

**Direction de l'inspection
Pôle inspection surveillance du marché**

Personne chargée du dossier :

Tél. :

Fax. :

Email. :

Référence :

*2016011900015*Saint-Denis, le **19 JAN. 2016**Monsieur Jean Claude ARION
Président directeur Général
LABORATOIRES ARION
694, avenue du Dr Maurice DONAT
06250
MOUGINS – SOPHIA ANTIPOLIS

Monsieur,

Monsieur _____, et Monsieur _____ inspecteurs de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ont réalisé du 16 au 18 novembre 2015, une inspection dans l'établissement LABORATOIRES ARION situé 694, avenue du Dr Maurice DONAT, 06250 MOUGINS – SOPHIA ANTIPOLIS, dont vous êtes le président directeur général.

Vous trouverez, ci-joint, et dans les conditions prévues à l'article R.5313-3 du code de la santé publique, le rapport préliminaire établi à la suite de cette mission.

Dans ce modèle, la procédure contradictoire est matérialisée par trois documents distincts : le rapport (préliminaire) d'inspection, vos engagements sur papier libre (qu'il est possible de nous faire parvenir par voie électronique), le rapport final. Les documents émis par mes services vous sont envoyés sous forme de copies, les originaux étant conservés à la Direction de l'inspection.

Dans le cadre de la mise en application par l'Agence des principes de gestion du risque, le rapport évolue et intègre une section supplémentaire (partie 3) relative aux risques identifiés. Cette nouvelle partie permet de constituer le cas échéant un tableau des risques identifiés à partir des écarts et/ou remarques relevés au cours de l'inspection. Ce nouveau rapport fait l'objet d'une phase pilote d'une année. Vous trouverez, pour votre information, une note explicative plus détaillée sur le site internet de l'Agence à la rubrique : activités > élaboration de bonnes pratiques > Phase pilote – Nouveau format de rapport d'inspection.

En conséquence, vous voudrez bien dans un délai de 15 jours à réception du présent courrier me faire connaître vos observations comportant :

- les réponses aux écarts et/ou remarques figurant dans ce rapport intégrant le cas échéant une partie relative à l'analyse des causes et vos engagements sur les mesures correctives mises en œuvre ainsi que sur leur échéancier ;
- les commentaires éventuels sur les éléments descriptifs figurant dans ce rapport ;
- un engagement présentant la démarche globale qui sera mise en œuvre pour gérer les risques identifiés ainsi que le délai associé. Les éléments constitutifs de la méthodologie ne doivent pas être fournis en réponse au rapport. La vérification de la mise en œuvre effective de cette démarche de gestion des risques identifiés et des mesures en résultant sera réalisée lors de l'inspection suivante en particulier au regard de ses résultats.

Passé ce délai, le rapport pourra être réputé contradictoire et les conclusions des inspecteurs devenir définitive.

Vous serez rendu destinataire du rapport final qui comprendra les conclusions définitives de l'inspection.

Je vous prie de croire, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

La chef du pôle inspection en surveillance du marché

P.J : Rapport préliminaire d'inspection

SOMMAIRE

I.	ABREVIATIONS ET DEFINITIONS	3
I.1	Abréviations.....	3
I.2	Définitions.....	3
II.	RENSEIGNEMENTS GENERAUX	3
II.1	Présentation de l'entreprise et de ses activités.....	3
II.2	Certification(s) réglementaire(s).....	4
II.3	Certifications normatives.....	4
II.4	Historique de la dernière inspection de matériovigilance.....	5
II.5	Principaux changements depuis la dernière inspection.....	5
II.6	Principaux changements prévus.....	5
II.7	Champs et objectifs de l'inspection.....	5
II.8	Référentiels applicables.....	5
II.9	Personnes rencontrées.....	6
II.10	Documents référencés (non transmis).....	6
II.11	Annexes.....	6
III.	CONSTATATIONS, ÉCARTS ET REMARQUES RELEVÉS LORS DE L'INSPECTION	7
III.1	Portefeuille de dispositifs médicaux.....	7
III.2	Système de Management de la Qualité (SMQ).....	8
III.3	Organisation du personnel.....	11
III.4	Interfaces.....	12
III.5	Contrats.....	12
III.6	Audits.....	13
III.7	Revue de Direction.....	13
III.8	Traçabilité.....	14
III.8.1	Traçabilité ascendante des matières et composants des produits finis.....	14
III.8.2	Traçabilité descendante des produits finis.....	14
III.9	Gestion des réclamations et de la matériovigilance (MV).....	15
III.9.1	Cas issus de la notification non sollicitée (hors études cliniques).....	15
III.9.2	Cas issus de la notification sollicitée (études cliniques).....	17
III.10	Gestion des actions correctives et préventives (CAPAs/FSCAs).....	17
III.11	Rappels de lots.....	18
III.12	Réponses aux demandes des autorités.....	18
III.13	Examen systématique des données acquises post-commercialisation.....	18
III.14	Archivage.....	19
IV.	RISQUES IDENTIFIÉS	20
IV.1	Liste des risques identifiables dans une inspection de matériovigilance.....	20
IV.2	Répartition des non-conformités relevées lors de cette inspection, par risques.....	21
V.	SYNTHESE ET CONCLUSION PROVISOIRE AVANT RÉPONSE DE L'ÉTABLISSEMENT	22

I. ABREVIATIONS ET DEFINITIONS

I.1 Abréviations

CAPA	Action corrective et préventive (<i>Corrective Action Preventive Action</i>).
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.
CSP	Code de la santé publique.
EI	Incident ou effet indésirable non classé comme un EIG.
EIG	Incident grave ou effet indésirable grave.
FSCA	Action corrective de sécurité (<i>Field Safety Corrective Action</i>).
FSN	Information de sécurité aux clients et/ou utilisateurs (<i>Field Safety Notice</i>).
MV	Matériorvigilance.
OBL	Fabricant, sous ses propres marques, de produits issus d'autres fabricants (<i>Own Brand Labeller</i>).
OEM	Fabricant d'origine (<i>Original Equipment Manufacturer</i>).
PSUR	Rapport périodique actualisé de sécurité (<i>Periodic Safety Update Report</i>).
SMQ	Système de Management de la Qualité.

