

Numero unique de document : GT17203033

Date document : 04/12/2013

Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques

Personne en charge : Nicolas THEVENET

## GT DMDPT – N° GT172013033

Séance du jeudi 5 décembre 2013 de 13h00 à 16h30 en salle A015 – Bâtiment A

Noms des participants	Président/ secrétaire	Présent	Absent/ excusé
Joël ANCELLIN	Membre	Présent	
Matthieu BERNIER	Membre	Présent	
Philippe FEUERSTEIN	Membre		Excusé
Amélie GAUDIN	Membre	Présent	
Jean-François GRAVIE	Membre	Présent	
André JUNIOT	Membre	Présent	
Gilbert LECLERCQ	Membre	Présent	
Damien MATHONNET	Membre	Présent	
Laurent SALOMON	Membre		Excusé
Thierry SARRAZIN	Membre	Présent	
Jean-Pierre SCHIRATTI	Membre	Présent	
Georges THAO KY	Membre	Présent	
Nicolas THEVENET	Secrétaire	Présent	
Thierry SIRDEY	Evaluateur	Présent	
Marianne DESCHENES	Evaluateur	Présent	
Pascal DI DONATO	Evaluateur	Présent	
Gaëlle LE BRUN	Evaluateur	Présent	
Alexandra DANET	Evaluateur	Présent	
Anne Charlotte SAILLY	Evaluateur	Présent	
Valérie SOUMET	Evaluateur	Présent	
Sophie ARDIOT	Evaluateur	Présent	
Alexandre GUILLAUD	Evaluateur	Présent	
Françoise CHEVENNE	Evaluateur	Présent	
Hélène BATAILLE	Evaluateur (invitée)	Présent	
Magalie ZEBRE	Evaluateur (invitée)	Présent	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action
1.	<b>Introduction – déclarations publiques d'intérêts</b>		
2.	<b>Dossiers thématiques</b>		
2.1	Présentation de la matériovigilance	ACS	<b>Pour information</b>
2.2	Evaluation des notices des systèmes de Tomosynthèse mammaire	VS	<b>Pour discussion</b>
2.3	Enquête concernant les robots chirurgicaux Da Vinci de la société Intuitive Surgical	SA	<b>Pour discussion</b>
2.4	Bilan de la remise en œuvre du contrôle de qualité en mammographie numérique	AG	<b>Pour information</b>
2.5	Problématiques et perspectives relatives aux Diagnostics compagnons	FC	<b>Pour discussion</b>
3.	<b>Questions diverses</b>		

# Déroulement de la séance

## 1. Introduction déclarations publiques d'intérêts

Le quorum est atteint.

Les déclarations publiques d'intérêts des membres sont disponibles dans la salle. Aucun conflit d'intérêts n'a été identifié pour la séance du jour.

Pour rappel, le compte rendu de la séance du 13 juin a été adressé pour avis aux membres le 12 juillet et validé définitivement le 25 juillet. Il a été publié sur le site internet de l'ANSM.

Les ordres du jour et les compte-rendus sont accessibles depuis l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travail-comites-commissions-Groupes-de-travail/%28language%29/fre-FR>

L'ordre du jour est présenté et n'appelle pas de commentaire.

## 2. Dossiers thématiques :

### 2.1 : Présentation de la matériovigilance Pour information

Anne-Charlotte Saily (13h15 – 13h45)

Une présentation des modalités de la vigilance des dispositifs médicaux est faite. Des données chiffrées sont présentées sur la matériovigilance et la réactovigilance.

**Liens d'intérêts : 0**

### 2.2 : Evaluation des notices des systèmes de Tomosynthèse mammaire Pour discussion

Valérie Soumet (13h45 – 14h30)

**Liens d'intérêts : 0**

**Dispositif concerné** : mammographe numérique doté de l'option tomosynthèse

#### **Contexte**

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a réalisé un contrôle des notices des mammographes numériques avec tomosynthèse au cours du premier semestre 2013.

Cette nouvelle technologie suscite des interrogations quant à la dose délivrée aux patientes durant un examen, notamment par comparaison avec les technologies de mammographes standards dont la mammographie numérique 2D.

#### **Contrôle du marché**

Ce contrôle a consisté à évaluer les notices d'instructions des dispositifs présents sur le marché français, en particulier concernant les précisions sur les indications médicales et les doses délivrées.

Quatre appareils, mis sur le marché français par quatre fabricants différents, ont été identifiés en mai 2013.

