



Direction de l'Inspection

Pôle Inspection en Surveillance du Marché

SYNTHESE CAMPAGNE D'INSPECTIONS

THEME : Prothèses totales du Genou et éléments constitutifs

Résumé : Une campagne d'inspections a été réalisée, entre 2012 et 2013, chez des fabricants de prothèses totales du genou (PTG) par la Direction de l'inspection de l'ANSM.
Elle a concerné 14 opérateurs.

L'objectif de cette campagne était de s'assurer de la prise en compte par les fabricants des exigences réglementaires applicables en termes de fabrication et contrôle, de démonstration des performances et de la sécurité des dispositifs médicaux et de marquage CE.

Il a été constaté que les aspects liés au système de management de la qualité, au marquage CE des dispositifs, à la gestion des ressources humaines et des compétences et aux exigences de déclaration réglementaires sont globalement satisfaisants.

Les conditions de production, les points relatifs à l'hygiène, aux locaux, à la traçabilité et au stockage des matières premières et à la fabrication répondent aux exigences essentielles réglementaires applicables.

En revanche, il a été constaté que les opérateurs ne disposent pas de tous les éléments attendus concernant la démonstration de la biocompatibilité des dispositifs médicaux qu'ils mettent sur le marché.

Cette campagne a également mis en exergue des écarts sur la maîtrise et la justification des spécifications des procédés de stérilisation.

Les fabricants concernés ont mis en œuvre des actions correctives pour :

- la mise en conformité des dossiers techniques, en particulier, sur les études et analyses à réaliser en termes de biocompatibilité ;
- la formalisation des validations des procédés pour l'obtention et la maîtrise de l'état stérile.

MOTS-CLES : Inspection, dispositifs médicaux (DM), prothèses totales du genou (PTG), marquage CE, stérilisation, biocompatibilité.

I. ENJEUX SANITAIRES

L'ANSM exerce une surveillance particulière sur les dispositifs médicaux à risques. C'est dans ce cadre que s'inscrit la campagne d'inspections sur les PTG en tant que DM implantables. Les enjeux de ces inspections sont de vérifier le respect par les fabricants des exigences réglementaires applicables permettant de démontrer la sécurité et les performances de ces dispositifs et de s'assurer, le cas échéant, de la mise en œuvre des actions correctives nécessaires.

II. REFERENCES REGLEMENTAIRES

- Code de la Santé Publique (CSP) et ses textes d'application ;
- Décret n° 2009-482 du 28 avril 2009 paru au JORF du 30 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux ;
- Décret n° 2012-743 du 9 mai 2012 paru au JORF du 10 mai 2012 relatif à la publicité pour les dispositifs médicaux ;
- Arrêté du 24 septembre 2012 publié au JORF du 30 octobre 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine et dont la publicité est soumise à autorisation préalable en application de l'article L. 5213-4 du CSP ;
- 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 publié au JORF eu 27 décembre 2011 relatif aux déclarations et à la communication de dispositifs médicaux pris en application de l'article R. 5211-65-1 du CSP ;
- Directive Européenne n°2005-50 du 11 août 2005 de la Commission concernant la reclassification des prothèses articulaires de la hanche, du genou et de l'épaule dans le cadre de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux.

III. DEROULEMENT DE LA CAMPAGNE D'INSPECTIONS

1. Objectifs

La campagne d'inspection sur les PTG avait pour objet de procéder aux vérifications :

- des conditions de production au regard des exigences réglementaires ;
- de la conformité et de la complétude du dossier de marquage CE réglementaire ;
- de la prise en compte par l'opérateur de ses obligations réglementaires en tant que fabricant notamment sur la gestion des réclamations et des signalements de matériovigilance.

2. Opérateurs inspectés

La Direction de l'Inspection a conduit cette campagne entre octobre 2012 et décembre 2013.

14 opérateurs ont été retenus dans cette campagne en grande majorité des sites de production français. Un site de production américain (USA) et son mandataire français ont également été inspectés.

Les fabricants inspectés sont pour la plupart des entreprises ayant des effectifs inférieurs à 75 salariés avec des chiffres d'affaire (CA) qui s'échelonnent entre 500 000 euros et 20 millions d'euros. Quatre fabricants emploient plus de 140 salariés avec des CA allant de 50 millions d'euros à plus de 4 milliards de dollars.