I.2 Définitions

- **Incident grave / Effet indésirable grave** (Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux, Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité, CSP Art L 5212-2 et R 5212-14) :
Tout incident ou risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers. Les fabricants, les utilisateurs et les tiers sont tenus d'informer immédiatement les autorités compétentes de la survenue de tels incidents ou risques d'incidents sur leur territoire, dès qu'ils en ont connaissance.
- **Dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers** (Guide européen MEDDEV 2.12-1 « *Guidelines on a Medical Devices Vigilance System* » points 3.1.2 et 5.1.1) :
 - Maladie menaçant le pronostic vital ;
 - (et/ou) Incapacité ou handicap significatif et persistant ;
 - (et/ou) Evènement entraînant une intervention médicale ou chirurgicale ;
 - (et/ou) Evènement entraînant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ;
 - (et/ou) Mort ou mise en danger du fœtus ou malformation congénitale.

II. RENSEIGNEMENTS GENERAUX

II.1 Présentation de l'entreprise et de ses activités

La société « Laboratoires ARION » a été créée en 1994. Elle a le statut d'une SAS (Société par Actions Simplifiée) au capital de 100 000 euros. Elle est dirigée par Monsieur . Les Laboratoires ARION ont le statut de fabricant responsable de la mise sur le marché d'implants mammaires destinés à la chirurgie esthétique, plastique et reconstructrice.

Son effectif comporte 46 personnes, dont 22 affectées en production. L'entreprise travaille en 2 équipes : l'une de 8 heures à 15 heures, l'autre de 22 heures à 5 heures (uniquement pour les opérations de trempage). Il y a environ 200 implants mammaires fabriqués par jour. Le chiffre d'affaires de la société pour 2014 s'élève à environ . La part des ventes en France représente environ du chiffre d'affaires, le reste étant réalisé à l'export (Europe et hors Union Européenne), dont les principaux marchés sont en Amérique latine (Brésil, Colombie, Chili, Venezuela, Mexique).

Son activité est consacrée au développement, à la production et à la mise sur le marché, en son nom propre et sous ses propres marques d'implant mammaires et de sizers.

Les implants mammaires fabriqués par les Laboratoires ARION se déclinent en deux gammes principales :

- les implants mammaires à base de silicone : Monobloc® silicone lisse rond ; Monobloc® silicone micro texturé rond ; Monobloc® silicone texturé rond ; Monobloc® silicone anatomique ;
- les implants mammaires à base d'hydrogel CMC (carboxy méthylcellulose) : Monobloc® Hydrogel CMC rond ; Sizers Monobloc® Hydrogel.

Tous ces implants sont constitués d'une membrane monobloc obtenue par un système planétaire, mis au point par les Laboratoires ARION. La fabrication des implants est réalisée sur le site de Mougins – Sophia Antipolis et ceux-ci sont ensuite stérilisés à l'oxyde d'éthylène chez un prestataire qui est

3

Le site de Mougins-Sophia Antipolis comporte les bâtiments suivants :

- un bâtiment administratif ;
- un bâtiment logistique (zone de stockage et de livraison) ;
- deux bâtiments de production.

Il existe également un bâtiment de stockage avancé, susceptible d'être utilisé pour les implants mammaires prêts à l'expédition, pour les consommables et les matières premières, situé Chemin de l'Industrie -- Le Boccace - au Cannet (Alpes-Maritimes)

Le réseau de commercialisation du laboratoire Arion comprend :

- deux distributeurs sur la France : société (mais pas de stockage) et société
- la vente directe à des établissements de santé ; (4 commerciaux salariés, 1 export et 3 France)
- la vente via des distributeurs établis dans 28 pays dans le monde.

Les volumes de ventes d'implants mammaires réalisés par le laboratoire ARION pour l'année 2015 devraient atteindre environ unités dans le monde, dont environ unités en France.

Les matières premières utilisées dans la fabrication des enveloppes et des gels de silicone proviennent du fournisseur pour le silicone.

Selon les déclarations recueillies lors de l'inspection, l'activité de traitement des réclamations et de matériovigilance (MV) est entièrement réalisée sur le site de Mougins et ne fait donc l'objet d'aucune sous-traitance. Cette activité est gérée à l'aide d'une base de données informatique EXCEL.

II.2 Certification(s) réglementaire(s)

Dans le cadre des procédures de marquage CE définies à l'article R 5211-34 du code de la santé publique (CSP), le Laboratoire ARION a choisi l'annexe II (Déclaration CE de conformité, Système complet d'assurance de la qualité) point 3 (Système qualité) et point 4 (Examen de la conception) de la directive 93/42/CEE pour garantir la conformité des dispositifs médicaux qu'il met sur le marché, aux exigences essentielles de sécurité et de santé qui leur sont applicables.

II.3 Certifications normatives

La société « Laboratoires ARION » est certifiée ISO 13485:2003 pour les activités de développement, production et distribution d'implants mammaires.

Le certificat correspondant – n° 9973 révision 3 – a été délivré par l'organisme LNE-GMED en date du 11 octobre 2014. Il est valide jusqu'au 10 octobre 2017

II.4 Historique de la dernière inspection de matériovigilance

La société ARION n'a pas fait l'objet d'une inspection antérieure ciblée sur la matériovigilance.

II.5 Principaux changements depuis la dernière inspection

Non applicable.

II.6 Principaux changements prévus

Non applicable.

II.7 Champs et objectifs de l'inspection

En application de l'article L 5313-1 du CSP, cette inspection avait pour objectif d'apprécier le respect des dispositions législatives et réglementaires relatives aux activités et aux produits mentionnés à l'article L 5311-1 du CSP. Elle a porté sur les activités de matériovigilance définies aux articles R 5212-1 à R 5212-3 du même code et exercées par le laboratoire ARION.

Le champ de l'inspection a donc couvert l'ensemble de l'organisation et de l'activité de cette société en matière de matériovigilance (MV).

