des annexes II à VI à un tel organisme et pour lesquelles il a été notifié, que ces tâches soient effectuées par l'organisme même ou sous sa responsabilité.

Il doit notamment disposer du personnel et posséder les moyens nécessaires pour accomplir de façon adéquate les tâches techniques et administratives liées à l'exécution des évaluations et vérifications. ► **M1** Cela suppose qu'il y ait au sein de l'organisation un personnel scientifique en nombre suffisant et doté d'une expérience et de connaissances suffisantes pour évaluer, sur le plan médical, le caractère fonctionnel et les performances des dispositifs qui lui ont été notifiés par rapport aux exigences de la présente directive et notamment celles de l'annexe I.

◄ Il doit également avoir accès au matériel pour les vérifications requises.

4. Le personnel chargé des contrôles doit posséder:

- une bonne formation professionnelle portant sur l'ensemble des opérations d'évaluation et de vérification pour lesquelles l'organisme est désigné,
- une connaissance satisfaisante des prescriptions relatives aux contrôles qu'il effectue et une pratique suffisante des contrôles,
- l'aptitude requise pour rédiger les attestations, procès-verbaux et rapports qui constituent la matérialisation des contrôles effectués.

5. L'indépendance du personnel chargé du contrôle doit être garantie. La rémunération de chaque agent ne doit être fonction ni du nombre des contrôles qu'il effectue, ni des résultats de ces contrôles.

6. L'organisme doit souscrire une assurance de responsabilité civile à moins que cette responsabilité ne soit couverte par l'État sur la base du droit interne ou que les contrôles ne soient effectués directement par l'État membre.

7. Le personnel de l'organisme chargé des contrôles est lié par le secret professionnel pour tout ce qu'il apprend dans l'exercice de ses fonctions (sauf à l'égard des autorités administratives compétentes de l'État où il exerce ses activités) dans le cadre de la présente directive ou de toute disposition de droit interne lui donnant effet.

### 4) Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

#### 4.1) Introduction

#### 4.2) Faits marquants

#### 4.3) Activités 2011

##### 4.3.1) Essais cliniques

##### 4.3.2) Contrôle du marché

##### 4.3.3) Surveillance

##### 4.3.4) Contrôle en laboratoire

##### 4.3.5) Gestion administrative des établissements et inspection sur le terrain

##### 4.3.6) Travaux des commissions

---

#### 4.1) Introduction : Contrôler le marché du dispositif médical et du dispositif médical de diagnostic *in vitro*

La mise sur le marché des dispositifs médicaux (DM) et des Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) s'appuie sur un cadre réglementaire européen, régi par trois directives dites de « nouvelle approche ». Elles imposent aux fabricants de DM et de DMDIV l'apposition d'un marquage CE sur leur produit préalablement à leur commercialisation. Ce marquage matérialise la conformité du dispositif aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit. Le principe du marquage CE suppose une surveillance efficace et active du marché. Contrairement au médicament, les DM et DMDIV ne sont pas soumis à une procédure d'autorisation. Lorsque qu'un dispositif médical arrive sur le marché, il est placé sous la responsabilité du fabricant qui le commercialise.

A l'exception des dispositifs médicaux appartenant à la classe de risque la plus faible (classe I non stérile et sans fonction de mesure), la démarche suivie par un fabricant pour démontrer la conformité de ses dispositifs médicaux avant la mise sur marché est évaluée par un organisme habilité (ou notifié) choisi par le fabricant dans la liste des organismes désignés par les autorités compétentes de l'Union européenne. Cet organisme évalue la documentation technique et le système qualité du fabricant. Pour les dispositifs de classe III (catégorie correspondant au risque le plus élevé), l'examen du dossier de conception est systématique. L'évaluation du système qualité comprend un audit dans les locaux. A l'issue de cet audit et de l'évaluation du dossier de conception, l'organisme notifié délivre un certificat de conformité qui permet au fabricant de marquer CE ses dispositifs et de les mettre sur le marché européen. Les produits ensuite mis sur le marché doivent être conformes à ceux qui ont fait l'objet de l'évaluation précitée et qui ont obtenu le certificat de conformité permettant l'apposition du marquage CE. Après délivrance du certificat CE, les audits sont reconduits périodiquement par l'organisme notifié, souvent annuellement, tout au long de la mise sur le marché des produits. Une fois sur le marché, le dispositif médical est placé sous la responsabilité du fabricant qui le commercialise.

Ainsi en application de la législation européenne, c'est bien l'organisme notifié qui évalue, audite et atteste de la conformité de la procédure suivie par le fabricant pour démontrer le respect des exigences essentielles de la directive européenne. Les autorités compétentes nationales, comme l'Afssaps en France, ont un pouvoir d'intervention complémentaire, tant que de besoin et en fonction des informations susceptibles de remettre en cause la conformité d'un dispositif mis sur le



marché. Les informations proviennent alors de la surveillance du marché et des incidents de matériovigilance. Les outils dont elle dispose à ces fins sont la gestion des vigilances, le contrôle documentaire ou des produits et l'inspection.

#### ***4.1.1) Evaluation du rapport bénéfice/risque par l'Afssaps après commercialisation***

C'est donc après la mise sur le marché que l'Afssaps procède à une évaluation du rapport bénéfice/risque, soit en routine dans le cadre de la surveillance du marché, soit de façon réactive à la suite de signalements de vigilance. Elle vérifie a posteriori les conditions de mise sur le marché des DM et des DMDIV et notamment la conformité à la réglementation. Dans la chaîne du contrôle du marché qu'elle exerce, l'Afssaps intervient principalement à quatre niveaux :

- L'exercice de la surveillance du marché par les activités d'enregistrement de certains dispositifs à risque, de contrôles thématiques du marché fondés sur l'identification de risques, et de vigilance (matériovigilance et réactovigilance) fondée sur la déclaration d'incidents ou de risques d'incident,
- Le contrôle de la qualité en laboratoire quand des recherches complémentaires sont nécessaires,
- L'inspection des sites de fabrication pour vérifier la conformité des activités de mise sur le marché aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit ainsi que la conformité des produits fabriqués et de leurs conditions de fabrication au dossier technique produit à l'appui du marquage CE, la robustesse du système de vigilance ,
- Le contrôle des organismes notifiés soit directement (organisme notifié français) soit indirectement par le biais des inspections de fabricants.

Le choix des activités inspectées résulte de l'analyse de plusieurs signaux : dénonciation, signalements de vigilance, contrôle thématique présentant un enjeu particulier, non conformité détectée lors d'inspections précédentes... En complément, des campagnes thématiques de contrôle et d'inspection portant le plus souvent sur les familles de dispositifs médicaux à risque plus élevé (classes IIb et III) et ou en plein essor, sont menées. En cas de non-conformité, selon leur niveau de gravité et la qualité des engagements formulés par l'opérateur pour se remettre en conformité, l'Afssaps dispose d'un arsenal de mesures prises dans l'intérêt du patient : information de l'organisme notifié ayant délivré le marquage CE, suspension de la totalité ou d'une partie des produits, voire des activités de l'opérateur et information des clients (hôpitaux, cliniques, laboratoires privés ou publics...).

#### ***4.1.2) Recommandations sur la maintenance des dispositifs médicaux***

Un produit est mis sur le marché communautaire lors de sa première mise à disposition, à savoir lorsqu'un produit est cédé au terme de la phase de fabrication, en vue de sa distribution ou de son utilisation. Dès lors, les travaux d'entretien et de maintenance sont en principe exclus du champ d'application des directives. Toutefois, l'utilisation envisagée et l'entretien doivent être pris en compte au stade de la conception du produit. La maintenance d'un bien est définie par l'« ensemble de toutes les actions techniques, administratives et de management durant le cycle de vie du bien, destinées à le maintenir ou à le rétablir dans un état dans lequel il peut accomplir la fonction requise ». Les dispositions réglementaires relatives à la maintenance des dispositifs médicaux prévues par le Code de la santé publique concernent la phase d'exploitation, c'est-à-dire la phase après la mise sur le marché. Ce cadre réglementaire impose à l'exploitant de définir une politique de maintenance dans son établissement qui permette de garantir notamment la qualité et la sécurité des soins. La maintenance des dispositifs médicaux apporte une contribution essentielle à la sûreté de fonctionnement de ces produits.

L'exploitant d'un dispositif médical est défini dans le Code de la santé publique par « *toute personne physique ou morale assurant la responsabilité juridique de l'activité requérant l'utilisation de ce dispositif* ». Toutefois, il convient d'élargir la définition de l'exploitant également à la personne responsable de l'achat et de l'installation d'un dispositif médical en vue de sa mise à disposition pour une utilisation au sein de sa structure (entreprise, collectivité territoriale...) ou pour une utilisation à usage personnel. Régulièrement sollicitée sur des questions relatives à la maintenance des dispositifs médicaux, une mise au point sur le sujet de la maintenance des dispositifs médicaux et a diffusé une information à l'attention des exploitants, des acheteurs, des utilisateurs, des fabricants et des prestataires de maintenance. Cette mise au point diffusée en novembre 2011 aborde de nombreuses thématiques en relation avec la maintenance et notamment sur les pièces de rechange, la télémaintenance, la centralisation et l'actualisation des prestations, ...