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 sujets suivants :

- les conditions de gestion du personnel dédié aux principales activités à responsabilité (organigrammes, fiches de fonctions, habilitations, délégations, formation) ;
- le système de management de la qualité (système documentaire, audits internes, audits externes) ;
- les certificats CE des dispositifs médicaux implantables mis sur le marché ;
- la complétude des dossiers techniques, notamment, sur les études précliniques et cliniques, 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, le suivi des modifications apportées aux dispositifs médicaux ;
- la qualification et validation des locaux et des équipements ;
- la production (hygiène, locaux, maintenance, stockage, fabrication, contrôle, conditionnement, stérilisation, traçabilité...);
- la gestion des non conformités, des réclamations et des signaux de matériovigilance, ainsi que le processus prévu en cas de rappels de produits ;
- la maîtrise de la sous-traitance et les contrats établis entre les fabricants de PTG et leurs fournisseurs et/ou sous-traitants.

IV. RESULTATS – CONSTATATIONS

Les principaux points positifs et les points nécessitant de la part des opérateurs la mise en œuvre d'actions correctives 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 présentée en annexe 2.

Les écarts constatés relatifs à la démonstration de la biocompatibilité des dispositifs médicaux et ceux relatifs à la validation des procédés de stérilisation ont fait l'objet d'un développement spécifiques au §3 de ce chapitre.

1. Points positifs

➤ **Système de management de la qualité (SMQ)**

Les fabricants ont mis en place une politique, des engagements et un système de management de la qualité satisfaisants.

Les aspects réglementaires liées aux déclarations d'activité, certificats de marquage CE, autorisation de publicité sont globalement pris en compte et documentés.

➤ **Traçabilité, contrôle et libération et gestion des non-conformités et réclamations**

Dans le cadre de leur système qualité, les fabricants inspectés gèrent de façon satisfaisante la traçabilité des matières premières, des composants et des produits finis sortants. De la même manière, les conditions de production sont correctement documentées ainsi que le contrôle et les activités de libération des lots.

➤ **Ressource humaine**

La formation des salariés et la gestion des compétences sont satisfaisantes.

➤ **Documentation technique**

Les procédés de fabrication, l'analyse de risques et les tests de sécurité mécanique n'appellent pas de remarque particulière et sont bien documentés.

➤ **Production**

L'hygiène, les règles d'habillage en fabrication, les locaux, le matériel, le stockage et les conditions de fabrication (en amont du nettoyage) sont également satisfaisants et maîtrisés.

2. Points à améliorer

➤ **Qualification et validation (34 % écarts)**

Chez 11 fabricants parmi les 13 inspectés, de nombreux écarts ont été constatés sur les approches méthodologiques mises en œuvre, d'une part, pour déterminer la biocharge et, d'autre part, pour l'obtention de l'assurance de la stérilité des dispositifs médicaux. Ce point est développé au § 3 de ce chapitre.

La norme NF S94-091, le plus souvent revendiquée, décrit les exigences de validation pour le procédé de nettoyage des implants orthopédiques avant conditionnement final.

Les inspecteurs ont montré que, la démonstration de la qualification des procédés de nettoyage et de conditionnement reste incomplète pour 7 opérateurs.

➤ **Documentation technique** (27% écarts)

Les écarts relatifs à la constitution du dossier technique et notamment pour les aspects relatifs à la démonstration de la biocompatibilité des dispositifs médicaux ont été constatés pour 12 fabricants sur 13.

Ce constat est développé au § 3 de ce chapitre.

➤ **Production**

Quelques écarts ont été identifiés, chez un nombre limité d'opérateurs, concernant le suivi de la qualité des circuits d'eau et d'air utilisés en production.

➤ **Sous-traitance d'opérations et achats**

Des audits externes des sous-traitants ne sont pas toujours réalisés ce qui ne permet pas d'assurer et de démontrer la maîtrise des activités sous-traitées. De même, la criticité des activités des sous-traitants n'est pas toujours prise en compte pour la détermination de la fréquence des audits.

➤ **Ressources humaines**

Les fiches de fonctions ne précisent pas toujours clairement les responsabilités du personnel et notamment celles réglementaires en termes de matériovigilance et réclamations.