II.8 Référentiels applicables

Référentiels opposables :

- Code de la Santé Publique (CSP) et ses textes d'application, en particulier les articles L 5211-3-2, L 5212-2, R 5211-39, R 5212-1 à R 5212-5, R 5212-13 à R 5212-17, R 5212-22 et R 5212-23 relatifs à la matériovigilance ;
- 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 ;
- Déclarations et communications prévues aux articles L 5211-3-1 et R 5211-65-1 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 de l'article R 5211-65-1 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.

Référentiels non opposables (guides) :

- Guide européen MEDDEV 2.12/1 « *Guidelines on a Medical Devices Vigilance System* » ;
- Guide européen MEDDEV 2.7/3 « *Clinical investigations : Serious adverse event reporting under Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC* » ;
- Guide européen MEDDEV 2.12/2 « *Post market clinical follow-up studies* ».

II.9 Personnes rencontrées

Monsieur		Président directeur Général
Madame		Responsable qualité Adjointe affaires réglementaires et matériovigilance
Monsieur		Assistant qualité

II.10 Documents référencés (non transmis)

- Référence 1 Certificat CE de conformité des dispositifs médicaux mis sur le marché par les Laboratoires ARION, à l'Annexe II point 3 et point 4 de la Directive 93/42/CEE, délivré par l'organisme notifié LNE (0483);
- Référence 2 Certificats CE de conformité des dispositifs médicaux de classe III mis sur le marché par le Groupe SEBBIN, à l'Annexe II point 4 de la Directive 93/42/CEE, délivrés par l'organisme notifié LNE,
- Référence 3 Correspondance avec les Autorités Compétentes – 2013/2014/2015.

II.11 Annexes

- Annexe 1 Incomplétudes relevés en matière de gestion des compétences et des habilitations du personnel impliqué ou susceptible d'être impliqué dans des cas MV ;
- Annexe 2 Non conformités relevées lors de la revue des cas individuels de réclamations et de MV issus de la notification non sollicitée.
- Annexe 3 Etudes cliniques planifiées, en cours et terminées, conduites sur des implants mammaires et promues par les Laboratoires ARION.

III. CONSTATATIONS, ÉCARTS ET REMARQUES RELEVÉS LORS DE L'INSPECTION

Les écarts, précédés du symbole « E », sont des non-conformités notifiées par rapport à des référentiels réglementaires applicables aux dispositifs médicaux, notamment le code de la santé publique (CSP).

Les remarques, précédées du symbole « R », bien que ne constituant pas des non-conformités notifiées par rapport à des référentiels réglementaires, mettent en évidence soit des défauts plus ou moins graves constatés lors de l'inspection et constituant un risque de santé publique soit des non-conformités à des normes revendiquées ou à des recommandations (guides).

Les écarts, qui sont suivis entre parenthèses des référentiels réglementaires applicables aux dispositifs médicaux, des normes revendiquées et des guides, lorsque ces derniers existent et viennent en appui des référentiels précités, n'exonèrent pas des obligations de mise en conformité à toutes autres réglementations, notamment à celles prises en application des législations sur la sécurité des personnes et sur la protection de l'environnement.

Les écarts et les remarques appellent une réponse écrite de l'établissement inspecté.

Les écarts et remarques sont hiérarchisés selon trois niveaux « Critique », « Majeur » et « Autre ». Les deux premiers niveaux figurent en regard du numéro de l'écart ou de la remarque correspondant. L'absence de l'une de ces deux mentions indique que l'écart ou la remarque a été classé « Autre ».

Les définitions adoptées pour chacun des niveaux sont les suivantes :

- Est « Critique » un manquement dans le système, les processus et les pratiques de matériovigilance qui provoque des effets importants allant à l'encontre du droit, de la sécurité ou du bien-être des patients ou entraîne un risque de santé publique ou indique une violation grave des textes réglementaires en vigueur.
- Est « Majeur » un manquement dans le système, les processus et les pratiques de matériovigilance qui pourrait provoquer des effets importants allant à l'encontre du droit, de la sécurité ou du bien-être des patients ou pourrait entraîner un risque de santé publique ou indique une divergence majeure par rapport aux textes réglementaires en vigueur.
- Est identifié « Autre » un manquement dans le système, les processus et les pratiques de matériovigilance qui ne devrait pas entraîner d'effet nocif sur le droit, la sécurité ou le bien-être des patients.

Des manquements non considérés comme majeurs, pris isolément, peuvent constituer, une fois cumulés, un regroupement majeur.

L'ensemble des textes réglementaires cités peut être obtenu par une recherche sur le site internet du Journal Officiel : [http : //www. legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)

Les guides européens cités peuvent être obtenus par une recherche sur le site internet de la Commission européenne : ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines

III.1 Portefeuille de dispositifs médicaux

La disponibilité et la validité des certificats CE des dispositifs médicaux commercialisés par les laboratoires ARION ont été vérifiées lors de l'inspection. Les certificats CE couvrant les dispositifs médicaux mis sur le marché par le Groupe, en tant que fabricant, figurent en *Références 1 et 2* de ce rapport.

Dans le cadre des procédures de marquage CE définies à l'article R 5211-34 du CSP, la société « Laboratoires ARION » a choisi l'annexe II (déclaration CE de conformité, système complet d'assurance de la qualité) points

3 et 4 de la directive 93/42/CEE pour garantir la conformité des dispositifs médicaux qu'elle met sur le marché, aux exigences essentielles de sécurité et de santé :

- Le certificat CE de conformité à l'annexe II point 3 de la directive – n° 9369 révision 4 – portant sur les implants mammaires pré-remplis de gel de silicone – a été délivré par l'organisme notifié LNE-GMED en date du 5 août 2015. Il est valide jusqu'au 10 octobre 2017 ;
- Le certificat CE de conformité à l'annexe II point 4 de la directive – n° 10086 révision 7 – portant sur les implants mammaires Monobloc® Silicone SOFTOne® – a été délivré par l'organisme notifié LNE-GMED en date du 06 juillet 2015. Il est valide jusqu'au 15 février 2019 ;
- Le certificat CE de conformité à l'annexe II point 3 de la directive – n° 9371 révision 3 – portant sur les implants mammaires pré-remplis d'hydrogel-CMC – a été délivré par l'organisme notifié LNE-GMED en date du 05 novembre 2014. Il est valide jusqu'au 10 octobre 2017 ;
- Le certificat CE de conformité à l'annexe II point 4 de la directive – n° 8695 révision 3 – portant sur les implants mammaires Monobloc® HYDROGEL – a été délivré par l'organisme notifié LNE-GMED en date du 25 mars 2015. Il est valide jusqu'au 22 février 2020.