## **Résultats**

L'évaluation des notices d'instructions montre que :

- les indications médicales/cliniques ainsi que les populations cibles sont soit inexistantes, soit imprécises et devraient être mieux détaillées ;
- les informations relatives aux doses délivrées aux patientes sont souvent incomplètes et ne sont pas en conformité avec les exigences de la directive 93/42/CEE sur les notices d'instructions des dispositifs médicaux.

Aussi, l'ANSM envisage d'établir des échanges avec les fabricants concernés par ce contrôle, afin de clarifier avec eux certains points de leurs notices et leur proposer d'éventuelles modifications.

## **Discussion avec le GT**

Le groupe de travail est invité à commenter le bilan ainsi que les propositions d'actions sur ce sujet et le cas échéant, proposer de nouveaux axes d'investigations à considérer.

## **Echanges avec les membres du groupe de travail**

Concernant la question du risque lié à la multiplicité des expositions aux rayonnements ionisants pour ce type d'examen, un membre du GT évoque les autres systèmes d'imagerie (échographes, IRM) n'émettant pas de rayonnements ionisants qui pourraient être utilisés plutôt que les mammographes numériques dotés de la tomosynthèse.

Il déplore que les installations d'IRM en France soient peu nombreuses, ce qui permettrait de palier à l'irradiation dues aux mammographies, notamment pour les examens de diagnostic.

Afin d'avoir une idée plus précise du différentiel de dose entre une mammographie numérique standard et un examen de tomosynthèse, il propose que l'ANSM effectue une étude sur l'irradiation délivrée aux patientes dans les centres d'imagerie dotés de système de tomosynthèse, par l'intermédiaire des Personnes Compétentes en Radioprotection (PCR).

Les doses délivrées étant affichées sur les appareils et dans beaucoup d'établissements de soins archivés avec les images dans le PACS, il est alors possible d'établir une valeur moyenne qui pourra être comparée à la valeur moyenne de référence de la mammographie numérique 2D.

Les niveaux de doses de référence sont publiés par l'ASN. Il est précisé que ces niveaux ont été fixés uniquement pour des mammographies numériques 2D.

La Société Française de Radiologie (SFR) travaille sur la question de la définition d'un niveau de référence pour la tomosynthèse.

Un autre membre du GT s'interroge sur d'autres recommandations et/ou travaux sur la tomosynthèse des autres institutions (ASN, HAS, INCA,...). A la connaissance de l'ANSM, il n'y a pas de recommandations de la part de ces institutions sur la tomosynthèse, en raison sans doute du manque de recul face à cette technologie et au manque de données cliniques publiées sur le sujet.

Il est précisé qu'il faudrait se préoccuper de l'information auprès des utilisateurs (médecins, radiophysiciens) sur la dose émise aux patientes par rapport aux autres techniques standards lorsqu'on utilise la tomosynthèse.

L'ANSM mentionne que les fabricants font évoluer cette technologie. Ils travaillent notamment sur des solutions techniques nouvelles pour diminuer la dose émise aux patientes tout en conservant la qualité d'images (exemple du mode « synthétique » de reconstruction d'un fabricant avec juste une seule acquisition 3D en éliminant le besoin de la vue 2D).

## **2.3 : Enquête concernant les robots chirurgicaux Da Vinci de la société Intuitive Surgical**

### **Pour discussion**

Sophie Ardiot (14h30 – 15h00)

**Liens d'intérêts : 0**

**Dispositif concerné** : Robots chirurgicaux

### **Contexte**

Suite à l'évolution rapide du nombre de robots Da Vinci mis sur le marché en France par la société Intuitive Surgical (à ce jour, 80 robots sont en service en France), et à la diffusion dans la presse de signaux relatifs à des effets indésirables graves qui seraient survenus, l'ANSM a réalisé une enquête auprès des centres utilisateurs visant à compléter les données recueillies dans le cadre de la matériovigilance.

En matériovigilance, l'ANSM reçoit chaque année entre 15 et 25 incidents de matériovigilance avec le robot Da Vinci dont la moitié nous sont signalés par le fabricant. A ce jour, aucun incident grave n'a été signalé à l'ANSM. Les signalements rapportent des problèmes de rupture d'instruments ou de pannes du robot sans conséquence grave directe pour le patient.

L'objectif de cette enquête est de mieux connaître l'utilisation de ces robots, les risques qui y sont associés, les événements survenus pendant ou suite à une intervention avec utilisation du robot, quelle que soit leur cause. L'enquête a été réalisée du 5 au 15 novembre 2013 auprès de 69 établissements de santé équipés d'au moins 1 robot Da Vinci en France.

