



Direction de l'Inspection
Pôle Inspection en Surveillance du Marché

SYNTHESE CAMPAGNE D'INSPECTIONS

THEME : Enquête sur les milieux de transport et conservation cellulaires destinés aux analyses d'anatomie et cytologie pathologiques dans les pathologies du col de l'utérus (virus HPV)

Résumé :

Une campagne d'inspections sur les milieux de transport et de conservation cellulaires utilisés en phase préanalytique pour la détection en biologie moléculaire des Papillomavirus (HPV) a été conduite entre 2012 et 2013 par la Direction de l'inspection de l'ANSM. Elle a concerné 12 opérateurs.

L'objectif de cette campagne était de s'assurer de la prise en compte par les responsables de la mise sur le marché des exigences réglementaires applicables que ce soit en terme de fabrication et contrôle, de démonstration des performances, de la sécurité de ces dispositifs et de marquage CE.

Cette campagne a conduit à constater des non-conformités importantes notamment l'absence ou l'incomplétude de la documentation technique en particulier, l'absence de démonstration des performances au regard de la stabilité des prélèvements ainsi que des conditions de fabrication non satisfaisantes. Ces non-conformités ont fait, pour certains opérateurs, l'objet de mesures de police sanitaire.

L'ensemble des fabricants concernés ont mis en œuvre des actions correctives afin de mettre en conformité les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro concernés avec la réglementation applicable.

Mots clés : milieu de transport et de conservation cellulaires, cancer du col de l'utérus, biologie moléculaire, stabilité des prélèvements, marquage CE.

I. CONTEXTE DE LA CAMPAGNE D'INSPECTIONS

I.1. Contexte réglementaire

Dans le cadre de ses missions, l'agence opère une surveillance des opérateurs intervenant, notamment dans le domaine du diagnostic in vitro. Cette surveillance s'exerce, notamment par le biais d'inspections visant à vérifier la conformité des pratiques relatives à la mise sur le marché, la fabrication ou la distribution des dispositifs concernés avec la réglementation applicable et/ou par le biais d'évaluations relatives à la qualité des produits et à la conformité des documents requis dans le cadre de la réglementation.

Les milieux de transport et de conservation cellulaires, au regard de leur finalité sont des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

A ce titre, ces dispositifs doivent être marqués CE selon la directive 98/79/CE et répondre aux exigences essentielles de santé et sécurité qui leur sont applicables. Les procédures d'évaluation de la conformité applicables à ce type de dispositifs ne nécessitent pas l'intervention d'un organisme notifié et se déroulent sous la seule responsabilité du fabricant responsable de la mise sur le marché qui doit établir la documentation technique requise dans le cadre du marquage CE permettant de justifier de la conformité des dispositifs et notamment d'en démontrer les performances analytiques et cliniques au regard de la destination du dispositif.

Dans ce contexte, une campagne d'inspections d'opérateurs intervenant dans la conception, la fabrication, ou la mise sur le marché français de milieux destinés au transport et à la conservation cellulaires de prélèvements gynécologiques à des fins d'analyses a été initiée.

I.2. Motivation de cette campagne d'inspections

Le cancer du col utérin se situe au 2ème rang des cancers chez la femme dans le monde en termes d'incidence et au 1er rang en termes de mortalité principalement dans les pays en voie de développement.

Le cancer du col utérin peut être lié à une infection persistante par certains papillomavirus humains. Une vingtaine de papillomavirus humains (HPV) est à l'origine du cancer du col de l'utérus. Cependant les plus fréquemment en cause sont les génotypes HPV16 et HPV18 responsables de plus de 70 % des cancers du col utérin. Le dépistage par frottis cervical est un moyen qui reste indispensable pour la prévention du cancer du col de l'utérus compte tenu de son évolution lente, de l'existence de nombreuses lésions précancéreuses spontanément régressives ou curables et des stratégies de traitement disponibles.