Cette vérification révèle que les certificats CE des dispositifs médicaux commercialisés par les Laboratoires ARION sont disponibles et valides.

Une liste de validité des certificats CE a été présentée avec les dates de fin de validité.

III.2 Système de Management de la Qualité (SMQ)

La vérification des éléments du SMQ effectuée lors de l'inspection a porté sur les processus :

- de gestion documentaire (procédures, enregistrements et archivage) ;
- de gestion des compétences et des habilitations du personnel impliqué ou susceptible d'être impliqué dans des cas de matériovigilance ;
- d'audits de la matériovigilance ;
- de gestion des réclamations ;
- de matériovigilance ;
- de gestion des actions correctives et préventives (CAPAs et FSCAs) ;
- de rappel de lots de dispositifs ;
- d'examen systématique des données acquises sur les dispositifs depuis leur production.

Les laboratoires ARION ont formalisé la gestion des compétences et des habilitations du personnel dans une procédure intitulée « *management des ressources* » (PG17) et dans un mode formulaire fiche individuelle de formation (Form09) ainsi que dans une matrice de compétences aux postes de travail (Form14)

E1 Les dispositions prises par les laboratoires ARION pour formaliser la gestion des compétences et des habilitations de son personnel sont incomplètes pour ce qui concerne l'activité MV (Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité Art 2 points 3.2 b et 5.2, CSP Art L 5212-2 et R 5212-14, norme ISO 13485 revendiquée points 4.2.1 c, 6.2.1, 6.2.2), dans la mesure où le système documentaire ne décrit pas les modalités :

- 1. de formation, de prise de connaissance ou de sensibilisation du personnel suivant :**

Personnel	Connaissances requises
Personnel en charge de la gestion des réclamations et de la MV.	<ul style="list-style-type: none"> • Référentiels MV (Directive 93/42/CEE, Meddev 2.7/3, Meddev 2.12/1, Meddev 2/12/2). • Risques liés aux dispositifs médicaux commercialisés par les laboratoires ARION.
Personnel <i>Marketing</i> et <i>Commercial</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • Risques liés aux dispositifs médicaux commercialisés par les laboratoires ARION. • Sensibilisation à l'identification des cas MV.
Personnel d'accueil en charge de diriger les appels vers le personnel en charge des réclamations et de la MV pendant les heures ouvrables et de réceptionner les appels déposés sur répondeur hors heures ouvrables.	<ul style="list-style-type: none"> • Risques liés aux dispositifs médicaux commercialisés par les laboratoires ARION. • Sensibilisation à l'identification des cas MV.

2. de formations, de prises de connaissance ou de sensibilisations périodiques permettant de maintenir les habilitations de ce personnel.

La société ARION a formalisé la gestion des audits dans une procédure intitulée « *Audits qualité interne* » (PG09).

E2 Les audits des activités de gestion des réclamations et de la MV ne sont pas complètement décrits dans le système documentaire de la société ARION, ce qui ne permet pas d'attester précisément de toutes les dispositions prévues pour évaluer l'efficacité des processus liés à ces activités (Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité Art 2 points 3.1 (7^{ème} tiret) et 3.2 b, norme ISO 13485 revendiquée points 8.2.2 et 8.5.1), s'agissant des champs d'audits portant sur la gestion des cas groupés de MV, en termes de :

- détection et gestion des signaux récurrents ;
- évaluation périodique des données post-commercialisation, des analyses de risques et du rapport bénéfice/risque des dispositifs médicaux ;
- construction et transmission des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) des dispositifs médicaux concernés.

La société ARION a formalisé la gestion des réclamations dans une procédure intitulée « *gestion des réclamations clients liées à la performance des implants* » (Réf. PG03). Cette procédure ne fait pas référence au formulaire *Cerfa N° 10246*05* et au logigramme d'aide au signalement des incidents mais renvoie à la procédure « *maitrise de la matériovigilance* » (PG04). Cette dernière mentionne le formulaire *Cerfa N° 10246*05* et le logigramme d'aide au signalement des incidents intégré dans ce formulaire.

E3 La société ARION n'a pas suffisamment formalisé dans son système documentaire ¹ (Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité Art 2 point 3.1 (7^{ème} tiret), norme ISO 13485 revendiquée points 8.2.4 et 8.5.2, Meddev 2.12/1 points 5.1.1 B et 5.1.5) :

1. La méthodologie de gestion de la causalité (imputabilité) des réclamations et des signalements de MV vis-à-vis des dispositifs médicaux concernés, avec notamment :

- les critères de causalité ;

¹ En complément du logigramme d'aide au signalement des incidents issu du formulaire *Cerfa N° 10246*05* référencé dans la procédure de maitrise de la matériovigilance des Laboratoires ARION.

- les démarches à conduire par le personnel habilité pour établir ou exclure la causalité (enquêtes, recherches d'antécédents sur des effets indésirables similaires à ceux reportés, avis médical des praticiens, mise en évidence d'erreurs d'utilisation ou de mésusages...);
2. La méthodologie de gestion des cas d'erreurs d'utilisation ou de mésusages (cas individuels et cas générant des augmentations de signaux) liés à des effets indésirables, notamment sur la base :
- d'une évaluation des risques permettant de classer ou pas chaque cas d'erreur ou de mésusage parmi les EIGs et de le gérer, le cas échéant, selon le processus prévu pour les EIGs (déclaration de tels cas aux autorités concernées) ;
 - de mesures de réduction des risques d'erreurs ou de mésusages, associées le cas échéant à des CAPAs ou FSCAs (modification des étiquetages et des instructions d'utilisation, informations des clients et/ou des utilisateurs via des FSN sur les mesures de réduction des risques mises en œuvre, si nécessaire).