### **Enquête auprès des utilisateurs**

Il a été demandé aux établissements de santé d'indiquer à l'ANSM le nombre et le type de procédures chirurgicales réalisées avec un robot Da Vinci depuis sa mise en service dans l'établissement, ainsi que des détails sur les effets indésirables graves et décès éventuellement rencontrés pendant ou après l'utilisation du robot.

Cette enquête a été envoyée aux établissements de santé et aux 2 sociétés savantes de gynécologie et d'urologie.

Les premiers résultats de cette enquête ont été présentés aux membres du GT. Au 05/12/2013, 52 % des établissements sollicités ont répondu à l'enquête. Le nombre d'interventions chirurgicales réalisées avec le robot depuis 2011 par ces établissements est de 16 682 avec une moyenne d'environ 185 interventions par an. Les interventions sont principalement réalisées en urologie et en gynécologie. Une trentaine d'événements indésirables graves nous ont été rapportés et sont majoritairement des hémorragies et perforations d'organes. Un seul décès pouvant être imputable au robot a été rapporté et l'établissement concerné a indiqué qu'il n'y avait eu aucun dysfonctionnement du robot. L'ANSM investigate ce cas qui n'avait pas fait l'objet d'une déclaration d'incident.

De manière générale, les réponses fournies indiquent que les établissements de santé réalisant le plus grand nombre d'interventions, ont déclaré le moins d'effets indésirables graves.

La comparaison des résultats de cette enquête aux données de matériovigilance montre une sous-déclaration des événements indésirables graves, probablement en raison de la difficulté d'imputabilité du robot dans l'incident.

La principale cause d'événements indésirables graves déclarée par les utilisateurs est l'expérience et la formation de l'opérateur.

En complément de cette enquête, l'ANSM a rencontré la société Intuitive Surgical afin notamment de faire le point sur les données cliniques disponibles et l'organisation de la formation des utilisateurs.

### **Discussion avec le GT**

Les membres du GT précisent que ce robot a été mis sur le marché à la fin des années 90 et que ses installations ont connu un fort développement à partir des années 2000. Son coût d'acquisition et de fonctionnement est très important. Ce coût élevé, n'a pas été un frein à son développement, car l'acquisition d'un robot Da Vinci est un facteur de promotion pour les établissements de santé.

Le groupe de travail confirme l'importance de la formation et de la courbe d'apprentissage des opérateurs. Il serait intéressant d'étudier les modalités d'accompagnement du fabricant en terme de formation et de la validation de cette formation.

Un membre du groupe souligne le fait que la sous-déclaration d'évènements indésirables est probablement due au fait que les équipes considèrent ce dispositif comme une source d'innovation à maintenir. Le robot chirurgical permet de réaliser des interventions mini-invasives dans des conditions inenvisageables avant l'arrivée de cette technologie. Les équipes chirurgicales considèrent que les incidents rencontrés ne sont pas imputables au robot, mais davantage à la formation des utilisateurs et aux limites de la technique.

Concernant les indications médicales du robot, le fabricant met sur le marché des instruments pour des indications médicales données qui peuvent être étendues en fonction des expérimentations faites par les équipes chirurgicales sans toutefois qu'il soit promoteur de celles-ci. Le groupe de travail précise qu'il appartient aux chirurgiens d'utiliser les outils les plus adaptés à la chirurgie pratiquée et ils sont parfois amenés à utiliser le robot en dehors des indications du fabricant.

Au sujet de la publication des résultats de cette enquête, il serait intéressant de rapprocher les résultats obtenus avec l'étude américaine publiée en août 2013.

Cette enquête fera l'objet d'une publication des résultats par l'ANSM et l'aspect de formation des utilisateurs sera approfondi avec le fabricant et les utilisateurs de ces robots.

## **2.4 : Bilan de la remise en œuvre du contrôle de qualité en mammographie numérique Pour information**

Alexandre Guillaud (15h00 – 15h45)

**Liens d'intérêts : 0**

### **Rappel du contexte**

Le dépistage organisé des cancers du sein (DOCS) réalisé sur la base de mammographies a été généralisé à l'ensemble du territoire national en 2004. En janvier 2008, l'utilisation des installations numériques a été autorisée dans ce cadre.

Le contrôle de qualité des installations de mammographie analogique a été rendu obligatoire en mars 2003 et celui des installations de mammographie numérique en septembre 2006.