➤ **Matériovigilance**

La procédure de matériovigilance ne précise pas toujours le délai dans lequel les déclarations doivent être transmises à l'autorité compétente ainsi que les critères d'appréciation permettant de décider si un incident doit être déclaré. Le code de la santé indique la notion de déclaration sans délai à l'ANSM de tout incident ou risque d'incident (R.5212-14).

3. Points particuliers

La validation des procédés de stérilisation par irradiation gamma et la maîtrise de la biocharge regroupent le plus grand nombre d'écarts observés lors de cette campagne d'inspections. Bien que les opérateurs revendiquent l'utilisation des normes harmonisées relatives à ces thématiques (norme NF EN ISO 11137-1 relative à la Stérilisation des produits de santé - Irradiation et la norme NF EN ISO 11737-1 Stérilisation des dispositifs médicaux Méthodes microbiologique), leur application parfois partielle ne permet pas de démontrer de manière probante la conformité des produits aux exigences essentielles réglementaires.

➤ **Détermination de la biocharge**

Plusieurs opérateurs n'apportent pas les éléments justifiant la maîtrise de la détermination de la biocharge que ce soit pour la phase de validation de la méthode utilisée, pour la surveillance réalisée en routine ou encore l'évaluation de ces résultats.

Les écarts constatés portent sur les aspects suivants :

- La sélection de la méthode microbiologique pour la détermination de la biocharge :
 - Utilisation d'un seul milieu de culture sans justification ;
 - Absence de validation de l'effet inhibiteur des produits testés ;
 - Conditions d'incubation inadéquates pour dénombrer les bactéries, levures et moisissures (durée et température).

La norme NF EN ISO 11737-1 (chapitre 6.2) donne des éléments méthodologiques pour l'identification/quantification de tous les micro-organismes susceptibles d'être présents sur les implants.

- La détermination de l'efficacité de récupération microbienne lors de la validation de la méthode.
Par exemple dans un cas le pourcentage de récupération, calculé et validé, a été trouvé inférieur à 50% ; or l'annexe A de la norme NF EN ISO 11737-1 précise que si le taux de récupération est inférieur à 50%, il est recommandé d'apporter des améliorations à la technique.

- Le plan d'échantillonnage utilisé pour la détermination en routine de la biocharge.
Il a été identifié des plans d'échantillonnage insuffisants.
La norme NF EN ISO 11737-1 (chapitre 8) indique qu'un plan bien documenté, doit prendre en compte la taille des lots et la fréquence de l'échantillonnage.

- L'évaluation de la biocharge en routine :
 - Non- respect des procédures en place concernant la fréquence des contrôles ;
 - Absence de définition documentée des seuils d'alerte et d'action ; ces seuils donnent les limites acceptables de charge biologique pour un implant donné et permet, en cas de dépassement, de mettre en place une action corrective (Cf. NF EN ISO 11737-1 chapitre 8).

➤ **Stérilisation par irradiation**

Les principaux écarts mis en évidence lors des inspections sont listés ci-dessous :

- Validation de la stérilisation :
La documentation (chez les fabricants) permettant d'apporter les éléments de preuve de la réalisation de la qualification opérationnelle (QO) ou de performance (QP) était souvent incomplète.
Un rapport de qualification complet et régulièrement mis à jour permet de justifier les spécifications des procédés de stérilisation mises en œuvre (Cf. NF EN ISO 11137-1 chapitre 9.4).
 - la QO doit être accompagnée des résultats permettant d'assurer le fonctionnement du procédé par rapport à des spécifications et des critères définis (cartographie de dose et charge représentative du produit à traiter).
 - la QP doit notamment identifier les doses minimales et maximales appliquées et apporter la preuve de la reproductibilité du procédé.

Ces écarts concernaient notamment :

- i. la disposition des dosimètres, en particulier, sur les points des doses minimales et maximales,
- ii. la caractérisation des dispositifs conditionnés (composition et densité),

La norme précise que ces éléments contribuent à définir le positionnement adéquat des dosimètres pour le traitement de routine.

