

Direction de l'Inspection

Pôle Inspection en Surveillance du Marché

## SYNTHESE CAMPAGNE D'INSPECTIONS

### THEME : Dispositifs médicaux combinés

---

#### Résumé :

Un dispositif médical incorporant une ou des substances médicamenteuses à action accessoire répond à la définition d'un **dispositif médical combiné** ; il suit alors la règle 13 de l'annexe IX de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux.

Une campagne d'inspections sur ces produits, diligentée par la Direction de l'Inspection de l'ANSM, s'est déroulée chez 11 fabricants entre septembre 2014 et juillet 2015.

Dans cette campagne, 3 thématiques se détachent car elles totalisent pour les 11 opérateurs 78% de l'ensemble des non-conformités. De plus, tous les opérateurs ont fait l'objet de non-conformités dans au moins une de ces thématiques, à savoir :

- **le dossier technique ;**
- **la qualification / validation (locaux, équipement et matériel) ;**
- **les déclarations et certificats CE de conformité.**

La campagne d'inspections a montré que le dossier technique présentait des incomplétudes pour la moitié des fabricants au regard de la réglementation spécifique relative aux produits combinés en lien avec la présence de substance médicamenteuse.

Une décision de police sanitaire a été prise, dans le cadre de cette campagne, et a abouti à la suspension de la fabrication, de l'exportation, de la distribution, de la mise sur le marché ainsi que le retrait du marché de colles chirurgicales stériles jusqu'à la mise en conformité de ces produits avec la réglementation en vigueur. Les autres fabricants se sont engagés à mettre en œuvre les actions correctives nécessaires afin de se mettre en conformité avec la réglementation.

---

**MOTS-CLES** : Inspection, dispositifs médicaux (DM), marquage CE, substances médicamenteuses, règle 13.

## I. INTRODUCTION

L'association entre un dispositif médical et une substance qui, si elle est utilisée séparément est susceptible d'être considérée comme médicament, couvre un vaste domaine. La qualification du produit fini résultant d'un tel assemblage peut, dans certains cas, être complexe. Afin de faciliter la qualification des produits, il est utile de s'appuyer non seulement sur la réglementation des dispositifs médicaux (DM) mais également sur les guides dédiés à cette fin tel que le manuel pour la classification des produits frontières, publié par la commission européenne sur son site internet :

<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/12867/attachments/1/translations/en/renditions/pdf>

Sur le plan réglementaire, un dispositif médical incorporant une ou des substances médicamenteuses à action accessoire répond à la définition d'un dispositif médical combiné, il suit alors la règle 13 de l'annexe IX de la directive 93/42/CEE (et annexe VII du nouveau règlement) et est de ce fait considéré comme DM de classe III.

Un guide destiné aux organismes notifiés (ON) et aux fabricants indique la procédure à suivre et la documentation nécessaire pour la consultation d'une autorité compétente (AC) en matière de médicament pour obtenir un avis sur la sécurité et la qualité de la substance médicamenteuse. Cet avis inclut le rapport bénéfice/risque de l'ajout de la substance à un dispositif médical. Il est disponible sur le site de l'ANSM :

[http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/566fd8559d65f43c8ab0e4a5a73d259a.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/566fd8559d65f43c8ab0e4a5a73d259a.pdf)

[http://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Incorporation-d-une-susbtance-medicamenteuse-dans-un-dispositif-medical/\(offset\)/14#paragraphe\\_27017](http://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Incorporation-d-une-susbtance-medicamenteuse-dans-un-dispositif-medical/(offset)/14#paragraphe_27017)

En résumé, l'organisme notifié vérifie tout d'abord l'utilité de l'ajout de la substance médicamenteuse au DM puis sollicite une AC en matière de médicament pour recueillir un avis sur la qualité et la sécurité de la substance incluant le rapport bénéfice/risque de l'incorporation dans le dispositif médical. L'avis est à intégrer dans le dossier technique du produit combiné concerné.

L'évaluation finale de la conformité du DM combiné revient à l'ON après prise en considération de l'avis de l'AC qui est informée de la décision finale prise par l'ON. Toutes modifications de la substance pouvant avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du DM combiné doivent faire l'objet d'un nouvel avis de la part de l'AC.

La procédure de consultation pour l'incorporation d'un médicament dérivé du sang ou du plasma humain implique un avis centralisé de l'Agence européenne du médicament (EMA) qui est contraignant.