Les milieux destinés au transport et à la conservation cellulaires sont utilisés en conditions préanalytiques par des praticiens à la suite de prélèvements gynécologiques. Les prélèvements sont transportés et conservés en milieu liquide sur le lieu de réalisation des analyses (laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, laboratoire de biologie médicale). Ils servent à la réalisation de frottis sur lames en couche mince en vue d'analyses morphologiques et cytologiques d'une part et dans le cas de lésions néoplasiques ou indéterminées, ils sont utilisés en deuxième intention pour la détection virale et l'identification des Papillomavirus humains (HPV) par des techniques de biologie moléculaire.

Dans le cadre du contrôle national de qualité externe, une étude menée par l'ANSM dont l'objectif était de décrire les conditions pré-analytiques de réalisation des tests de détection et de génotypage des HPV, a été réalisée et avait montré que dans l'ensemble, les trousseaux commercialisés pour la détection des HPV ne sont pas utilisés exclusivement avec des milieux pour lesquels elles sont validées.

La phase préanalytique de transport et de conservation cellulaires est une étape particulièrement importante et sensible, pour laquelle les conditions de déroulement sont susceptibles d'interférer pour la mise en œuvre ultérieure d'analyses de biologie moléculaire et nécessite que l'intégrité des prélèvements soit préservée afin de garantir les performances des analyses. Les inspections ont donc ciblé en particulier, les milieux de transport et de conservation cellulaires destinés à des applications combinées de cytologie et de virologie.

II. REFERENCES REGLEMENTAIRES

- Code de la Santé Publique (CSP) et ses textes d'application ;
- Décret no 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code ;
- Arrêté du 9 novembre 2004 fixant les listes de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro mentionnées à l'article R. 5221-6 du code de la santé publique ;
- Arrêté du 9 novembre 2004 précisant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles définies aux articles R. 5221-15 et R. 5221-16 ;
- Arrêté du 9 novembre 2004 précisant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles définies aux articles R. 5221-23 à R. 5221-28 ;
- Arrêté du 25 février 2005 relatif à la déclaration prévue à l'article L. 5221-3 ;
- Décret no 2012-744 du 9 mai 2012 relatif à la publicité pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;
- Ordonnance n° 2001-198 du 1er mars 2001 relative à la transposition de la directive 98/79/CE ;
- Directive IVD 98/79/CE.

III. DEROULEMENT DE LA CAMPAGNE D'INSPECTIONS

III.1. Objectifs

L'objectif de cette campagne d'inspections était d'apprécier le respect des exigences réglementaires applicables aux milieux de transport et de conservation cellulaires mis sur le marché français et utilisés dans le cadre des applications diagnostiques liées au cancer du col de l'utérus, en particulier de vérifier :

- l'accomplissement des procédures d'évaluation de la conformité qui leur sont applicables au titre de la directive 98/79/CE et la complétude des dossiers de déclaration de conformité (marquage CE) permettant de justifier de la conformité documentaire des dispositifs aux exigences essentielles de santé et sécurité ;
- la maîtrise des procédés de production et la traçabilité des opérations de production et de contrôles ;
- la traçabilité des opérations de distribution ;
- les modalités de gestion des incidents de vigilance.

III.2. Opérateurs inspectés

La direction de l'inspection a conduit cette campagne entre décembre 2012 et décembre 2013.

Au total, 14 inspections ont été réalisées et ont concerné 12 opérateurs intervenant dans la conception, la fabrication et/ou la mise sur le marché de 8 milieux de transport et de conservation cellulaire différents destinés à des analyses de cytologie et à la détection virale d'HPV par biologie moléculaire en deuxième intention.