R1 Le processus de gestion de la MV décrit dans le système documentaire des Laboratoires ARION devrait être complété dans la mesure où il n'indique pas que les cas d'erreurs d'utilisation voire de mésusages induisant des EIGs doivent également être déclarés aux autorités compétentes concernées (Meddev 2.12/1 points 5.1.1 B et 5.1.5).

La société ARION a formalisé la gestion des actions correctives et préventives dans une procédure intitulée « traitement des non conformités » (PG13).

La fiche d'incident ou non-conformité produit (form06) prévoit si une action corrective et préventive est décidée ou non.

R2 Le processus de gestion des CAPAs et des FSCAs décrit dans le système documentaire des laboratoires ARION devrait être complété de sorte :

1. qu'il mentionne clairement les déclarations systématiques, à l'organisme notifié, des CAPAs et/ou FSCAs :
 - prises à la suite des EIGs qui sont à l'origine de telles actions (Meddev 2.12/1 point 5.4.4) ;
 - ou susceptibles d'induire des modifications substantielles dans la conception et/ou les conditions de production des dispositifs concernés (Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité Art 2 point 3.4) ;
 - ou susceptibles d'induire toute modification dans la conception des dispositifs médicaux de classe III (Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité Art 2 point 4.4).
2. qu'il définisse des délais maxima de clôture des CAPAs et/ou FSCAs, afin de réduire le risque que de telles actions restent non clôturées pendant plusieurs mois.

La procédure de gestion de la matériovigilance a été présentée. Celle-ci a été révisée en mars 2011, suite à la dernière inspection de surveillance du marché de l'AFSSAPS. Elle fait le lien avec la procédure de rappel de lots (PG49 du 07/04/11) qui a été mise en place. Une simulation de rappels de lots a également été réalisée en 2011.

La documentation présentée lors de l'inspection en matière de formalisation du processus de surveillance post-marché des dispositifs médicaux est une procédure « dispositions de surveillance post-commercialisation des dispositifs médicaux » (PG48)

R3 Le processus de surveillance post-marché des dispositifs médicaux décrit dans le système documentaire des Laboratoires ARION devrait être complété, en particulier pour ce qui concerne la surveillance des implants mammaires, dans la mesure où il n'indique pas de dispositions relatives à la construction, à la mise à jour et à la consolidation d'un rapport de surveillance post-marché pour chaque catégorie de dispositifs médicaux, sur la base :

1. d'une description des indicateurs pertinents à utiliser, notamment dans le cadre de l'évaluation continue des risques, du rapport *Bénéfice/Risque* et des revues des analyses de

risques des dispositifs médicaux, s'agissant, pour les implants mammaires, de la déclinaison des incidents par :

- typologies d'incidents (ruptures, contractures capsulaires, siliconomes, séromes...)
 - nombres d'incidents rapportés par :
 - régions de survenues des incidents (Monde, Europe, par pays) ;
 - années de ventes et/ou d'implantations ;
 - volumes de ventes réalisés au cours de chaque année de ventes et/ou d'implantations ;
 - types de surfaces, permettant la comparaison du rapport *Bénéfice/Risque* entre les implants mammaires lisses, micro-texturés, texturés et macro-texturés ;
2. d'une description de la méthodologie permettant de :
- dégager les enjeux issus des données de surveillance post-marché ;
 - déclencher les éventuelles CAPAs/FSCAs nécessaires.

E4 La société ARION n'a pas établi de procédure de préparation et de soumission des PSURs à l'ANSM, concernant les implants mammaires (Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité Art 2 point 3.2, norme ISO 13485 revendiquée points 4.2.1 d et 4.2.2 b).

III.3 Organisation du personnel

La vérification des dispositions prises par la société ARION en matière d'organisation du personnel a porté sur :

- l'organigramme du personnel, notamment pour ce qui concerne la gestion des réclamations et la MV ;
- la désignation et la déclaration, à l'ANSM, d'un correspondant MV et de son (ses) suppléant(s), en cohérence avec l'organigramme précité ;
- les fiches de postes et/ou de fonctions du personnel impliqué ou susceptible d'être impliqué dans des cas de MV ;
- la gestion des compétences et des habilitations de l'ensemble du personnel précité ;
- la continuité de l'activité MV.

E5 Les dispositions prises par les Laboratoires ARION en matière de gestion pratique des compétences et des habilitations du personnel impliqué ou susceptible d'être impliqué dans des cas MV sont incomplètes, compte tenu des insuffisances récapitulées en *Annexe 1* de ce rapport, ce qui induit le risque que des signalements MV puissent ne pas être tous traités et déclarés avec la diligence requise (Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité Art 2 points 3.1 (7^{ème} tiret, 3.2 b et 5.2, CSP Art L 5212-2 et R 5212-14, norme ISO 13485 revendiquée point 6.2), dans la mesure où cette société ne dispose pas de la documentation ² attestant de toutes les formations, prises de connaissances ou sensibilisations, pour l'ensemble de ce personnel et selon son degré d'intervention dans les cas MV susceptibles de lui être communiqués :

- aux Référentiels MV (Directive 93/42/CEE, Meddev 2.7/3, Meddev 2.12/1, Meddev 2/12/2) ;
- aux procédures de gestion des réclamations et de la MV ;
- aux risques d'incidents liés aux dispositifs médicaux commercialisés par la société ;
- à l'identification des cas MV et à la transmission de ces cas au personnel habilité à leur traitement.

Dans le cadre de la vérification de la continuité de l'activité MV exercée par les laboratoires ARION, les plannings de présence du correspondant MV et de son suppléant, sur la période du 1^{er} juillet au 31 août 2014, ont été examinés lors de l'inspection.

² Une telle documentation doit comprendre :

- les plans de formation périodiques et nominatifs du personnel ;
- les enregistrements nominatifs attestant des formations suivies par ce personnel et de l'évaluation de l'efficacité de ces formations.

La continuité de l'activité MV exercée par les laboratoires ARION apparaît satisfaisante sur la base des vérifications faites sur les périodes précitées.