## **4.2) Faits marquants**

### **4.2.1) Gel frauduleux dans des prothèses mammaires Poly Implants Prothèse (PIP)**

Le fabricant « Poly Implant Prothèse » (PIP) avait utilisé des gels différents de celui correspondant au dossier de marquage CE pour la fabrication de ses prothèses. Afin de poursuivre les analyses en laboratoire initiées en 2010, un certain nombre d'échantillons de matières premières et de prothèses ont été contrôlés en 2011. Ces essais complémentaires avaient pour objectif de conforter les premiers résultats qui montraient des taux élevés de silicones de faible masse molaire (polydiméthylsiloxanes cycliques D4-D5 compris entre 300 et 500 ppm) dans les matières premières utilisées pour le remplissage des prothèses et dans le gel de remplissage des prothèses. Ces comparaisons physico-chimiques des gels de silicone ont confirmé la substitution du gel Nusil du dossier CE par un gel « PIP1 » puis par un autre gel « PIP2 » de qualité non médicale. Les essais sur la prothèse entière pour estimer la quantité de silicone pouvant être libérée sur une durée de plusieurs dizaines de jours ont confirmé les modifications opérées par le fabricant au niveau de la structure de l'enveloppe avec suppression de la couche barrière qui a entraîné davantage de fuite de silicone par rapport à la moyenne.

Malgré les craintes, le comité d'experts réuni le 22 décembre par l'Institut national du Cancer (INCA) a estimé qu'il n'y a pas, à date, de données permettant de conclure à un sur-risque de cancer chez les femmes porteuses d'implants mammaires pré-remplis de gel de silicone de marque PIP, mais que le risque de rupture et le pouvoir irritant du gel sont bien établis, confirmant en cela les avis précédemment formulés par l'Afssaps. Au vu de ces avis, le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la secrétaire d'Etat chargée de la santé recommandent que les femmes porteuses d'implants, lorsqu'elles consultent leur chirurgien, se voient proposer l'explantation des prothèses, à titre préventif et sans urgence. Une information a été diffusée au mois de décembre 2011 aux professionnels de santé et aux associations concernés et par voie de presse au grand public. Par ailleurs, un bilan des cas de ruptures, régulièrement mis à jour, a été mis en ligne sur le site internet de l'Agence.

Une enquête de surveillance du marché a été réalisée en 2011 par l'Afssaps sur des prothèses commercialisées en France par une dizaine de fabricants. Les analyses des gels de remplissage de ces prothèses ont montré que la majorité des fabricants utilise un gel de silicone (origine Nusil) qui se caractérise par de faibles teneurs en silicones de faible masse molaire (D4/D5 de l'ordre de 50 ppm). Les résultats concernant la quantité de silicone pouvant être libérée sur une durée de plusieurs dizaines de jours sur ces prothèses révèlent des valeurs de fuite de silicone se quantifiant de 0,02 à 0,20 mg de silicone/g. Les prothèses des fabricants les plus représentatives du marché ont des valeurs de fuite de silicone proches de 0,10 mg de silicone/g.

#### **4.2.2) Produits injectables de comblement : exclusion de l'indication d'augmentation mammaire**

En marge de l'augmentation du marché des produits injectables pour le comblement des rides, l'indication d'augmentation de volume corporel (fesses, mollets) s'est développée d'abord dans un but de reconstruction puis dans des finalités esthétiques. Par conséquent, l'agence s'est particulièrement intéressée à leur utilisation dans l'augmentation mammaire à visée esthétique. L'Afssaps a décidé en août 2011, par mesure de précaution et malgré l'absence à ce jour de risque caractérisé, d'exclure en France l'indication d'augmentation mammaire à visée esthétique pour les produits injectables de comblement. Un seul produit était alors indiqué dans l'augmentation mammaire sur le marché français. Ce produit étant lentement résorbable et était proposé comme une alternative à la pose d'implants mammaires conventionnels. Il avait été présenté comme permettant d'augmenter le volume mammaire sans nécessiter une intervention sous anesthésie générale, avec des suites opératoires permettant une reprise rapide des activités quotidiennes.

En fait, il s'est avéré que l'utilisation de ce produit présentait plus de risque que de bénéfice. En effet, du fait du caractère résorbable de l'acide hyaluronique, la procédure impliquait des ré-interventions périodiques, pour maintenir la durée d'effet du gel injecté (de 18 mois à deux ans selon le fabricant). Les performances en termes de durée d'effet étaient en fonction de l'individu et semblaient difficilement prédictibles. La décision de l'Afssaps est motivée par les résultats préliminaires des études cliniques qui ont mis en évidence des risques de perturbation des clichés d'imagerie et de difficultés de palpation des seins lors d'examens cliniques. Or ces examens sont nécessaires au dépistage et au diagnostic du cancer du sein. Par ailleurs, ces risques, également décrits dans la littérature, sont susceptibles de se reproduire à chaque nouvelle injection. Ils ne sont rencontrés ni lors de l'utilisation de graisse autologue ni lors de l'implantation de prothèses mammaires dans l'indication augmentation mammaire. Ils sont le résultat de la présence du produit non encapsulé dans le sein et sont augmentés par une fragmentation possible de celui-ci, qui se caractérise par la formation de nodules et de coques. Du fait du caractère résorbable de l'acide hyaluronique, ces complications sont transitoires.

#### **4.2.3) Non-conformités de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) mises en évidence en 2011**

##### Automates d'hématologie

Dans le domaine des DMDIV, les inspections réalisées en 2011 ont mis en évidence des non-conformités, notamment : dans le cadre de la campagne d'inspections des opérateurs dans le domaine de l'hématologie, l'Afssaps a pris une décision de police sanitaire portant suspension de la mise sur le marché, de la distribution, de l'exportation et de l'utilisation d'automates d'hématologie. Le fabricant n'était pas à même de démontrer les performances appropriées pour l'usage médical auquel les dispositifs sont destinés. Le suivi des actions correctives mis en place par l'industriel ont permis d'abroger cette décision en septembre 2011.

##### Tests rapides d'autodiagnostic du VIH sur internet

Dans le cadre de la veille sur internet, une inspection inopinée chez un distributeur de tests rapides d'autodiagnostic du VIH sur internet a été conduite et a permis de constater l'absence de marquage CE des dispositifs et le non-respect des dispositions réglementaires relatives au diagnostic rapide de l'infection par le VIH qui ne peut s'exercer que dans conditions surveillées avec encadrement professionnel. En conséquence, un projet de décision de police sanitaire a été notifié à l'opérateur qui a alors immédiatement cessé son activité.

#### **4.2.4) Non-conformités de dispositifs médicaux mises en évidence en 2011**

##### Biberons

A la suite d'un article paru dans la presse mi-novembre 2011 relatif à un risque potentiel associé à la stérilisation à l'oxyde d'éthylène de certains biberons utilisés en établissements de santé et notamment en maternité, les inspecteurs de l'Afssaps ont inspecté les trois fabricants commercialisant ces types de biberons en France (2 fabricants en France et un en Belgique). Ces inspections ont été réalisées dans les meilleurs délais puisqu'effectuées de mi novembre à fin décembre 2011. Le champ de ces inspections a couvert dans la majorité des cas, les conditions de production, les conditions de stérilisation et de stockage (pour la désorption de l'oxyde d'éthylène) ainsi que les conditions d'analyse des résidus. Ainsi, afin de couvrir l'ensemble de ces différentes activités, 3 fabricants, 2 sous-traitants de stérilisation, 2 laboratoires d'analyse et un dépositaire ont été visités. Ces inspections ont avant tout permis de réaliser des prélèvements de biberons, tétines, téterelles et sucettes qui ont été envoyés pour analyse, par les laboratoires de l'Afssaps, des résidus d'oxyde d'éthylène sur ces types de dispositifs.

##### Produits de comblement des rides

L'année 2011 marque la fin de la campagne d'inspections des fabricants et distributeurs français de produits de comblement des rides, campagne initiée en 2009 et dont la fin était normalement prévue en 2010. Un seul fabricant se distingue de tous les autres par le non respect des exigences essentielles qu'impose le marquage CE. L'Afssaps a pris, en conséquence, une décision de police sanitaire portant retrait et suspension des produits injectables de comblement fabriqués et commercialisés par cet établissement. Cette décision, prise pour une durée d'un an, s'applique également à deux autres sociétés commercialisant ces produits sous leurs propres marques. Ce fabricant a été inspecté au début de l'année 2011, ce qui a repoussé la date de fin de cette campagne, dont la synthèse figurera sur le site internet de l'Agence dès le début de l'année 2012. Cette campagne a permis de sensibiliser les fabricants sur l'importance de la complétude de leur dossier de marquage CE. Les prélèvements effectués dans ce cadre n'ont pas révélé de non conformité.