- 9 responsables de la mise sur le marché en leur nom. Parmi ceux-ci, 4 réalisent des opérations de fabrication pour leur compte et/ou pour le compte de tiers et 5 d'entre eux n'exercent aucune opération de fabrication et sous traitent l'ensemble des opérations. Un seul réalise des opérations de fabrication pour son propre compte et met le produit en son nom sur le marché.
- 2 opérateurs, sous-traitant de fabrication dont un qui intervient pour plusieurs des fabricants responsables de la mise sur le marché. Un de ces opérateurs est situé hors France.
- 1 opérateur qui intervient dans le processus en tant que personne à l'origine de la formulation de milieux et est impliqué dans certaines études cliniques de performances réalisées.

Les opérateurs ayant fait l'objet d'inspections sont des petites structures comprenant un effectif de 1 à 30 personnes et réalisant des chiffres d'affaires compris entre 150 000 euros annuel et 11 millions d'euros. La plupart de ces structures exerce une activité exclusivement centrée sur les analyses d'anatomie et cytologie pathologiques et la majeure partie de l'activité est générée par un seul dispositif de diagnostic (milieu de transport et de conservation cellulaires) ou une gamme de dispositifs constituée de dispositifs annexes. Deux structures sont présentes sur le marché avec une gamme de dispositifs en anatomie et cytologie pathologiques plus étendue. Une structure est établissement pharmaceutique et le chiffre d'affaires réalisé par la mise sur le marché de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro en anatomie et cytologie pathologiques ne représente que 10% de son chiffre d'affaires global. Le volume moyen annuel de flacons unitaires de milieu de transport et de conservation cellulaires mis sur le marché français varie d'environ 150 000 flacons à 300 000 flacons selon les opérateurs concernés.

La campagne réalisée a porté uniquement sur des opérateurs implantés sur le territoire français à l'exception d'un sous-traitant réalisant des étapes de production hors de France.

Il existe d'autres opérateurs, responsables de la mise sur le marché, et localisés à l'international, dont les milieux de transport et de conservation cellulaires mis sur le marché en leurs noms sont utilisés sur le territoire français. Ces opérateurs n'ont pas fait l'objet d'inspections dans le cadre de cette campagne.

Le panel des opérateurs inspectés dans le cadre de cette campagne ne se veut donc pas exhaustif du marché français des milieux de transport et de conservation cellulaire mais a pour objectif de permettre une étude ciblée sur l'activité de certains opérateurs et en particulier de petite taille.

La liste des opérateurs inspectés est en annexe.

III.3. Modalités de la campagne d'inspections

III.3.1. Etapes de la campagne d'inspections

⇒ Une première phase s'est déroulée en décembre 2012 et entre avril 2013 et juin 2013

Une première inspection ciblée menée auprès d'un opérateur exerçant son activité en tant que responsable de la mise sur le marché de dispositifs destinés au transport et à la conservation cellulaires de prélèvements gynécologiques à des fins d'analyses en anatomie et cytologie pathologiques et en détection virale par biologie moléculaire, plus particulièrement dans le cas du cancer du col de l'utérus, a révélé des non-conformités importantes, notamment en termes de conformité à la réglementation et de performances des dispositifs.

Ces constats ne permettaient pas de garantir le respect des exigences essentielles de santé et de sécurité des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, mis sur le marché. Les mesures de mise en conformité ont conduit la société concernée à mettre fin à son activité.

Cette inspection a permis d'identifier des opérateurs intervenant dans le domaine et impliqués dans une ou plusieurs étapes du processus conduisant à la mise sur le marché des dispositifs. Ces opérateurs ont également été inspectés.

Cette première phase a concerné au total 7 opérateurs intervenant dans la conception, fabrication et/ou la mise sur le marché de 4 milieux différents.

⇒ Une deuxième phase s'est déroulée entre septembre 2013 et décembre 2013

A partir d'une recherche documentaire et de données bibliographiques intégrant des études comparatives visant à analyser les performances des différents milieux, cinq nouveaux opérateurs impliqués dans la fabrication et/ou la mise sur le marché de 5 milieux ont été identifiés. Un de ces milieux avait déjà fait l'objet d'une inspection en première phase chez un autre opérateur, concernant les aspects relatifs à sa mise sur le marché.