III.4 Interfaces

La vérification des dispositions prises par les laboratoires ARION en matière d'organisation et d'interfaçage des circuits de réclamations et de MV liés aux dispositifs médicaux qu'il commercialise a porté sur :

- l'organisation et les interfaces internes du personnel impliqué ou susceptible d'être impliqué dans des cas de réclamations et de MV ;
- l'organisation et les interfaces externes des laboratoires ARION avec ses partenaires et clients.

Compte tenu des informations recueillies lors de l'inspection, les structures et personnes impliquées ou susceptibles d'être impliquées dans les signalements liés à des réclamations et à la MV portant sur l'ensemble des dispositifs commercialisés par les laboratoires ARION peuvent être :

1. Dans l'organisation interne des laboratoires ARION:
 - En matière de recueil des signalements : tous les employés ;
 - En matière de centralisation et de traitement des signalements : le correspondant MV (Responsable Affaires Réglementaires) et son suppléant (la personne Responsable Qualité) ;
2. Dans l'interfaçage externe des laboratoires ARION, comme source complémentaire de recueil de signalements :
 - les clients (établissements de santé) ;
 - le site internet les laboratoires ARION ;
 - les distributeurs de dispositifs médicaux que les laboratoires ARION mettent sur le marché en tant que fabricant ;
 - les autorités compétentes.

R4 Les laboratoires ARION devront compléter leur système documentaire de sorte que celui-ci décrive clairement et de façon exhaustive, l'ensemble de l'organisation et des interfaçages des circuits de réclamations et de MV liés aux dispositifs médicaux qu'ils commercialisent.

III.5 Contrats

Il a été présenté le formulaire « contrat de traçabilité » (Form270) en date du 10/08/2004. Ce document prévoit que le distributeur s'engage à tracer les implants ARION vendus. De même, le distributeur s'engage à informer les utilisateurs et à faire rapatrier dans les meilleurs délais les produits susceptibles de non-conformité ainsi que la communication sans délai, du distributeur au fabricant, de tout incident ou risque d'incident. La conservation des documents afférents est de 15 ans.

De même, il a été présenté le formulaire « *distribution contract* » (Form 291). Celui-ci reprend, notamment, les termes du formulaire pré-cité (form270) dans son article 13 "*observance of product quality assurance standards by the distributor in application of the legislation and regulations on the EC marking and of the ISO 13485 standard*".

La conservation des documents afférents est de 50 ans.

Il a été présenté les contrats des sociétés ; les deux contrats mentionnent en annexe la procédure de matériovigilance PG04.

Cependant, seul mentionne en annexe le signalement d'un incident ou risque d'incident avec le CERFA 10246. Le contrat avec la société ne le mentionne pas.

Il est à noter qu'aucune commande ne passe par ces sociétés et qu'aucun stock n'est géré par ces dernières. Tout est géré par les laboratoires ARION.

Les deux contrats prévoient que les distributeurs avertissent les laboratoires ARION dès qu'ils ont connaissance d'un risque ou d'un incident

En retour la société ARION s'engage à informer les sociétés de toute modification de la procédure de matériovigilance.

- R5 Le contrat de la société [redacted] date de 2010. il y a eu, depuis cette date, 4 versions de la procédure de matériovigilance PG04. La dernière révision date de septembre 2014. Il n'a pu être apporté la démonstration que les Laboratoires ARION ont communiqué la version mise à jour de cette procédure au distributeur**

Il a été présenté deux mails en date de 2013 des laboratoires ARION avec la société [redacted] l'informant de la nouvelle révision de la « form 375 ».

Il a été présenté les contrats de distribution, suivant le formulaire 291, entre les laboratoires ARION et des distributeurs

- R6 Il n'a pas été présenté le formulaire « contrat de traçabilité » (Form270) pour les sociétés [redacted] et [redacted]. En l'absence de contrat de distribution des documents non gérés par la qualité peuvent être utilisés en ce qui concerne la traçabilité et les obligations d'information des Laboratoires ARION en cas d'incident.**

III.6 Audits

Des plannings d'audits, établis par les Laboratoires ARION de 2011 à 2015, ont été présentés lors de l'inspection. Le dernier audit couvrant les activités de gestion des réclamations et de la MV a été réalisé en octobre 2014. Le prochain audit de ces activités est cours de planification.

Les rapports d'audits de ces activités, réalisés en Juin/Juillet 2012 et en Avril 2014, ont également été présentés.

L'audit d'octobre 2014 a été réalisé par un auditeur rattaché au [redacted]. Ce rapport mentionne un item gestion de la matériovigilance.

- E6 La société ARION ne dispose pas de documentation attestant que la conduite de la MV, dans le cadre des études cliniques ³ (non interventionnelles) dont elle est le promoteur, a été auditée (Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité Art 2 points 3.1 (7^{ème} tiret) et 3.2 b, CSP Art L 5212-2 et R 5212-14, Meddev 2.7/3).**

III.7 Revues de Direction

La société Laboratoires ARION réalise des revues de Direction à minima annuellement. Les comptes rendus des revues de Direction portant sur les années 2014 et 2015 ont été présentés lors de l'inspection.

³ Etudes décrites au chapitre III.9.2 de ce rapport.

La revue de direction a pour seul indicateur pas plus de 6% d'augmentation du taux d'incidents. La revue de direction renvoie pour cet indicateur à l'annexe 3 form44 « gestion des risques » et à la form376 « rapport d'évaluation clinique des dispositifs médicaux ». La form376 mentionne que le résultat de l'évaluation clinique est utilisé pour la mise à jour du dossier de gestion des risques et renvoie à la form44-1 et à son annexe. Or sur la form 376 il est juste réalisé une analyse cumulée des incidents.

Il a été présenté le dossier de gestion des risques des implants mammaires monoblocs silicone soft one FORM44-1 en date du 27/10/2015. Ce rapport conclut que l'analyse des risques a été menée en conformité avec la norme ISO 14971 de 2013. Les risques résiduels sont jugés acceptables. Les incidents (réclamations) sont reportés dans l'annexe 3 de la form44-1.