##### Prothèses dentaires

L'année 2011 marque également la fin de la campagne d'inspections de prothésistes dentaires. Compte tenu du nombre très important de prothésistes dentaires en France, leur effectif étant de quelques milliers, le panel des établissements inspectés dans le cadre de cette campagne a été établi sur la base d'un échantillonnage s'attachant à couvrir la variabilité des établissements dans cette profession, tant en terme d'effectif que de chiffre d'affaires. L'inspection s'est étendue à l'international chez des sous-traitants de prothésistes. L'ensemble de ces professionnels appartiennent à la catégorie des fabricants de dispositifs médicaux sur mesure. Cette campagne n'a pas démontré de risques de sécurité sanitaire. Cependant, elle a permis de constater que les professionnels n'étaient pas toujours informés et conscients de leurs obligations en matière de gestion de la qualité, de traçabilité et de respect de la réglementation. Les prothésistes ont donc été sensibilisés sur la nécessité de :

- procéder à la revue de conformité des prothèses aux exigences essentielles de la Directive 93/42/CEE ;
- disposer des certificats CE à jour pour toutes les matières premières qui composent les prothèses ;
- formaliser le niveau de qualité des matières premières et des protocoles de fabrication et de contrôle à réaliser sur les prothèses, dans des contrats établis avec les sous-traitants ;
- procéder à des audits documentés de leurs sous-traitants.

La synthèse figurera sur le site internet de l'Agence dès le début de l'année 2012.

### Implants mammaires

L'année 2011 marque également la suite de la campagne initiée en 2010 sur les fabricants et les distributeurs d'implants mammaires. L'objectif de cette campagne est de vérifier :

- la conformité, aux spécifications du dossier de marquage CE (et donc aux exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux), des implants mammaires mis sur le marché ;
- la conformité et la traçabilité des opérations de production ;
- les conditions de gestion des signalements de matériovigilance chez les fabricants et les distributeurs.

Des prélèvements d'implants mammaires et de leurs gels de remplissage sont également effectués au cours de cette campagne. Elle se poursuit en 2012 sur de nouvelles perspectives, notamment chez la plupart des fabricants étrangers.

## **4.3) Activités 2011**

### **4.3.1) Essais cliniques**

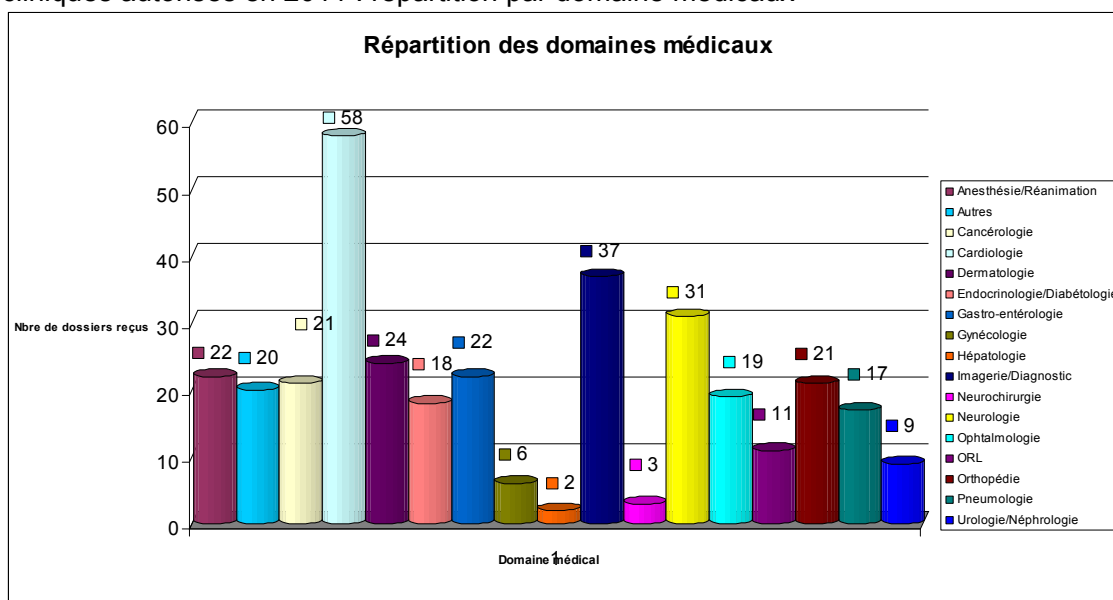
Les essais cliniques de dispositifs médicaux (DM) et de dispositifs de diagnostic in vitro (DM DIV) font l'objet d'une demande d'autorisation à l'Afssaps notamment lorsqu'ils portent sur des DM non pourvus du marquage CE, ou sur des dispositifs médicaux déjà pourvus du marquage CE et utilisés dans une nouvelle indication (différente de celle du marquage CE) ou lorsque ces essais cliniques de DM nécessitent pour les besoins de l'essai la pratique d'explorations à risque non négligeable. Au regard de l'instruction des dossiers de demandes d'autorisation de recherches biomédicales de DM et DM DIV, les essais sont dans 46 % des cas à promotion industrielle en 2011, le délai avant la décision est court puisqu'en moyenne de 18 jours pour les essais de DM de classe I et IIa et de 39 jours pour ceux de DM de classe IIb et III et les DM DIV. En 2011 toutes les demandes d'autorisation ont été délivrées, à l'exception de 12 dossiers qui ont fait l'objet d'un retrait de demande de la part du promoteur, aussi aucun dossier n'a fait l'objet d'un refus d'autorisation.

#### Essais cliniques portant sur les DM et DIV : bilan d'activité 2011

|                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Nombre total de dossiers de demandes d'autorisations d'essais cliniques                                             | 341 |
| • dont essais cliniques portant sur un médicament dont l'administration est liée à l'usage d'un dispositif médical  | 10  |
| • dont les recherches de soins courants portant sur un dispositif médical à potentiel élevé de risque pour la santé | 6   |
| Caractéristiques des demandes                                                                                       |     |
| Nombre de dossiers dont promoteur est un industriel                                                                 | 158 |
| Nombre de dossiers dont promoteur est un institutionnel                                                             | 183 |
| Nombre d'autorisations délivrées                                                                                    | 306 |
| Instruction                                                                                                         |     |
| Nombre de demandes de complément (information complémentaire ou modification du protocole)                          | 82  |
| Nombre de retraits par le promoteur                                                                                 | 12  |

|                                                                                                  |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Nombre de refus de dossiers initiaux                                                             | 0    |
| Nombre de refus de demandes d'autorisation de modifications substantielles                       | 1    |
| Nombre total de demandes d'autorisations de modifications substantielles                         | 427  |
| Délai moyen d'instruction (jours)                                                                |      |
| Dossiers initiaux à évaluer en 60 jours                                                          | 39   |
| Dossiers initiaux à évaluer en 30 jours                                                          | 18   |
| Dossiers de demandes de modifications substantielles                                             | 10   |
| Nombre d'effets indésirables graves ou évènements graves susceptibles d'être liés à la procédure | 9488 |

#### Essais cliniques autorisés en 2011 : répartition par domaine médicaux



#### Nombre de demandes initiales et nombre d'autorisations

|                                                                         | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|-------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Nombre total de dossiers de demandes d'autorisations d'essais cliniques | 214  | 301  | 289  | 351  | 341  |

**Nombre d'autorisations d'essais cliniques en 2011 : 329**

### Inspection des essais cliniques

Une inspection des essais cliniques est menée afin de contrôler les activités d'un essai ou de plusieurs essais dans le cas d'un système, quel que soit le site inspecté chez le promoteur ou sur les lieux de recherche. Les intervenants des essais inspectés en 2011 qui présentaient des insuffisances majeures ont été appelés à se mettre en conformité afin d'apporter les garanties nécessaires pour la poursuite des essais cliniques, la conformité de leur système dans l'intérêt de la protection des personnes et la qualité des données des essais.

## **4.3.2) Contrôle du marché**

### **4.3.2.1) Enregistrement réglementaire**

#### **354 questions réglementaires dont 42 enquêtes européennes**

Enregistrement réglementaire : nombre de DM enregistrés + domaines

Nombre d'enregistrements DM classe I : 1307

Nombre d'enregistrement de DM sur mesure : 151

Nombre d'enregistrements DMDIV : 844

Nombre de communications DM de classe IIa, IIb, III et DMIA : 4341

#### **4.3.2.2) Campagnes de contrôle : Nombre de campagne en cours et lancées en 2011 par domaine**

Le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale est une évaluation externe de la qualité des examens exécutés par chacun des 4500 laboratoires de biologie médicale existant début 2011. Ce contrôle de qualité permet d'une part l'évaluation de la performance individuelle de chaque laboratoire et de la performance globale de réalisation d'un examen et d'autre part, la surveillance des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* en usage dans les laboratoires. L'année 2011 a été marquée par une restructuration des laboratoires de biologie médicale prévue dans les textes de loi, diminuant fortement le nombre de laboratoires. En effet, de 4500 en janvier 2011 ce nombre était de 3400 en décembre 2011 suite à un regroupement de laboratoires privés en laboratoires privés multisites.