2 opérateurs identifiés en phase 1 ont fait l'objet d'une réinspection suite à la mise en œuvre d'actions correctives.

III.3.2. Méthodologie d'inspection

L'ensemble des inspections ont été conduites selon des modalités et une méthodologie harmonisées.

Cette méthodologie a permis la revue des aspects suivants :

- l'organisation de l'entreprise, la définition des responsabilités, la formation du personnel
- le système de management de la qualité (système documentaire, audits internes) ;
- l'accomplissement des procédures d'évaluation de la conformité des dispositifs, les déclarations CE de conformité établies par les responsables de la mise sur le marché et la complétude de la documentation technique requise ;
- les exigences réglementaires applicables aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro en ce qui concerne l'étiquetage et la notice des dispositifs ;
- les conditions de production, de contrôle et de libération des lots de dispositifs produits ;
- les contrats de sous-traitance, le cas échéant ;
- la traçabilité des matières premières, semi-finis, produits finis ;
- la traçabilité des opérations de distribution ;
- les modalités de gestion des non conformités, des réclamations et des signalements de vigilance.

Le schéma de ces inspections est adapté aux activités des opérateurs inspectés, fabricant responsable de la mise sur le marché avec ou sans activité de fabrication, sous-traitant de fabrication, distributeur.

Ainsi,

- sur les sites des fabricants, responsables de la mise sur le marché, qui détiennent le dossier de marquage CE, une attention particulière est portée à l'analyse des risques, à l'évaluation des performances et aux études de stabilité des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;
- sur les sites où s'exercent des activités de production, les conditions de production et de contrôle ainsi que la maîtrise des équipements utilisés dans le cadre de ces opérations ont été particulièrement étudiées ;
- sur les sites de distribution, les conditions de stockage et la traçabilité des opérations sont particulièrement examinées ;
- sur les sites qui gèrent la vigilance, les conditions de gestion et de traitement des signalements de vigilance sont examinées.

IV. RESULTATS - CONSTATATIONS

Les principaux points positifs et les points nécessitant la mise en œuvre d'actions correctives de la part des opérateurs sont décrits ci-après. Ceux-ci résultent d'une analyse de l'ensemble des constats effectués au cours des inspections. La répartition des écarts par domaine est en annexe.

Les écarts constatés concernent majoritairement l'accomplissement des procédures de marquage CE ainsi que les non-conformités relatives aux conditions de production. Ces deux points ont été notés chez l'ensemble des opérateurs concernés.

La répartition des non-conformités spécifiques à ces domaines figure en annexe.

Ces constats ont rendu nécessaires des décisions importantes de la part de l'ANSM pour mise en conformité des produits :

- Deux sociétés ont fait l'objet d'une décision de police sanitaire concernant la suspension de fabrication, de mise sur le marché, d'exportation, de distribution et d'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro utilisés en tant que milieu de transport et de conservation et mis sur le marché en leur nom. Le retrait des dispositifs mis sur le marché a également été demandé. Des informations concernant ces décisions et leur suivi font l'objet d'un développement spécifique au chapitre V.
- Une société a fait l'objet d'un projet de décision de police sanitaire qui est resté sans suite après la décision de la société responsable de la mise sur le marché des dispositifs concernés d'interrompre transitoirement jusqu'à mise en conformité la mise sur le marché du dispositif milieu de transport et de conservation cellulaires pour une application dans le cadre de la détection en biologie moléculaire des Papillomavirus. La destination du dispositif a été revue et seule une indication pour des applications en cytologie a été retenue.
- 8 sociétés ont fait l'objet d'une mise en demeure

Parmi ces sociétés :

- Une société a déclaré la cessation de son activité.
- Une société, sous-traitant de fabrication, s'est engagée à interrompre ces activités de production pour les dispositifs concernés. Ses donneurs d'ordres, responsables de la mise sur le marché, ont mis en place ou sont en cours d'étude de solutions autres pour assurer la fabrication de leurs dispositifs dans des conditions conformes à la réglementation.
- Une société concernée et impactée par l'arrêt de production de son sous-traitant a suspendu la mise sur le marché de son dispositif jusqu'à mise en conformité.