L'INCa a mené une enquête sur le DOCS au niveau national pour les années 2008/2009 qui a montré une moindre détection pour les systèmes de numérisation utilisant des plaques à poudre. Il a alors été décidé de renforcer substantiellement les critères d'acceptabilité du contrôle de qualité des installations de mammographie numérique, notamment pour ce qui concerne le seuil de visibilité du contraste, principal test de qualité image. Une nouvelle décision intégrant ces nouveaux tests, adoptée le 22 novembre 2010, est entrée en vigueur en janvier 2011.

L'Agence a alors conduit une évaluation du seuil de visibilité de contraste qui a montré que les outils utilisés ne permettaient pas une reproductibilité du contrôle des installations et a suspendu ce test en juillet 2011 en revenant aux critères du précédent référentiel de 2006.

En 2012, il a été décidé de reprendre la réalisation du test du seuil de visibilité du contraste selon les modalités de 2010, mais sous réserve de la certification des objets-tests, et de l'usage pour la lecture automatique des images de contrôle d'une nouvelle version de logiciel. La décision du 23 novembre 2012, qui met en œuvre l'application de ces dispositions, est entrée en vigueur le 15 avril 2013.

### **Contrôle de qualité en mammographie numérique selon la décision du 23 novembre 2012**

Cette décision concerne l'ensemble des installations de mammographie numérique. Elle définit des modalités particulières pour les installations utilisant des plaques à poudre qui doivent subir un contrôle comportant 6 tests relatifs à la dose et à la qualité image durant les 4 mois qui suivent l'entrée en vigueur de la décision (soit du 15 avril au 15 août 2013).

Afin de maîtriser l'impact de cette décision sur le dépistage des cancers du sein, notamment au cas où elle impliquerait l'arrêt de plusieurs installations sur un même territoire, il a été prévu que, durant ces 4 mois, l'ANSM délivre des dérogations aux exploitants. Celles-ci permettaient de poursuivre l'exploitation des installations à poudre présentant des non-conformités aux tests pendant un délai maximum de 2 mois, pendant lequel les exploitants pouvaient mettre en conformité leur installation ou la remplacer.

A ce jour, plus aucune installation ne bénéficie de dérogation pour la poursuite temporaire d'exploitation et l'ANSM est donc en mesure de dresser un bilan des différentes actions menées pour accompagner l'application de la décision du 23 novembre 2012 et de l'impact de cette dernière sur le parc français de mammographie.

### **Echanges avec les membres du groupe de travail**

Un membre du GT précise que la nature des installations qui ont remplacé les installations de mammographie CR à poudre qui n'étaient pas conformes à la réglementation (75 % de mammographe plein champ (DR) et 25 % de CR à aiguilles (CRA)) ne l'étonnait pas. En effet, il pense que, bien que les installations DR soient beaucoup plus onéreuses que des installations CRA, les radiologues ont majoritairement fait le choix du DR car ils craignaient que le passage à la technologie CRA, ne soit pas suffisant pour être conforme aux exigences de qualité actuelles et ne leur permette pas de faire face à un nouveau renforcement des exigences du contrôle de qualité.

## **2.5 : Problématiques et perspectives relatives aux Diagnostics compagnons Pour information**

Françoise Chevenne (15h45 – 16h15)

**Liens d'intérêts : 0**

**Dispositif concerné** : Test compagnon, ou diagnostic compagnon ou théranostic.

### **Contexte**

L'émergence de nouveaux biomarqueurs en lien avec des molécules thérapeutiques, notamment anticancéreuses, a permis l'émergence des thérapies ciblées ou médecines personnalisées. Ils doivent présenter une valeur clinique ajoutée au bénéfice des patients, avoir un impact sur la prise en charge des patients (amélioration), être mesurables et reproductibles pour être accessibles aux laboratoires de biologie médicale ou d'anatomopathologie. Ils sont développés de façon prospective ou rétrospective, peuvent être des marqueurs de sélection, de stratification ou de prédiction. Les problématiques associées aux tests compagnons sont devenues un enjeu et un axe prioritaire de l'ANSM, pour permettre à tous les patients de bénéficier des innovations les plus adaptées à leur état de santé. La nécessité de mettre en œuvre des actions de l'ANSM, tant à l'attention des exploitants de ces dispositifs que des fabricants s'est imposée.

### **Etat des lieux et analyse**

Le champ d'application de la directive 98/79/CEE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) intègre ces dispositifs dans un article premier, point b " *permettant de contrôler des mesures thérapeutiques* ". Concernant leurs évaluations clinique et analytique, il n'existe pas de norme ou de référentiel spécifique autres que les exigences essentielles de la directive 98/79/CE.