En 2011, l'Agence a conduit 33 opérations thématiques de contrôle, portant sur plus de 80 examens, incluant celles citées ci-dessous.

### Parathormone (PTH)

La parathormone (PTH) dont le dosage est proposé chez 2 types de patients : chez toute personne nécessitant un diagnostic différentiel des anomalies du métabolisme phospho-calcique (hyperparathyroïdie primaire, bilan ostéoporose....) et chez les insuffisants rénaux chroniques (IRC) pour le suivi thérapeutique de l'hyperparathyroïdie secondaire. Une variabilité inter-technique très importante est observée lors de l'opération de contrôle, liée, en particulier, au manque d'homogénéité des calibrateurs utilisés. Il n'existe pas actuellement de standard international universellement reconnu.

### Vitamine D

La vitamine D est une pro-hormone produite par la peau à partir de 7-déhydrocholestérol, sous l'influence des rayons UVB, et apportée en faible quantité par les aliments. Ces 10 dernières années le nombre de publications scientifiques et médicales sur la vitamine D a explosé. A côté des effets connus sur le métabolisme phospho calcique et osseux, les effets de la vitamine D sur de nombreuses autres fonctions de l'organisme (neuromusculaire, système immunitaire, cardio-vasculaire, cancer...) sont de mieux en mieux documentés, provoquant une augmentation du

nombre de demandes de dosage de vitamine D. Les techniques les plus utilisées ont donné des résultats relativement homogènes sur l'échantillon enrichi en vitamine D3 et dont la concentration est proche de la limite supérieure des valeurs souhaitables

#### ADN du virus de l'hépatite B

4 échantillons de contrôle ont été adressés aux 65 laboratoires ayant déclaré réaliser cet examen. Globalement, on note un très faible nombre de valeurs aberrantes ou isolées, montrant une homogénéité dans les résultats obtenus pour un même réactif. Néanmoins, une différence significative peut être notée pour la quantification entre les 3 techniques utilisées.

#### ADN du papillomavirus

Des travaux collaboratifs entre l'Afssaps et le centre national de référence du papillomavirus ont permis d'organiser, pour la première fois, une opération de contrôle national portant sur la recherche de l'ADN du papillomavirus. Des échantillons de cultures cellulaires ont été adressés aux 76 laboratoires concernés. La recherche de l'ADN du papillomavirus, en particulier HPV 16 et HPV18, pourrait être une alternative au frottis dans le dépistage du cancer du col de l'utérus chez la femme.

#### **4.3.2.3) Contrôle national de qualité : les chiffres 2011**

| Laboratoires participant au Contrôle national de qualité (27/12/2011) | Nombre |
|-----------------------------------------------------------------------|--------|
| Laboratoires privés ou assimilés                                      | 2375   |
| Laboratoires hospitaliers                                             | 820    |
| Laboratoires de l'EFS                                                 | 163    |
| Laboratoires des centres de lutte contre le cancer                    | 27     |
| Laboratoires des armées                                               | 13     |
| Total                                                                 | 3398   |
| Experts « empreintes génétiques »                                     | 70     |

| Domaine biologique des opérations                | Nombre d'opérations en 2011 | Paramètres contrôlés                                                   | Nombre maximum de laboratoires contrôlés par opération |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| ADN Papillomavirus                               | 1                           | ADN HPV                                                                | 76                                                     |
| ADN-VHB                                          | 1                           | ADN du VHB                                                             | 65                                                     |
| Allergie                                         | 1                           | D.Pteronyssinus (d1), Phléole (g6), Arachide (f13), Œuf (f1)           | 534                                                    |
| Bactériologie                                    | 2                           | Identification bactérienne, antibiogramme                              | 2590                                                   |
| Biochimie                                        | 1                           | Glucose, Créatinine, Cholestérol, Triglycérides, HbA1c, BNP, NT-ProBNP | 2448                                                   |
| BLOT-VIH                                         | 1                           | Blot-VIH                                                               | 161                                                    |
| Caractéristiques génétiques à des fins médicales | 1                           | Recherche de mutations CFTR, Prothrombine et F5                        | 83                                                     |



|                                                   |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |
|---------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Dépistage néo-natal                               | 2  | Phénylalanine, TSH, 17 OH progestérone, Trypsine IR                                                                                                                                                                                                                                                              | 26   |
| Dosage des médicaments                            | 1  | Digoxine, Lithium, Ac.Valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital, Amikacine, Vancomycine<br>Ciclosporine                                                                                                                                                                                                           | 1404 |
| Empreintes génétiques à des fins judiciaires      | 2  | Empreintes génétiques                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 70   |
| Gazométrie sanguine                               | 1  | pH, pO2, pCO2                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 777  |
| Hématologie                                       | 2  | TCA, RAI, Frottis sanguin, Test direct à l'antiglobuline                                                                                                                                                                                                                                                         | 2937 |
| Histocompatibilité                                | 4  | Recherche et identification d'anticorps anti-HLA, Typage HLA-A,-B,-C,-DR,-DQ,-DP, Cross-match HLA                                                                                                                                                                                                                | 41   |
| Hormone de croissance / Vitamine D / Parathormone | 1  | PTH, 25OH Vitamine D, hGH                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 927  |
| Hormones-Marqueurs tumoraux                       | 1  | PSA total, PSA libre, PSA libre/PSA total, ACE, CA15-3, AFP, CA125<br>Calcitonine                                                                                                                                                                                                                                | 2107 |
| Immunopathologie                                  | 1  | Électrophorèse des protéines, Typage dysglobulinémie                                                                                                                                                                                                                                                             | 1356 |
| Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21    | 2  | marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 : 2 <sup>ème</sup> trimestre et 1 <sup>er</sup> trimestre                                                                                                                                                                                                         | 83   |
| Parasitologie                                     | 1  | Examen parasitologique d'un frottis sanguin<br>Examen parasitologique des selles<br>Mycologie : Identification et antifongigramme levure<br>Sérologie de la toxoplasmose<br>Sérologie du paludisme                                                                                                               | 2771 |
| Plombémie                                         | 4  | Plombémie                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 51   |
| Sérologie virale                                  | 2  | Ac.anti-VIH1/2 (dépistage), Ac anti-VHC (dépistage), Ac. Anti-CMV, Ag HBs (dépistage et confirmation), Ac. Anti-HBc, Ac. Anti-HBs, Ag HBs (dépistage et confirmation)<br>Ac hétérophiles, Ac anti-VCA (IgG et IgM), Ac anti-EBNA (IgG), Ac. Anti-EA (IgG et IgM), Acanti-EBV (IgG et IgM), Ac. Anti-VCA/EA (IgG) | 2027 |
| Typage lymphocytaire                              | 1  | Typage lymphocytaire                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 172  |
| Total                                             | 33 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |

### 4.3.3) Surveillance

#### 4.3.3.1) Matériorivigilance

##### Qui a déclaré en 2011

| Type de déclarant                      | %      | Nombre de signalements |
|----------------------------------------|--------|------------------------|
| Etablissement de santé                 | 57.94% | 6638                   |
| Fabricant                              | 29.02% | 3325                   |
| Assoc. distribuant des DM à domicile   | 1.76%  | 202                    |
| Autorité compétente étrangère          | 2.63%  | 301                    |
| Professionnel de santé non hospitalier | 4.52%  | 518                    |
| Non connu                              | 0.42%  | 48                     |
| Autres institutionnels français        | 1.131% | 130                    |
| Particulier                            | 0.41%  | 47                     |
| Association de patients                | 1.92%  | 220                    |
| Autre                                  | 0.03%  | 4                      |
| Autorité compétente de France          | 0.20%  | 23                     |
| Total                                  | 100%   | 11456                  |

##### Répartition du nombre de signalements reçus en 2010 et 2011 par type de dispositif médical

| Type de DM                        | Répartition du nombre de signalements |             |              |             |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------|--------------|-------------|
|                                   | 2010                                  | %           | 2011         | %           |
| Equipements                       | 1707                                  | 18.54%      | 1835         | 16.02%      |
| Dispositifs implantables          | 2863                                  | 31.10%      | 4712         | 41.13%      |
| Dispositifs consommables          | 4490                                  | 48.77%      | 4758         | 41.53%      |
| Non dispositif médical (dont LAP) | 146                                   | 1.59%       | 151          | 1.32%       |
| <b>TOTAL</b>                      | <b>9206</b>                           | <b>100%</b> | <b>11456</b> | <b>100%</b> |