Les données sont exploitées cumulées et aucune analyse de tendance n'est réalisée. Par exemple, l'annexe 3 du form44-1 mentionne 10 et 9 contractures capsulaires respectivement en 2010 et 2011 puis à partir de 2012 25 contractures capsulaires sans qu'aucune conclusion n'en soit faite

- R7 Les revues directions n'intègrent pas la revue des incidents et leurs analyses d'une année sur l'autre. De même, la revue de direction ne dispose pas d'une liste exhaustive des typologies d'incidents reportés, des plus fréquents aux plus rares, par catégories de dispositifs médicaux, pour les implants mammaires : la déclinaison des incidents par types de surfaces, permettant de comparer chaque typologie d'incidents entre les implants mammaires lisses et texturés.**

La procédure PG24 « techniques statistiques » précise que les réclamations clients sont répertoriées dans le listing form07. Le listing form07 est un tableau excel. Une fois par an les statistiques sont extraites et enregistrées dans l'annexe 3 des dossiers «gestions des risques » FORM44.

Concernant la MTV, il est mentionné que tous les 6 mois l'ANSM demande les chiffres de ventes et les incidents correspondants.

La procédure PG13 « traitement des non conformités » fait référence à la procédure PG34 « surveillance du marché ». Or il apparait que la procédure PG34 est intitulée « procédure opératoire relative au registre national pour le contrôle du marché ». Cette procédure a été prolongée de 2013 à 2016, il a été déclaré que cette procédure n'avait plus de raison d'être.

- R8 La procédure PG13 « traitement des non conformités » n'est pas à jours alors que déclarée applicable de 2015 à 2017.**

III.8 Traçabilité

III.8.1 Traçabilité ascendante des matières et composants des produits finis

La vérification de traçabilité ascendante des matières et composants constitutifs des produits finis a porté sur les composants de l'enveloppe et du gel de remplissage de 1 numéro de série 13014516 mentionné dans la fiche d'incident en date du 27/02/2015.

Les dénominations, références articles, numéros de lots, noms des fournisseurs, dates de livraison et certificats ont été retrouvés pour les composants de l'enveloppe et du gel de remplissage de ces implants mammaires. Cet exercice de traçabilité est satisfaisant. Il permet également de retrouver les autres lots de dispositifs fabriqués avec les lots de composants contenus dans cet implant mammaire.

III.8.2 Traçabilité descendante des produits finis

La vérification de traçabilité descendante des produits finis a porté sur le numéro de série d'implant mammaire ciblé dans l'exercice de traçabilité ascendante qui précède.

L'exercice de traçabilité descendante est également satisfaisant, dans la mesure où il permet d'identifier les clients auxquels ces implants mammaires issue du même lot de gel de remplissage.

III.9 Gestion des réclamations et de la matériovigilance (MV)

Il a été présenté la procédure PG03 « gestion des réclamations clients liées à la performances des implants ». Elle est en date de septembre 2014 et porte la révision 19.

Les réclamations peuvent parvenir par mails, fax ou téléphone par les clients, les commerciaux ou les distributeurs.

Par téléphone, les appels sont reçus par les assistants commerciaux et par le responsable assurance qualité.

Le correspondant MV est le PDG (M. Arion) et le suppléant MV est le responsable assurance qualité.

La procédure comporte une page de « distribution ». Cette page correspond à la liste de personnes à qui la procédure a été distribuée. Elle mentionne les services : achats/retours, contrôles techniques, responsable qualité ainsi que les assistantes commerciales export /France.

M. qui est responsable MV n'est pas mentionné dans la distribution.

La procédure prévoit notamment de traitement des incidents, la décision de déclaration de MV, la demande de renvoi au labo Arion, les actions correctives et préventives, la clôture de dossier et les conditions d'archivage.

R9 La procédure PG03 « gestion des réclamations clients liées à la performances des implants » présente un certain nombre d'incohérences notamment :

- **le responsable MV n'en a pas pris connaissance ;**
- **elle renvoie à une instruction ITR137 « traitement des incidents » qui est une ITR annulée.**

La société ARION déclare les cas de rupture dans le rapport périodique de sécurité et estime que 90% des cas de rupture ne sont pas dus à la prothèse mais à la pose.

Tous les incidents sont déclarés à l'ANSM tous les 6 mois conformément au protocole d'évaluation spécifique mis en place.

III.9.1 Cas issus de la notification non sollicitée (hors études cliniques)

A partir de la base de données FORM07 regroupant l'ensemble des réclamations produits des Laboratoires ARION il a été examiné des fiches d' « incidents ou de non-conformités ou de non-conformités produits » ainsi que les documents associés.

Le détail des cas de réclamations et de MV examinés lors de l'inspection figure en Annexe 2 de ce rapport.

Il est à noter que les laboratoires ARION ont reçu deux signalements de MV concernant des lymphomes à grande cellule en 2015 :

- 1) Le premier signalement de cas de lymphome date de février 2015. Il a été enregistré dans la base form07 sous l'indicateur I5 (autres) or il s'agit d'un cas de lymphome avéré par anatomopathologie. Le rapport de gestion des risques a été modifié en juin 2015. Les mesures d'atténuations retenues sont la modification de la notice mentionnant le suivi régulier des patientes et le changement d'implants tous les dix ans.
- 2) Le deuxième signalement de lymphome est en date du 12/10/2015 de l'hôpital de Toulouse. Il s'agit d'un épanchement périprothétique avec confirmation anatomopathologique de lymphome à grande cellule. Signalé aux laboratoires ARION par l'ANSM par un courrier en date du 21 octobre
. Le cas est en cours de traitement.