IV.1. Points positifs

La campagne d'inspections a engendré une prise de conscience des opérateurs inspectés, de leurs responsabilités mais aussi de l'impact que peuvent avoir les conditions pré-analytiques sur les performances des tests de détection et de génotypage des HPV. Elle s'est traduite par la mise en œuvre d'actions correctives importantes.

IV.2. Points à améliorer

Les principales non-conformités observées ont porté sur :

➤ L'accomplissement des procédures d'évaluation de la conformité applicables aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

78% des fabricants responsables de la mise sur le marché n'ont pas accompli les procédures d'évaluation de la conformité applicables à ces dispositifs et en particulier n'ont pas établi la documentation technique requise par les exigences de la directive 98/79/CE.

Néanmoins, tous les dispositifs identifiés revêtent le marquage CE de conformité au niveau de l'étiquetage et une déclaration CE de conformité attestant de la conformité aux exigences requises par la directive 98/79/CE a été établie par 66% des responsables de la mise sur le marché.

➤ La constitution de la documentation technique

L'examen des données détenues par les fabricants responsables de la mise sur le marché pour justifier de la conformité des dispositifs aux exigences essentielles de santé et sécurité a été réalisé de façon systématique.

Il a été constaté que les données détenues par les fabricants responsables de la mise sur le marché sont très incomplètes, en particulier :

- Les informations de conception ne sont pas systématiquement étayées ;
- Les données sur les définitions de responsabilités et le système de management de la qualité du fabricant et de ses sous-traitants, ne sont pas ou peu documentées ;
- Les informations relatives aux procédés de fabrication et aux méthodes de contrôle des dispositifs ne sont pas systématiquement mentionnées au sein de la documentation technique ;
- Les données relatives à l'analyse de risques ne prennent pas en compte l'ensemble des risques potentiels depuis la phase de conception jusqu'à la phase d'utilisation du dispositif ou bien aucune analyse de risques n'a été réalisée ;
- Les études de performances font référence dans la plupart des cas à des données bibliographiques qui ne permettent pas de démontrer les performances des dispositifs, en

particulier dans le cadre de la détection virale et de l'identification des Papillomavirus par des techniques de biologie moléculaire ;

- Les études de stabilité sont absentes ou ne permettent pas d'étayer les données énoncées par le fabricant, en particulier la stabilité des prélèvements dans le liquide de conservation n'est pas démontrée et les températures de conservation indiquées ne sont pas justifiées.

Dans les cas où la documentation technique n'a pas été établie, les fabricants responsables de la mise sur le marché ne disposent pas de ces données.

En conséquence, les fabricants concernés par la mise sur le marché de milieux de transport et de la conservation cellulaires destinés à des applications combinées de cytologie et de virologie ne disposent pas pour la plupart de données suffisantes permettant de justifier notamment des performances et de la stabilité des dispositifs. Ces manquements majeurs ne permettent pas de démontrer la conformité de ces dispositifs aux exigences essentielles de santé et de sécurité qui leurs sont applicables.

➤ **L'étiquetage et la notice des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro**

Dans 55% des cas, aucune notice n'est associée au dispositif médical de diagnostic in vitro et dans tous les cas, lorsque la notice est présente, elle est incomplète et ne comprend pas l'ensemble des mentions et informations requises par les exigences de la directive 98/79/CE. En particulier :

- La destination du dispositif avec l'usage auquel il est destiné et notamment, son application pour des analyses de biologie moléculaire dans le cadre de la détection des HPV n'est pas systématiquement revendiquée ou au contraire exclue. L'utilisation du dispositif dans le cas de la détection des HPV ne mentionne par ailleurs pas systématiquement les techniques et trousseaux de biologie moléculaire avec lesquelles le dispositif a été validé ;
- Les limites d'utilisation et en particulier, la stabilité du prélèvement dans le liquide de conservation n'est pas indiquée ;
- Les performances revendiquées ne sont pas mentionnées tant pour les applications cytologiques que de biologie moléculaire.