##### Mesures adoptées par l'Afssaps en 2011 à la suite de signalements

| Libellés                                                                                                | Nombre |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Nombre d'alertes concernant des dispositifs médicaux mises sur le site de l'agence                      | 395    |
| Décisions de police sanitaire                                                                           | 0      |
| Actions correctives mises en œuvre sur les sites utilisateurs par les fabricants validées par l'Afssaps | 4      |
| Recommandations ou informations à l'attention des utilisateurs émises par l'Afssaps                     | 6      |
| Mise en œuvre d'une enquête auprès des utilisateurs                                                     | 5      |
| Action en normalisation                                                                                 | 0      |
| Notifications européennes envoyées par l'Agence                                                         | 62     |

**Enquêtes :**

- 07/02/2011 : Console de radiothérapie 4D ITC, société VARIAN,
- 21/07/2011 : Station de revue d'images Diagnost (IDI mammoworkstation de la société GE Healthcare,
- 30/08/2011 : Accélérateurs / réchauffeurs de sang Level One de la société Smiths Medical ;
- 30/08/2011 : Logiciel d'enregistrement et de contrôle des paramètres en radiothérapie MOSAIQ, société IMPAC ELEKTA
- 30/11/2011 : Systèmes de mammographie Senographe, Senographe DS et Senographe Essential, société GE Healthcare

**Mesures prises en 2011 par les fabricants à la suite de signalements**

| <b>Libellés</b>                                                                                                         | <b>Nombre</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b><i>Rappel de lots ou de produits</i></b>                                                                             | <b>168</b>    |
| Autres actions correctives prises par le fabricant :                                                                    | 947           |
| Recommandation d'utilisation ou d'exploitation faite par le fabricant à tous les établissements utilisant ce dispositif | 232           |
| Recommandation d'utilisation ou d'exploitation faite par le fabricant au déclarant                                      | 68            |
| Modification de la conception, de l'étiquetage ou de la notice -----                                                    | 236           |
| Modification de la fabrication -----                                                                                    | 82            |
| Modification du système qualité du fabricant-----                                                                       | 89            |
| Mise à niveau ou réparation du dispositif du site déclarant-----                                                        | 92            |
| Mise à niveau du parc dans tous les établissements-----                                                                 | 131           |
| Arrêt de commercialisation -----                                                                                        | 17            |

**Faits marquants**

Endocardites tardives à *M. chelonae* consécutives à la pose de valves cardiaques porcines

L'Afssaps a été informée par l'InVS de trois cas de suspicions d'endocardite à *M. chelonae* chez deux patients différents opérés pour remplacement de valves cardiaques par le même chirurgien dans deux établissements différents. L'un des patients était porteur de deux valves : une valve aortique de la société Medtronic et une valve mitrale de la société Labcor (fabricant brésilien). L'autre patient était porteur d'une valve aortique de la société Labcor. Les infections sont apparues respectivement 7 et 18 mois après l'implantation des valves. Initialement, les premiers éléments disponibles et notamment le délai de survenue laissaient penser que ces endocardites infectieuses n'étaient pas liées aux valves. En effet, les endocardites tardives, survenant au-delà du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> mois post-opératoire, sont le plus souvent dues à un autre foyer infectieux (infection dentaire, orl, digestive, ...). Deux éléments complémentaires ont ensuite orienté l'investigation vers l'hypothèse d'une contamination des valves cardiaques. D'une part, les résultats des analyses

microbiologiques réalisées par PCR ont permis d'identifier la présence de *M. chelonae* sur les trois valves. Ce germe est largement répandu dans l'environnement, notamment dans l'eau et il a déjà été identifié comme contaminant des tissus porcins. D'autre part, une étude publiée par une équipe brésilienne dans *The Journal of Infection* en mars 2010 décrit des cas d'endocardite à *M. chelonae* apparus tardivement (jusque 4 ans après l'implantation de la valve) dus à une probable contamination de la valve porcine à *M. chelonae* avant implantation.

L'Afssaps a donc décidé de réaliser des analyses microbiologiques sur plusieurs lots de valves ainsi qu'une enquête auprès des centres implantateurs de ces valves en France et auprès d'autres pays européens. Dans l'attente des résultats de ces investigations et compte-tenu du risque d'endocardite suite à la pose d'une valve contaminée, l'Afssaps a demandé aux centres implantateurs de mettre en quarantaine les valves en dépôt dans leur établissement. Les analyses microbiologiques, réalisées par les laboratoires de contrôle de l'Afssaps, par un laboratoire mandaté par le fabricant et par le fabricant lui-même sur des échantillons des lots incriminés et sur de lots de fabrication récente, n'ont mis en évidence aucune contamination bactérienne ou fongique des valves. De plus, l'enquête réalisée par l'Afssaps auprès des centres implantateurs et des autorités compétentes des autres pays européens a montré qu'aucun autre cas d'endocardite infectieuse n'a été rapporté sur ces valves à ce jour.

Au vu de l'ensemble de ces résultats, la quarantaine sur ces valves a été levée. La cause de ces endocardites n'a pas été déterminée avec certitude. Une revue des incidents déclarés en matériovigilance sur les valves cardiaques biologiques montre que, dans un certain nombre de cas, il n'a pas été possible d'identifier la cause précise des endocardites ou suspicions d'endocardites. Ces incidents sont tous survenus suite à l'implantation de valves cardiaques biologiques d'origine porcine. La faisabilité et la pertinence de la mise en place d'une étude des patients implantés avec une valve cardiaque d'origine porcine, et de la diffusion de recommandations sur la nécessité de vérifier une possible allergie au tissu porcin en cas d'endocardite atypique ou de dégénérescence précoce à l'attention des chirurgiens cardiaques est à l'étude.

## Portail radiothérapie

La vigilance en radiothérapie repose sur différents systèmes de déclaration d'événements indésirables parmi lesquels les incidents graves mettant en cause un dispositif de radiothérapie qui doivent être signalés à l'Afssaps dans le cadre de la matériovigilance et les événements significatifs en radioprotection (ESR) qui doivent être déclarés à l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) depuis 2007, ainsi que, depuis le 22 juillet 2009, au Directeur général de l'Agence régionale de santé (ARS) dès lors qu'un patient est impliqué. Au mois de juillet 2011, afin de faciliter les déclarations de ces incidents par les centres de radiothérapie, l'Afssaps et l'ASN, en collaboration avec les professionnels, ont mis en place le portail commun de déclaration Vigie Radiothérapie. Cet outil, s'inscrivant dans le cadre du plan national d'actions pour la radiothérapie du Ministre de la santé suite aux accidents graves survenus en France de 2005 et 2007, devrait favoriser l'amélioration continue de la sécurité des soins dans ce domaine, qui occupent une place majeure dans la lutte contre le cancer. Cette application accessible via Internet [www.vigie-radiotherapie.fr](http://www.vigie-radiotherapie.fr) permet une saisie unique pour les incidents de matériovigilance, les ESR ou les événements mixtes, c'est-à-dire qui relèvent à la fois de la matériovigilance et de la radioprotection. Sur la base des informations saisies, les destinataires obligatoires des déclarations sont identifiés et leurs coordonnées sont fournies au déclarant. Le portail rassemble toutes les informations utiles pour le déclarant et comporte un rappel des exigences réglementaires et les guides d'aide à la déclaration. Entre le 7 juillet 2011, date de mise en production du portail, et le 31 décembre 2011, la moitié des

signalements de matériovigilance en radiothérapie effectués par des établissements l'ont été par le biais du portail (10 signalements sur 18).