- Audit de la dose stérilisante :
Lors de plusieurs inspections, la documentation concernant les résultats relatifs aux audits de dose stérilisante a été jugée non satisfaisante avec notamment une inadéquation, d'une part, de leur fréquence et d'autre part de la variabilité de la biocharge.
La réalisation de ces audits s'intègre dans le processus de surveillance pour assurer le maintien de l'efficacité et confirme la pertinence de la dose stérilisante appliquée pour un modèle d'implant donné (Cf. NF EN ISO 11137-1 chapitre 10).
- Etablissement de la dose Max acceptable :
Concernant l'impact de la dose maximale acceptable d'irradiation, certains fabricants n'apportent pas la démonstration que le dispositif médical soumis à cette dose, conserve ses caractéristiques (NF EN ISO 11137 chapitre 8.1).

➤ **Démonstration de la biocompatibilité des dispositifs médicaux**

Les fabricants ont fait le choix de revendiquer les normes européennes harmonisées applicables pour l'évaluation de la biocompatibilité des implants qu'ils mettent sur le marché. La mise en œuvre de ces normes donne présomption de conformité aux exigences essentielles prévues par le code de la santé publique.

Les argumentaires développés dans les dossiers techniques n'apportent pas tous les éléments qui permettent de justifier l'absence de réalisation de certains tests normatifs (série 10993-1 à 18) pour prouver la sécurité des implants. Des écarts récurrents sont décrits concernant l'incomplétude des justifications bibliographiques apportées par les fabricants sur la biocompatibilité des implants, et notamment l'absence de démonstration d'équivalence avec des dispositifs déjà mis sur le marché.

En revanche, lors de cette campagne, il n'a pas été identifié d'élément, remettant en cause le caractère implantable des matériaux utilisés.

Les processus permettant de démontrer la sécurité d'un DM sont décrits dans la norme NF EN ISO 14971 Dispositifs médicaux – Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux.

Il est rappelé que l'acceptabilité biologique des matériaux utilisés, du produit fini et des substances susceptibles d'être relarguées, peut être démontrée par application des normes de la série NF EN ISO 10993-1.

V. CAS PARTICULIER CERAVÉR

Des inspections réalisées dans l'établissement CERAVÉR ont mis en évidence des irrégularités réglementaires liées à la mise sur le marché de certaines prothèses articulaires.

Les écarts constatés n'ont pas été intégrés dans les conclusions de cette campagne et ont fait l'objet d'un traitement séparé.

Les dispositifs médicaux concernés ne disposaient pas de certificat CE réglementaire nécessaire à leur mise sur le marché. Ces infractions ont fait l'objet de décisions administratives de police sanitaire publiées sur le site internet de l'ANSM.

L'ANSM n'a identifié aucun élément faisant suspecter un risque sanitaire propre à ces dispositifs.

CERAVÉR a fait l'objet d'une inspection de suivi permettant de constater la mise en œuvre des actions correctives nécessaires et des actions demandées dans le cadre des décisions de police sanitaire.

VI. CONCLUSION

Cette campagne d'inspections, dédiée aux prothèses totales du genou et à leurs éléments constitutifs, a permis de sensibiliser les fabricants sur l'incomplétude, dans leur dossier technique, des données précliniques portant sur les aspects de biocompatibilité et sur la démonstration de la validation du procédé de stérilisation et des méthodes de contrôles associées.

Les fabricants se sont engagés à mettre en œuvre les actions correctives nécessaires afin de se mettre en conformité avec la réglementation.

Ces engagements feront l'objet d'un suivi dans le cadre des actions de surveillance du marché mises en œuvre.

En l'absence de risque avéré, aucune suite administrative n'a été engagée vis-à-vis de ces fabricants à l'exception d'un, pour lequel, des décisions de police sanitaire ont été décidées et suivies. Ces décisions ont été justifiées par la mise sur le marché de dispositifs médicaux en l'absence de certificat CE valide.

Annexe 1

Liste des opérateurs inspectés

- IMPLANET
- AMPLITUDE
- ASTON MEDICAL
- BIOMET France
- CERAVER – LES LABORATOIRES OSTEAL
- EUROS
- EVOLUTIS
- FH INDUSTRIE
- TORNIER
- X NOV
- DEDIENNE
- STRYKER Inc (USA)
- STRYKER France (mandataire)
- FII

Annexe 2