## II. REFERENCES REGLEMENTAIRES

- Code de la Santé Publique (CSP) et ses textes d'application ;
- Décret n° 2009-482 au JORF du 30 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux ;
- Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux, pris en application de l'article R.5211-24 du CSP ;
- Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité définies aux articles R.5211-39 à R.5211-52, pris en application de l'article R.5211-53 du CSP ;
- Arrêté du 20 décembre 2011 paru au JORF du 27 décembre 2011 relatif aux déclarations et à la communication de dispositifs médicaux pris en application des articles L.5211-3-1 et R. 5211-65-1 du CSP.

### III. DEROULEMENT DE LA CAMPAGNE D'INSPECTIONS

#### 1. Objectifs

La campagne d'inspection sur les dispositifs médicaux combinés avait pour objet de procéder aux vérifications générales des conditions de fabrication et de mise sur le marché au regard des exigences réglementaires. Une attention particulière a été portée sur la réglementation applicable spécifiquement à ces produits (règle 13) :

- conformité et complétude du dossier de marquage CE ;
- prise en compte par l'opérateur de ces obligations réglementaires en tant que responsable de la mise sur le marché.

#### 2. Opérateurs inspectés

La Direction de l'Inspection a conduit cette campagne entre septembre 2014 et juillet 2015. Les onze fabricants inspectés sont, soit des TPE/PME, soit des filiales appartenant à de grands groupes. L'identification des fabricants inspectés s'est faite de façon aléatoire, pour obtenir un panel diversifié de produits, sur la base des déclarations communiquées à l'ANSM par les fabricants. Pour ces fabricants, les produits combinés ne représentent qu'une partie de leur portefeuille de DM. Il ressort de ce sondage des produits combinés tels que des pansements ou des compresses, des solutions dentaires, des implants orthopédiques, des produits de comblements des rides, des ciments osseux. Ces dispositifs médicaux sont associés pour la plupart à des substances médicamenteuses ayant des propriétés antibiotiques, antiseptiques, ou encore anesthésiques. Aucun médicament dérivé du sang n'a été identifié dans cette campagne.

La liste des opérateurs inspectés figure en annexe 1.

#### 3. Modalités de la campagne

Les inspections ont été menées par 6 inspecteurs et ont fait l'objet d'une information préalable des opérateurs.

Les inspections ont été conduites selon une méthodologie homogène et prédéfinie qui comporte notamment la vérification des points suivants :

- le système de management de la qualité (système documentaire, audits internes) ;
- les certificats CE des dispositifs médicaux combinés mis sur le marché ;
- la complétude des dossiers techniques, avec notamment, l'utilité de l'ajout de la substance médicamenteuse, l'avis sur la qualité et la sécurité de cette substance par une autorité compétente ainsi que les études précliniques et cliniques, la conformité aux exigences essentielles, la gestion des risques, l'étiquetage et les instructions d'utilisation des dispositifs ;
- les conditions de fabrication, de contrôle et de libération des lots de produits ;
- la production (hygiène, locaux, maintenance, stockage, fabrication, contrôle, conditionnement) ;
- la gestion des non conformités, des réclamations et de la matériovigilance.

### IV. RESULTATS – CONSTATATIONS

Les principaux points nécessitant de la part des opérateurs la mise en œuvre d'actions correctives sont décrits ci-après. Ils résultent d'une analyse de l'ensemble des constats de non-conformités effectués au cours des inspections.

Dans cette campagne, le nombre moyen d'écarts est de 9 avec un minimum de 2 et un maximum de 18. Ce constat prend en compte 10 opérateurs sur les 11 inspectés ; un opérateur ayant été écarté car il regroupe 30% des écarts de la campagne dont 59% des écarts majeurs. Cet opérateur a d'ailleurs fait l'objet d'une décision de police sanitaire (DPS). Le descriptif des écarts par domaine est présenté en annexe 2.

Trois domaines inspectés se détachent nettement dans cette campagne, car ils totalisent 78% de l'ensemble des écarts. De plus, tous les opérateurs font l'objet de non-conformités dans au moins un de ces 3 domaines, qui correspondent :

- **au dossier technique ;**
- **à la qualification et validation (locaux, équipement et matériel) ;**
- **aux déclarations et aux certificats CE de conformité.**

## 1. Points majeurs à améliorer

### • **Dossier technique :**

Tous les opérateurs ont fait l'objet de non-conformités portant pour la plupart sur au moins un des aspects suivants du dossier technique :