Informations de sécurité émises par l'agence

Les informations de sécurité ont été diffusées à l'ensemble des établissements de santé sur les sujets suivants :

- le 14/01/2001 et 11/03/2011, tubulures pour réchauffeurs accélérateurs de sang Level One de la société Smiths Medical ;
- le 8/03/2011, le risque d'étouffement lors de la sécurisation d'un patient à l'aide d'un dispositif de contention physique ;
- le 18/03/2011, les bains-marie utilisés pour la décongélation des plasmas frais congelés ;
- le 20/05/2011, les insufflateurs manuels à usage unique KOO Medical Equipment Références KM 806A, KM 807A et KM 808A ;
- le 01/07/2011, les logiciels de planification de traitement de radiothérapie (TPS) Eclipse versions 10.0.28 et 10.0.34 ;
- le 18/10/2011, les accélérateurs réchauffeurs de fluide level One de la société Smiths Medical . Cette information fait suite à la précédente communication de l'Afssaps du 04/08/11 et à l'enquête réalisée le 30/08/11 ;
- le 18/11/2011, les biberons, tétines et téterelles à usage unique stérilisés à l'oxyde d'éthylène ;
- le 23/11/2011 et le 13/12/2011, les défibrillateurs automatisés externes Fred Easy de la société Schiller Medical SAS

***Et aussi le 07/04/2011 : point d'information sur les sondes de défibrillation Sprint Fidelis Medtronic.***

#### **4.3.3.2) Réactovigilance**

##### **Qui a déclaré en 2011**

| Type de déclarant                      | %      | Nb de déclarations |
|----------------------------------------|--------|--------------------|
| Fabricant                              | 71.89% | 977                |
| Etablissement de santé                 | 15.23% | 207                |
| Laboratoire Privé                      | 3.68%  | 50                 |
| Distributeur                           | 3.24%  | 44                 |
| Non connu                              | 1.18%  | 16                 |
| Autorité compétente d'un autre pays    | 43.38% | 46                 |
| Autres institutionnels français        | 0.81%  | 11                 |
| Laboratoire ES                         | 0%     | 0                  |
| Professionnel de santé non hospitalier | 0.59%  | 8                  |
| Autre                                  | 0%     | 0                  |
| Total                                  | 100%   | 1359               |

### Répartition du nombre de signalements reçus en 2010 et 2011 par type de DIV

| Type de DIV                             | Répartition du nombre de déclarations |             |             |             |
|-----------------------------------------|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
|                                         | 2010                                  | %           | 2011        | %           |
| Réactifs                                | 631                                   | 46.09%      | 673         | 49.51%      |
| Automates et équipements                | 254                                   | 17.86%      | 166         | 12.18%      |
| Tests unitaires (auto-test/doctor test) | 440                                   | 32.14%      | 470         | 34.58%      |
| Dispositifs de recueil d'échantillons   | 53                                    | 3.87%       | 41          | 2.99%       |
| Non DMDIV                               | 0                                     | 0%          | 10          | 0.75%       |
| <b>TOTAL</b>                            | <b>1369</b>                           | <b>100%</b> | <b>1359</b> | <b>100%</b> |

### Mesures adoptées par l'Afssaps en 2011 sur les déclarations classées

| Libellés                                                                                                              | Nombre |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Alertes mises sur le site Internet de l'agence                                                                        | 164    |
| Actions correctives à mettre en œuvre à l'attention des utilisateurs, émises par les fabricants validées par l'agence | 1      |
| Recommandations ou informations à l'attention des utilisateurs émises par l'Agence                                    | 2      |
| Notifications européennes envoyées par l'Agence                                                                       | 6      |

### Mesures prises en 2011 par les fabricants à la suite de signalements

| Libellés                                                                                                                | Nombre    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b><i>Rappel de lots ou de produits</i></b>                                                                             | <b>53</b> |
| Autres actions correctives prises par le fabricant :                                                                    | 76        |
| Recommandation d'utilisation ou d'exploitation faite par le fabricant à tous les établissements utilisant ce dispositif |           |
| Modification de la conception -----                                                                                     | 34        |
| Modification de la fabrication -----                                                                                    | 11        |
| Modification du système qualité du fabricant-----                                                                       | 3         |
| Mesures locales -----                                                                                                   | 2         |
| Mises à jour du logiciel --- -----                                                                                      | 6         |
| Expertise du produit -----                                                                                              | 15        |
| Arrêt de commercialisation -----                                                                                        | 3         |
|                                                                                                                         | 2         |

## Faits marquants

### Contrôle ultime du groupe sanguin avant une transfusion

Les dispositifs *Safety Card AB* et *Safety test ABO* de la société Diagast permettent de contrôler le groupe ABO d'un patient et d'un culot globulaire juste avant la réalisation d'une transfusion sanguine, dans le but d'optimiser la sécurité transfusionnelle en évitant les incompatibilités de groupe sanguin. Les hématies à tester, porteuses d'un antigène, agglutinent en présence du réactif contenant l'anticorps correspondant. Si les tests sont concordants, la transfusion peut avoir lieu, sinon la poche n'est pas utilisée. Suite à une série d'incidents consistant en des agglutinations anormales survenues avec le lot 200 000 du dispositif *Safety test ABO* et au vu de l'analyse du risque lié à un éventuel défaut de performance, l'Afssaps a diffusé le 26 mai 2011 une information de sécurité demandant aux établissements de santé de cesser d'utiliser ce lot et de le mettre en quarantaine.

Afin de rechercher la cause de ces dysfonctionnements, des tests ont été réalisés sur cinq lots à la demande de l'Afssaps, mais les résultats n'ont pas été concluants. La revue régulière des signalements concernant ces dispositifs a montré que de nouveaux incidents étaient survenus depuis mai 2011, sur d'autres lots que le lot 200 000 et dans différents établissements de santé. Par ailleurs, le nombre d'anomalies constatées reste faible rapporté au nombre de cartes produites par Diagast (14 déclarations d'incident portant sur 41 cartes au 2 décembre 2011, pour plus de 2 millions de cartes produites en 2011). L'Afssaps a donc procédé à la réactualisation de ses recommandations concernant les dispositifs *Safety Card AB* et *Safety Test ABO* le 2 décembre 2011 : l'ensemble des lots de ces dispositifs a été placé sous surveillance et en l'absence d'effet lot, la quarantaine du lot 200 000 a été levée. Afin d'évaluer le plus précisément possible la fréquence et la nature des incidents sur ces dispositifs, l'Afssaps a demandé aux utilisateurs de signaler toute anomalie ou suspicion d'anomalie survenue sur les cartes de contrôle pré-transfusionnel « *Safety card AB* » et « *Safety test ABO* ». Un bilan sera effectué régulièrement. En parallèle, une inspection de la chaîne de fabrication des dispositifs de la société Diagast a été réalisée afin d'apporter de nouveaux éléments concernant la cause des incidents observés. L'Afssaps poursuit actuellement le suivi de ce dossier.

### **4.3.4) Contrôle en laboratoire**

Plusieurs enquêtes de surveillance du marché, organisées par l'Afssaps ou conjointement avec la DGCCRF, ont été mises en œuvre en 2012 sur des dispositifs médicaux. La première concerne les prothèses mammaires avec des compléments d'analyses sur le dossier PIP (Voir paragraphe 4.2 sur les « Faits marquants ») et une enquête portant sur les prothèses commercialisées en France. Deux autres enquêtes ont été réalisées conjointement avec la DGCCRF sur des pansements stériles ou non et sur des lentilles de contact et des produits multifonctions pour l'entretien des lentilles de contact.

#### Enquête de surveillance du marché des pansements

Suite à un état des lieux sur des DM utilisés par le grand public en 2010 mené par la DGCCRF, il a été décidé de programmer en 2011 une enquête sur les pansements. Les contrôles réalisés par l'Afssaps ont porté sur des essais de stérilité et/ou contamination (en fonction des revendications des fabricants) et sur un essai d'évaluation de l'absorption (selon la norme NF/EN 13 726) concernant 21 références de pansement. L'enquête a montré que sur 12 échantillons revendiquant la stérilité un seul modèle (fabriqué en Chine) s'est révélé non conforme. Pour les autres pansements, la charge microbienne était satisfaisante sauf pour une référence destinée à des enfants. Les essais relatifs à l'évaluation du pouvoir absorbant se caractérisent par des résultats

très contrastés entre les différents pansements testés. Cet essai est uniquement descriptif car il n'existe pas de spécifications pour classer les capacités d'absorption des pansements.

#### Enquête de surveillance du marché des lentilles de contact correctrices, non correctrices et des produits d'entretien des lentilles

Une enquête conjointe DGCCRF /Afssaps mise en œuvre lors du dernier trimestre 2011, a porté sur des contrôles documentaires, principalement sur la vérification de la conformité des étiquetages et des notices d'utilisation auprès des opticiens-lunetiers, de certains pharmaciens d'officine ainsi qu'auprès des principaux responsables de la première mise sur le marché. Ce volet de l'enquête est réalisé par la DGCCRF avec l'appui de l'Afssaps. Les contrôles en laboratoire sont sous la responsabilité de l'Agence avec des essais de stérilité pour les lentilles et des essais d'activité et de cytotoxicité pour les solutions d'entretien des lentilles.

### **4.3.5) Inspection**

#### ***4.3.5.1) Fabricants de dispositifs médicaux et de dispositifs de diagnostic in vitro : gestion administrative et inspection sur le terrain***

En 2011, les principales activités de l'inspection des dispositifs médicaux ont été les suivantes :

- inspection de suivi d'établissements déjà inspectés les années précédentes (30 % de l'activité de l'inspection) ;
- faisant suite à des signalements (12 % de l'activité de l'inspection), notamment les inspections de tous les fabricants de biberons mis sur le marché en France et les inspections des sous-traitants de ces fabricants ;
- inspection d'organismes notifiés et de leurs sous-traitants (5 % de l'activité de l'inspection) ;
- campagnes d'inspections.