Un projet de Règlement du Parlement Européen et du Conseil relatif aux DM DIV est en cours d'élaboration, il remplacera la directive précitée. A ce jour, les tests compagnons sont introduits dans le champ d'application de ce projet de règlement sous la définition suivante « *tout dispositif destiné spécifiquement à déterminer les patients présentant une affection ou une prédisposition déjà diagnostiquée admis au bénéfice d'une thérapie ciblée* » et dans une classe de risque élevée (C). La définition et le champ d'application nécessitent encore d'être clarifiés.

Dans ce contexte, des réflexions et discussions sont en cours au niveau européen. L'évaluation de la conformité devrait prendre en compte l'évaluation des performances intrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative) mais aussi l'impact de l'inclusion du test compagnon dans la stratégie thérapeutique. A ce jour, il n'y a pas de synchronisation entre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments et la mise sur le marché des diagnostics compagnons.

Il faut prendre en compte les nombreux acteurs : l'industrie pharmaceutique, l'industrie du diagnostic, les autorités compétentes, les sociétés académiques et les hôpitaux, les prescripteurs, les associations de patients.

### **Actions en cours**

Au niveau européen, l'ANSM participe au développement du projet de règlement avec le Conseil de l'Europe, et avec la Commission européenne dans le cadre du groupe technique sur le diagnostic in vitro, où elle pilote le sous-groupe diagnostic compagnon.

Au niveau national, des contacts et des échanges ont été établis avec les différentes institutions concernées : la DGS, l'INCa, la HAS, ainsi qu'avec le syndicat de l'industrie du diagnostic in vitro (SIDIV).

Au niveau de l'ANSM, une collaboration se met en place avec la direction médicament en charge de l'oncologie, le référent innovation (porteurs de projet et entreprises), et les essais cliniques DMDIV. Le comité d'interface des industriels du secteur des DM/DMDIV a intégré le sujet dans son groupe de travail relative à "l'accès à l'innovation".

L'ANSM recherche à élaborer un modèle d'évaluation en raison notamment :

- des spécificités qui concernent des domaines de la biologie très différents : anathomopathologie, pharmacologie, biologie générale, génétique,
- de la variété des techniques utilisées: histochimie, FISH, biochimie, génétique,
- des caractéristiques génétiques somatique ou constitutionnelle des biomarqueurs.

L'élaboration du modèle d'évaluation devrait prendre en compte l'évolution de la réglementation, les documents publiés par des institutions telles que l'Agence européenne du médicament (EMA), les avis des autorités compétentes, la position des sociétés savantes, des autres institutions et des industriels pour qu'il soit accepté, applicable et appliqué.

### **Discussion avec le GT**

Le GT est sollicité pour discuter des démarches engagées, apporter un éclairage complémentaire le cas échéant, proposer de nouveaux axes d'investigations à considérer.

### **Echanges avec les membres du groupe de travail**

Les membres du groupe reconnaissent l'importance de ces tests dans l'évolution de la médecine, notamment dans le domaine de la cancérologie. Ils estiment qu'il faudrait toutefois prendre en compte et impliquer dans les travaux menés sur ces tests, d'autres acteurs comme les anatomocytopathologistes, biologistes, médecins prescripteurs et les associations de patients.

Des précisions ont été apportées sur le fait que, dans le futur règlement européen, ces tests seront positionnés dans une classe de risque élevée (C) impliquant non seulement l'intervention d'un organisme notifié (ON) avant la mise sur le marché, mais aussi la consultation par l'ON de l'autorité compétente en charge de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament. Des moyens de contrôle de marché sont également envisagés par celui-ci, tels que la mise en place d'audits inopinés par les ON et

de laboratoires de référence pouvant réaliser des contrôles de produits. Ces éléments sont communiqués au GT avec la réserve que le règlement peut encore subir des modifications et que la date de publication n'est pas encore certaine.

Il est souligné toutefois que beaucoup de ces tests sont actuellement des réactifs-maison non soumis au marquage CE. Le champ de compétence de l'ANSM en matière de surveillance de marché et de contrôle s'appliquent aux tests marqués CE comme dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Aussi l'ANSM n'est compétente sur les réactifs-maison.

### **3. Questions diverses**

16h15 – 16h30

**Date de la prochaine séance : jeudi 13 mars 2014 de 13h00 à 16h30**