L'étiquetage des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro revêt le marquage CE de conformité mais les mentions relatives à l'étiquetage des dispositifs sont incomplètes. Le symbole IVD n'est pas systématiquement mentionné et le format des dates de péremption ne répond pas aux exigences de la directive 98/79/CE.

➤ **La sous-traitance des opérations de fabrication**

88% des fabricants responsables de la mise sur le marché sous-traitent les opérations de production, contrôle et libération des dispositifs mis sur le marché en leur nom.

20% ont établi des dispositions contractuelles définissant les responsabilités respectives et un cahier des charges précis incluant des spécifications de conformité et des modalités de libération des lots au regard des contrôles prédéfinis. Dans les autres cas, les contrats sont soit inexistantes ou non-signés des deux parties soit très incomplets en ce qui concerne la définition des responsabilités et les spécifications de conformité.

➤ **Les opérations de production, contrôle qualité et libération**

Parmi les opérateurs réalisant des opérations de fabrication dans le cadre d'une sous-traitance ou pour leur propre compte, des non-conformités importantes ont été observées et ont concerné :

- l'absence de maîtrise des conditions environnementales en production comprenant, notamment l'habillage des opérateurs en zone de production, la propreté des locaux (sols, murs), la préservation des dispositifs au cours des opérations de répartition ;
- le mélange de flux liés à un stockage désordonné et/ou à une absence d'identification du statut des dispositifs et de leur conformité au cours des opérations de production ;
- les opérations de maintenance des équipements et installations ;
- l'absence de validation des processus de nettoyage des équipements de production et des processus de répartition ;
- l'absence ou l'incomplétude de modalités documentées pour le contrôle à réception des matières premières, pour la fabrication, le contrôle qualité et la libération des dispositifs ;
- la traçabilité des opérations de production et contrôles (incomplétude des enregistrements) ;
- l'absence de maîtrise des conditions de stockage (maîtrise des températures).

➤ **La traçabilité des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro**

La traçabilité des dispositifs avec leurs numéros de lot n'est pas systématiquement assurée lors des expéditions vers les clients.

➤ **Les non-conformités relatives au système de management de la qualité**

67% des opérateurs ne disposent pas d'un système de management de la qualité suffisamment développé et opérationnel, en particulier les principaux processus ayant une incidence sur la qualité des dispositifs ne sont pas établis et documentés. En particulier, les responsabilités et modalités relatives à la gestion documentaire, à l'évaluation et à la surveillance des fournisseurs et sous-traitants, aux activités de contrôles et libération, au traitement des réclamations ne sont pas systématiquement définies documentées et les activités enregistrées.

➤ **Les non-conformités relatives à la vigilance sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro**

67% des opérateurs n'ont pas défini de procédure systématique de recueil, d'examen et de traitement des réclamations ni de modalités pour informer l'Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé dans le cas d'incidents ou risques d'incidents relatifs aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et susceptibles d'avoir un effet néfaste sur la santé des personnes.

V. CAS PARTICULIERS : ALPHAPATH ET CYTOMEGA

Les inspections réalisées dans les établissements ALPHAPATH et CYTOMEGA ont mis en évidence des non-conformités critiques et majeures concernant les aspects réglementaires liés à la mise sur le marché de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, milieu de transport et de conservation cellulaires, spécifiquement le non-respect des procédures d'évaluation de la conformité requises et en particulier, l'absence de démonstration des performances des dispositifs au regard de leur destination ainsi que des non-conformités importantes concernant les conditions de production de ces dispositifs.

Ces infractions ont fait l'objet de décisions administratives de police sanitaire publiées sur le site internet de l'ANSM.