Les principales campagnes d'inspection ont porté sur les éléments suivants :

- les prothèses dentaires, suite et fin de la campagne initiée en 2010 (18 % de l'activité de l'inspection) ;
- les dispositifs médicaux d'ophtalmologie en particulier les lentilles de contact et lentilles intraoculaires (12 % de l'activité de l'inspection) ;
- les implants mammaires, dans le cadre de la campagne initiée en 2010 à la suite de l'affaire Poly Implants Prothèse (PIP) (10 % de l'activité de l'inspection) ;
- la stérilisation industrielle à l'oxyde d'éthylène ou à la vapeur d'eau (9 % de l'activité de l'inspection) ;
- la stérilisation des dispositifs médicaux réalisée en sous-traitance pour le compte des établissements de soins (8 % de l'activité de l'inspection) ;
- les établissements se livrant à la distribution, à la désinfection et à la location de dispositifs médicaux pour les établissements de soins, les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et les patients à domicile (8 % de l'activité de l'inspection).



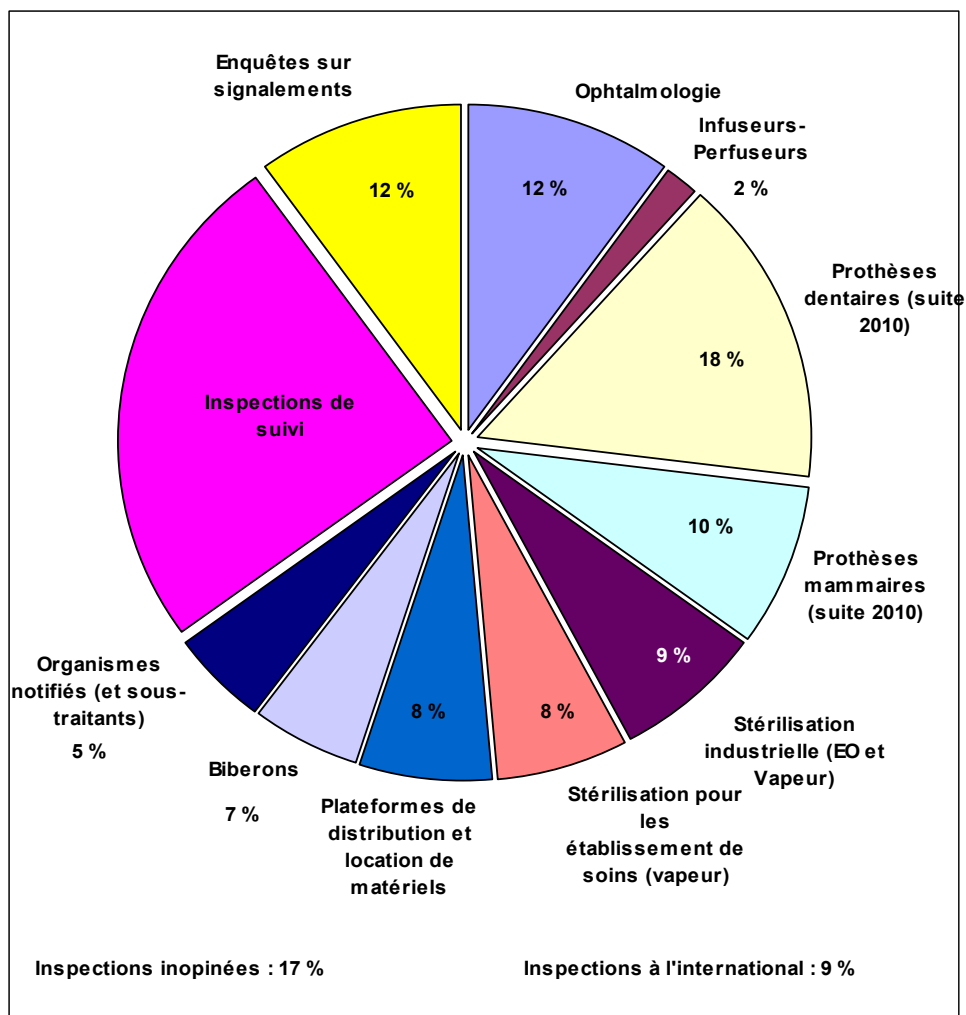
#### 4.3.5.2) Chiffres clés

| <b>INSPECTION</b>                                                           | <b>Responsable de la mise sur le marché de DM</b> | <b>Responsable de la mise sur le marché de DMDIV</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Nombre d'inspections sur site                                               | 92                                                | 41                                                   |
| - dont en France                                                            | 84                                                | 36                                                   |
| - dont à l'Etranger                                                         | 8                                                 | 5                                                    |
| Nombre d'inspections réalisées à la demande d'organisations internationales | 8                                                 | 1                                                    |
| Nombre de produits différents prélevés                                      | 39                                                |                                                      |
| Nombre de jours d'inspection passés sur site par les inspecteurs            | 264                                               | 0                                                    |
| Nombre de dossiers ou d'avis techniques traités                             | 36                                                | 101                                                  |
| Nombre de mises en demeure                                                  | 14                                                | 12                                                   |
| Délai moyen d'envoi des rapports préliminaires d'inspection                 | 38                                                | 4                                                    |
| Délai moyen d'envoi des rapports définitif d'inspection                     | 24                                                | 34                                                   |

| Gestion administrative (établissements soumis à déclaration) | Nombre | Délai Instruction de la déclaration (jours) |
|--------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------|
| Nb d'établissements DMDIV déclarés                           | 440    | 7                                           |

#### **Répartition des inspections par finalité ou par domaine**

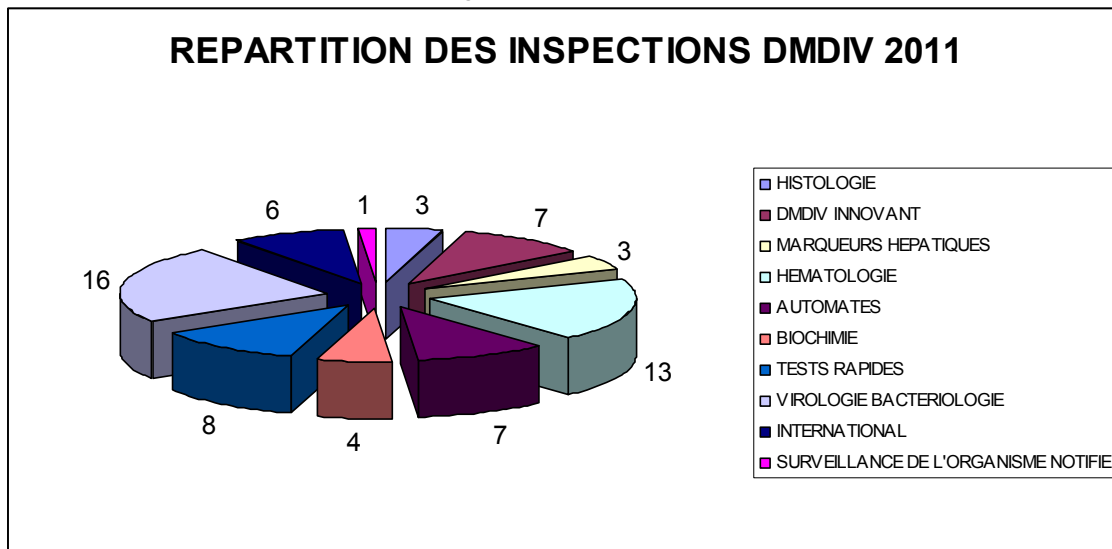
**92 pour les dispositifs médicaux, dont 16 inspections inopinées et 41 inspections pour les dispositifs de diagnostic in vitro. Les inspections à l'international se sont développées en 2011 pour les DM et les DMDIV. Ainsi 13 missions ont été réalisées en 2011 dans ce cadre dont 5 avec l'OMS.**



Dans le domaine des dispositifs médicaux, les inspections en 2011 ont porté sur des spécialités médicales suivantes :

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| Cancérologie                            | 2  |
| Cardiologie / Vasculaire                | 2  |
| Chirurgie orthopédique                  | 5  |
| Chirurgie générale                      | 3  |
| Chirurgie réparatrice / esthétique      | 13 |
| Gastrologie / Entérologie / Hépatologie | 4  |
| Ophtalmologie                           | 12 |
| Oto Rhino Laryngologie                  | 2  |
| Pneumologie / Respiratoire              | 1  |
| Réanimation / Perfusion / Anesthésie    | 3  |
| Stomatologie / Odontologie              | 19 |

Dans le domaine des dispositifs médicaux de diagnostics *in vitro*, les inspections menées en 2011 ont porté sur des thématiques ciblées, prenant en compte les dispositifs innovants, les automates et logiciels et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dans le domaine de l'hématologie, impactant la numération formule sanguine ou l'hémostase.