- **les notices et étiquetage**, notamment sur les mises en garde et les précautions à prendre par les utilisateurs en lien avec la substance médicamenteuse ;
- **les spécifications du dispositif**, notamment l'absence de critères de propreté microbiologique, de caractérisation de la substance médicamenteuse...;
- **l'avis relatif à la substance médicamenteuse**, notamment l'absence de consultation de l'Autorité Compétente ou de la justification de la non application de la règle 13 ;
- **les exigences essentielles**, notamment une démonstration incomplète des normes revendiquées, l'incomplétude de mise à jour du dossier et d'éléments relatif à la sécurité et la performance du dispositif ;
- **l'analyse de risque**, notamment un processus incomplet d'analyse de risque comme l'absence de surveillance "post marché" ou la non prise en compte du changement d'un fournisseur majeur ou des niveaux de risques résiduels non justifiés ;
- **la gestion des changements**, notamment une documentation incomplète sur ce sujet ;
- **la performance et la stabilité du dispositif et en particulier de la substance médicamenteuse**, notamment une démonstration incomplète après stérilisation du dispositif.

### • **Qualification et validation des procédés de stérilisation**

7 opérateurs ont fait l'objet de manquements en lien avec l'absence :

- de justification de la validation des procédés de stérilisation ou de fabrication ;
- de démonstration de l'utilisation d'un seul milieu de culture pour la détermination de la biocharge ;
- de validation de l'effet inhibiteur des produits testés pour estimer la biocharge.

### • **Déclarations et certificats CE de conformité**

7 opérateurs présentent des écarts en lien avec:

- un manque de précision des références des produits couverts par le marquage CE ;
- un manque d'informations dans le certificat CE de conception délivré par l'ON.

## 2. Points positifs, la majorité des opérateurs ont :

- une gestion des ressources humaines et des formations satisfaisante ;

- un système de management de la qualité suffisamment documenté ;
- des conditions de production et de traçabilité globalement satisfaisantes ;
- une gestion des réclamations et de la matériovigilance opérationnelle pour la plupart des opérateurs.

## V. SUITE D'INSPECTION

Lorsque les inspections conduisent à des constats d'écart importants, l'ANSM décide des suites visant à la régularisation de la situation. Selon la gravité de la situation ces suites peuvent être :

- Un rappel à la loi appelant expressément l'attention de l'opérateur sur certains sujets (mesure non contraignante) ;
- Une injonction imposant des mises en conformité dans un délai déterminé (mesure contraignante). Cette mesure est adoptée après une procédure contradictoire initiée par une lettre préalable à injonction ;
- Une décision de police sanitaire pouvant aller jusqu'à interdire la mise sur le marché du produit et le cas échéant son retrait du marché (mesure contraignante). Cette décision est adoptée après une procédure contradictoire (projet de DPS).

Cette campagne a donné lieu pour 2 opérateurs sur les 11 inspectés à des suites administratives dont un rappel à la loi et une décision de police sanitaire (DPS).

La DPS prise pour un opérateur fait suite à des manquements multiples ne permettant pas d'avoir l'assurance de la maîtrise des exigences essentielles pour la mise sur le marché d'un dispositif médical combiné. La DPS a abouti à la suspension de la fabrication, de l'exportation, de la distribution, de la mise sur le marché ainsi que le retrait de colles chirurgicales stériles jusqu'à la mise en conformité des produits avec la réglementation en vigueur. Elle est publiée sur le site internet de l'ANSM.

## VI. CONCLUSION

La mise sur le marché de produits combinés est soumise à une réglementation spécifique. Sur cet aspect, la campagne d'inspections a montré des incomplétudes dans le dossier technique pour la moitié des fabricants en lien avec la substance médicamenteuse. Or, la présence d'une telle substance au sein d'un dispositif médical demande un avis documenté, notamment, pour bien indiquer dans la notice les éventuelles contre-indications.

L'ANSM ne peut que recommander aux opérateurs de s'appuyer sur les guides pour faciliter l'application de la réglementation.

Les fabricants se sont engagés à mettre en œuvre les actions correctives nécessaires afin de se mettre en conformité avec la réglementation. La présente synthèse a été diffusée aux opérateurs concernés aux fins d'améliorations de leurs pratiques.

## Annexe 1

### Liste des opérateurs inspectés

INSTITUT GEORGES LOPEZ  
LABORATOIRE ATOZIZINE  
LABORATOIRE GENEVRIER  
LABORATOIRE URGO  
LA BROSSE ET DUPONT  
MICROVAL  
7 MED INDUSTRIE  
SEPTODON  
SYNIMED  
TEKNIMED  
VIVACY

## Annexe 2