Ces décisions de police sanitaire relatives aux dispositifs « milieu de transport et conservation cellulaire » mis sur le marché par ces sociétés ont conduit celles-ci à prendre des mesures correctives d'envergure consistant d'une part, en la rénovation des locaux afin de garantir des conditions de production satisfaisantes pour assurer la qualité des produits, d'autre part à mettre en place un système de management de la qualité opérationnel et apte à garantir la maîtrise des processus. Par ailleurs, les activités liées à la mise sur le marché des dispositifs ont été réorganisées et la mise sur le marché d'un des dispositifs concernés par la décision de police sanitaire a été définitivement interrompue.

Ces deux opérateurs ont fait l'objet d'une inspection de suivi par l'ANSM afin de vérifier la mise en œuvre des actions correctives. L'effectivité des actions correctives a été constatée et les décisions de police sanitaire ont fait l'objet d'abrogations publiées sur le site internet de l'ANSM.

VI. CONCLUSION

➤ *Au regard des objectifs*

La campagne a révélé que les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro milieu de transport et conservation cellulaires utilisés en phase préanalytique pour des prélèvements gynécologiques en vue d'analyses de biologie moléculaire dans le cadre de la détection et de l'identification des Papillomavirus (HPV) sont des dispositifs marqués CE au titre de la directive 98/79/CE qui ne répondent pas pour la plupart à l'ensemble des exigences réglementaires requises en termes de santé et de sécurité. En particulier, les performances de ces dispositifs pour garantir la stabilité des prélèvements en vue d'analyses de biologie moléculaire sont peu ou pas documentées et les conditions de production de ces dispositifs ne sont pas de nature à garantir la qualité des dispositifs au regard de leur revendications.

➤ *Au regard des enjeux sanitaires*

L'absence de démonstration des performances et les conditions de production peu satisfaisantes ont conduit l'Agence à prendre des mesures de police sanitaire visant à suspendre la mise sur le marché, la fabrication, l'exportation, la distribution et l'utilisation de certains de ces dispositifs ou à demander des mesures correctives immédiates en vue de mettre en conformité les dispositifs et les activités avec les exigences réglementaires applicables.

➤ *Au regard des opérateurs*

La campagne a permis de sensibiliser les opérateurs sur l'importance de la phase préanalytique dans le rendu des résultats, sur la nécessité d'apporter pour de tels dispositifs la démonstration des performances revendiquées. Des actions correctives conséquentes ont été engagées afin d'assurer la complétude de la documentation technique requise dans le cadre du marquage CE et la conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité.

Les mesures prises par les responsables de la mise sur le marché ont conduit à revoir les mentions qui figurent sur l'étiquetage et la notice des dispositifs et à mettre ceux-ci en conformité avec la réglementation applicables. Ainsi, des modifications ont été apportées aux notices et incluent, notamment des revendications plus précises concernant la destination des dispositifs et des informations sur les conditions de stabilité des prélèvements.