#### **4.3.5.3) Fait marquant : Les techniques non invasives de diagnostic des atteintes hépatiques**

Une campagne d'inspections, portant sur les responsables de la mise sur le marché de logiciels indépendants de diagnostic de la fibrose hépatique a été menée en 2011. Cette campagne a permis de constater qu'aucun d'entre eux n'a pris en compte les contraintes réglementaires applicables aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* pour des dispositifs tels que des logiciels de diagnostic. En outre, les dispositions relatives au respect des obligations en termes de traçabilité, de vigilance et de système qualité ne sont pas toujours mises en œuvre. Toutefois, elle a permis de constater que les opérateurs disposent de données permettant de garantir le respect des exigences essentielles de santé et de sécurité. En outre, les dispositions relatives au respect des obligations en termes de traçabilité, de vigilance et de système qualité ne sont pas toujours mises en œuvre.

#### **4.3.6) Travaux des commissions**

##### **4.3.6.1) Commission Nationale de Sécurité Sanitaire des Dispositifs Médicaux**

Le mandat de la Commission Nationale de Sécurité Sanitaire des Dispositifs Médicaux étant arrivé à échéance fin novembre 2010, aucune séance de cette commission n'a eu lieu en 2011. En effet le processus de son renouvellement a coïncidé avec les discussions autour de l'évolution des missions de l'Agence et de ses Commissions. Elle n'a donc pas été renommée.

#### **4.3.6.2) Commission Nationale des Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro***

La Commission Nationale des Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* s'est réunie deux fois en 2011. La séance du 18 mai 2011 a été l'occasion d'une séance de travail et de réflexion sur les futurs sujets d'importance dans le domaine de la biologie médicale. La séance du lundi 10 octobre était une séance de clôture le mandat de la Commission arrivant à échéance quelques jours plus tard. Cette dernière séance a été notamment l'occasion de faire un bilan de ce dernier mandat de 3 ans.

## Pièce jointe n° 6

---

John Dalli  
Member of the European Commission

Brussels, 09. 02. 2012

Dear Minister,

As I stated to you in my letter of last week (3 February 2012), I firmly believe that we need to act together, at once and within the existing legal framework, to tighten controls on medical devices, to protect our citizens and to restore trust and confidence in the regulatory system.

I therefore asked my services to analyse the current medical device legislation in order to establish what actions we can take immediately and in parallel to the ongoing work on the revision of the Directives already underway. I summarise below our main conclusions; further details of each action can be found in the attached table.

The first issue is the *functioning of Notified Bodies*.

Significant differences exist in the designation of Notified Bodies. As a result, the quality of the conformity assessments they perform varies considerably, and may put patient safety at risk.

I have therefore asked my services to start working immediately on an implementing measure to ensure the consistent application of designation criteria by the Member States. In the meantime, I call upon you to verify the scope of designation of the Notified Bodies under your supervision in order to ensure that only well-functioning, properly resourced and appropriately staffed Notified Bodies are authorised to conduct conformity assessment in the field of medical devices. For high risk medical devices (Class III), I ask you to report back to me on the results of your authorities' verification no later than 30 September 2012. I would also ask you to require that Notified Bodies make full use of their existing powers, in particular in terms of unannounced audits of manufacturers. This should be combined with a level playing field in terms of content and frequency of audits. In addition, we should reinforce the level of access to vigilance reports given to Notified Bodies

Mr Xavier BERTRAND  
Minister for Labor, Employment and Health  
14, avenue Duquesne  
75350 PATIS 07  
France

The second issue is *market surveillance*.

Both Directive 93/42/EEC and Regulation (EC) No 765/2008 require Member States to carry out effective market surveillance. I rely on your diligence in meeting these obligations and again I shall be asking you to report back to the Commission on how you currently undertake this work and on what new or additional steps you will be taking in the light of the lessons learned from the PIP case.

The third issue is *coordination*.

Better coordination is of the utmost importance, in particular in the fields of market surveillance, vigilance and inspection, at European level but also globally working together with our major trading partners.

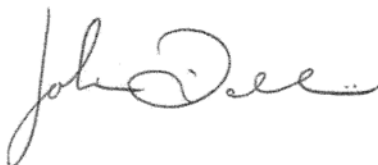
The last issue is *communication and transparency*.

Enhanced traceability of medical devices would serve patient safety. I therefore have instructed my services to start working on a Recommendation laying down some key principles governing any unique device identification system. These should be taken into account by those Member States that envisage establishing such a system at national level. We need to ensure that the individual systems are compatible with each other and also with a European UDI system which is planned as part of the future legislation.

Greater use of registers and improved reporting of adverse incidents involving healthcare professionals, as well as patients, are also in my view of utmost importance and would enable us to obtain independent feedback on the safety and quality of devices

I count on your fullest support to implement these actions, and look forward to discuss this set of actions with you

Yours sincerely,

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'John Deere', is written over a light blue horizontal line.

**Encl.** List of measures for immediate action under existing legislation

**Joint plan for immediate actions**

| Issues identified                     | Envisaged actions                                                                                                                                                                                                                                                               | Timing         |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Functioning of Notified Bodies</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Commission to propose an <b>implementing measure, based on Article 16(2) of Directive 93/42/EEC</b>, to ensure a consistent application of the criteria to be met for the designation of Notified Bodies by the Member States</li> </ul> | October 2012   |
|                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Check list detailing the items to be verified by the Notified Bodies during an audit</b> to be developed and adopted as a part of a <b>Commission Recommendation</b></li> </ul>                                                       | September 2012 |
|                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Member States to <b>revisit their list of designated Notified Bodies</b> and to provide the Commission with an <b>updated list</b> of the Notified Bodies <b>designated for Class III medical devices</b></li> </ul>                     | September 2012 |
|                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Notified Bodies responsible for Class III medical devices to be audited</b> by a team involving national and Commission staff</li> </ul>                                                                                              | As from 2013   |
|                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Member States to require their designated <b>Notified Bodies to perform unannounced audits</b> of the manufacturers to which they have</li> </ul>                                                                                        | September 2012 |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                   |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                            | <p>delivered certificates. The frequency of these unannounced audits should be defined by the Commission in a <b>Commission Recommendation</b>, based on the risk of the devices, after consultation with the Member States</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Member States to ask their <b>designated Notified Bodies to report back to their authority on the frequency and results</b> of these unannounced audits</li> </ul> |                                   |
|                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Member States to ensure that the communication of <b>vigilance reports to the Notified Bodies</b> is part of the contractual arrangement between the manufacturers and their Notified Bodies</li> </ul>                                                                                                                                                                                            | April 2012                        |
|                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Possibility for <b>Notified Bodies</b> to be granted <b>access to vigilance reports contained in Eudamed</b>, subject to confidentiality principles</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                     | Discussion starting in March 2012 |
| <b>Market surveillance</b> | <p>Member States to <b>reinforce their market surveillance</b> in accordance with Directive 93/42/EEC and Regulation (EC) No 765/2008</p> <p>In particular</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Member States to <b>perform appropriate checks</b> on the characteristics of products on an adequate scale, by means of</li> </ul>                                                                                                  |                                   |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                   |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                     | <p>documentary checks and, where appropriate, physical and laboratory checks on the basis of adequate samples.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Where necessary and justified, market surveillance authorities to <b>enter the premises of economic operators</b> and take the necessary samples of products</li> <li>Member States to <b>report back to the Commission</b> on how they fulfil their information and organisation obligations laid down in Articles 17 and 18 of Regulation (EC) No 765/2008 <ul style="list-style-type: none"> <li>Member States to <b>provide information on the powers, resources and knowledge</b> they make available for the proper performance of their market surveillance activities</li> </ul> </li> </ul> | <p>July 2012</p> <p>July 2012</p> |
| <b>Coordination</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Coordinated analysis</b> to take place when an increased frequency of vigilance reports is identified by a Competent Authority and/or by the Commission for a certain device or a certain type of device</li> <li><b>Coordinated inspection</b> on the market and in the premises of manufacturers / importers of such</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>As from July 2012</p>          |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                              |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                                       | <p>devices established on the European territory by the concerned Competent Authorities to be organized, when appropriate, followed by the adoption of the <b>necessary corrective actions</b></p>                                                              |                              |
|                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Increased coordination</b>, in particular in the field of audits and market surveillance, to be established in the framework of the confidentiality arrangements signed with <b>international partners</b></li> </ul> | <p>As from February 2012</p> |
| <b>Communication and transparency</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Commission to adopt a <b>Recommendation</b> providing general guidance to Member States regarding the establishment of a <b>unique device identification system</b></li> </ul>                                           | <p>December 2012</p>         |
|                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Commission to <b>engage a dialogue</b> with healthcare professionals and Member States about <b>implantation registers</b></li> </ul>                                                                                    | <p>May 2012</p>              |
|                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Member States to <b>request healthcare professionals and encourage patients to report adverse incidents</b> involving medical devices to their Competent Authority</li> </ul>                                            | <p>July 2012</p>             |