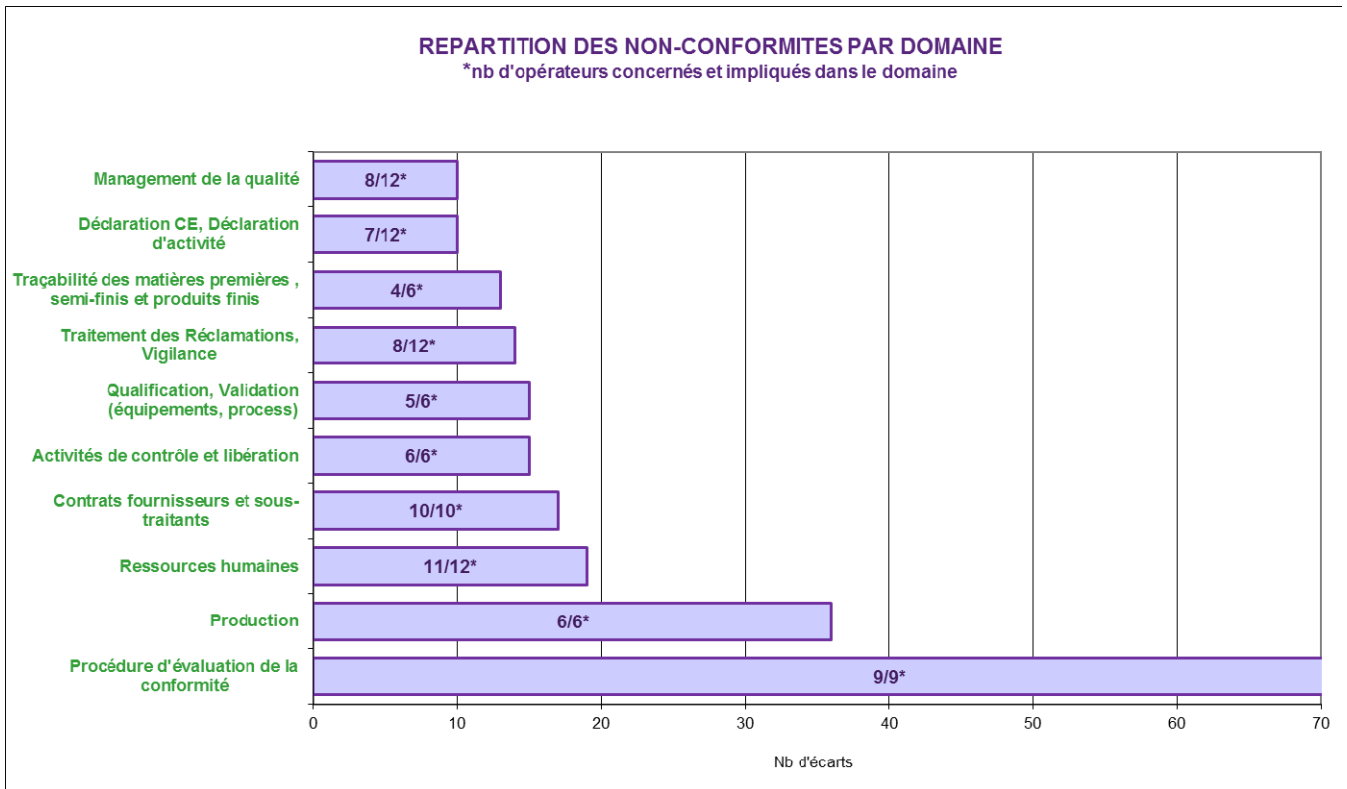
Des actions correctives ont été mise en œuvre pour assurer des conditions de production favorables à garantir la qualité des dispositifs.

En outre, les opérateurs ont été sensibilisés sur des points majeurs relatifs à la mise en place d'un système de management de la qualité pour contribuer à définir les responsabilités, à structurer, organiser et garantir la traçabilité de l'ensemble des processus.

Des mesures correctives sont également engagées en ce qui concerne les aspects relatifs à la vigilance sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et à la traçabilité des opérations de distribution.

Un suivi des actions correctives est engagé. Toutes les sociétés feront l'objet d'une inspection de suivi. Les sociétés ayant fait l'objet de mesures de police sanitaire ont déjà été ré-inspectées afin de vérifier si les engagements pris sont effectifs et de nature à garantir la conformité des produits aux exigences requises.

Au regard des actions mises en œuvre, les mesures de police ont été abrogées.



Liste des opérateurs inspectés :

- **NKH CELLSCIENCES**
- **ALPHAPATH**
- **CYTOMEGA**
- **GENERIC VISION**
- **KABCYT**
- **MEDAP**
- **LABORATOIRE PHILIPPE DAVIOUD**
- **LABONORD**
- **SWITCH**
- **NOVACYT**
- **VERBIESE**
- **QUALICYT**