E7 Majeur

La gestion des réclamations et de la MV exercée par les laboratoires ARION n'est pas conduite conformément à la réglementation en vigueur (Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité Art 2 points 3.1 (7^{ème} tiret) et 3.2 b, CSP Art L 5212-2, R 5212-2, R 5212-3 et R 5212-14, norme ISO 13485 revendiquée points 7.2.3, 8.2.1, 8.4 et 8.5, Meddev 2.12/1 point 5.3), dans la mesure où :

1. Les dossiers de réclamations et de MV ne sont pas systématiquement complets en matière de traçabilité des informations et des enquêtes documentant chaque cas, s'agissant notamment de la traçabilité :
 - a) des documents d'entrée sources (courriers, fax, courriels, enregistrements d'appels téléphoniques...) permettant d'identifier les notificateurs, les dates exactes de réception des signalements et le personnel des laboratoires ARION qui reçoit les signalements ;
 - b) des revues des dossiers de production des dispositifs médicaux impliqués dans des signalements et le cas échéant de la justification de l'absence de revue.
 - c) du contrôle technique qui n'est pas systématiquement réalisé selon la form243 sans justification. De même, la nature du contrôle technique n'est pas justifiée et il n'apparaît pas, le cas échéant, la justification de l'absence de non-conformité ;
 - d) de l'absence d'action corrective/action préventive sans justification alors que la justification est demandé dans la form375.
2. Les enregistrements de certains cas, dans le formulaire FORM06, sont effectués en doublon ou en triple ne comportent pas de statut « ouvert », « en cours » ou « clos », ni le narratif et ni de conclusion sur l'imputabilité/causalité.

R10 La société Arion devrait intégrer, dans son tableau excel Form06, des champs récapitulant les informations et les évaluations faites au regard de chaque point clé du traitement des cas de réclamations et de MV, avec les justificatifs et/ou les références documentaires associés, s'agissant :

1. de la *gravité* du cas (grave / non grave) ;
2. de l'*imputabilité (ou causalité)* du cas (établie, possible, exclue ou inconnue) vis-à-vis des dispositifs médicaux concernés ;
3. du *risque patient* ;
4. des *potentialités d'erreurs d'utilisation* ;
5. des *potentialités de mésusages* ;
6. du *caractère reportable (EIG) ou non reportable (Ei ou ni Ei ni EIG)* de chaque incident ou risque d'incident aux autorités concernées ;
7. des *références des déclarations faites aux autorités concernées*, sous formes de signalements :
 - immédiats (avec les références des rapports d'incidents concernés) ;
 - périodiques (avec les références des PSURs concernés) ;
8. des *résultats finaux d'évaluation de chaque cas et de leurs conclusions* ;
9. des *décisions prises* ;
10. des *critères déclenchant la clôture* de chaque cas.

III.9.2 Cas issus de la notification sollicitée (études cliniques)

Les laboratoires ARION ne disposent pas de liste des essais cliniques en cours, il a été déclaré que seuls deux essais étaient cours.

Les effets indésirables sont mentionnés dans la fiche d'implantation utilisée dans le cadre des suivis cliniques form224.

E8 Majeur

Hormis la fiche d'implantation, il n'a pas été présenté de document formalisant le suivi des effets indésirables constatés lors de ces essais. De plus, il n'a pu être établi lors de l'inspection le suivi effectif des effets indésirables de ces études et leurs intégrations le cas échéant dans le dossier de gestion des risques. (Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité Art 2 points 3.1 (7ème tiret) et 3.2 b, CSP Art L 5212-2, R 5212-2, R 5212-3 et R 5212-14)

L'absence de documentation attestant d'audits de la MV gérée dans le cadre de ces études fait l'objet de l'écart E6 notifié dans ce rapport.

III.10 Gestion des actions correctives et préventives (CAPAs/FSCAs)

Il a été présenté la procédure « actions correctives et préventives » (PG14) en date de septembre 2014.

Elle prévoit le traitement des réclamations et le retour des implants. Il existe une liste de non conformités de production mentionnée dans l'instruction ITR31. Les causes de non-conformités sont traitées par le formulaire FORM262 et les non conformités ayant un impact sur le produit comportent un code initial de risque afin d'être intégrées au dossier de gestion des risques.

Le suivi est réalisé par le responsable assurance qualité.

De même il a été présenté la procédure « traitement des non conformités » (PG13) en date de novembre 2015. Elle précise que les non conformités peuvent provenir des réunions internes, des audits internes, des audits externes ou par le salarié.

Les observations relevées lors des audits internes et externes doivent être enregistrées et traitées de la même manière que les non conformités.

Il a été constaté que la seule CAPA non close (hors audit GMED) concernait la difficulté d'ouverture des emballages des implants hydrogel CMC en date de février 2013.

La procédure gestion des non conformités précise que les non conformités sont analysées lors de la revue de direction annuelle.

La FORM262 précise qu'une évaluation du niveau de risque est réalisée avec une question binaire (oui-non) sur l'impact potentiel produit. Il n'est pas mentionné dans la procédure de traitement des non conformités (PG13) les modalités d'évaluations de ces risques. Ce point ayant été mis en place en novembre 2015, il n'a pu être vu en inspection sa mise en œuvre.

R11 Il appartient à la société ARION de formaliser les critères permettant l'évaluation du niveau de risques dans le FORM 262 permettant de conclure à la présence ou l'absence de risques.

III.11 Rappels de lots

Il a été présenté la procédure « *rappel de lot* » (PG49) en date du 07/10/2015. Elle prévoit la notification aux Autorités Compétentes ainsi que la simulation du rappel de lot. Elle renvoie à la form409.

La procédure de rappel ne prévoit pas de bilan de réconciliation. Elle mentionne « le rapport final devra contenir le bilan quantitatif et qualitatif du rappel permettant de déterminer le devenir des unités initialement expédiées. »

Il a été présenté un exemple de simulation de rappel de lot.

Il n'est pas mentionné :

- le nombre d'unités produites et/ou en cours de production ;
- le nombre d'unités présentes dans les stocks ;
- le nombre d'unités susceptibles de se trouver en dehors des stocks (échantillons expédiés pour analyses et/ou en possession de son personnel par exemple) ;
- le nombre d'unités mises sur le marché et rappelables (non utilisées) ;
- le nombre d'unités mises sur le marché et non rappelables (utilisées) ;
- les éventuelles actions d'améliorations qui pourraient s'avérer nécessaires, à la suite de tels exercices.

R12 La simulation réalisée par les laboratoires ARION ne comporte pas de bilan de réconciliation tel que prévu dans la procédure ce qui ne permet pas de garantir l'efficacité du processus de rappel et les enseignements à en tirer.

III.12 Réponses aux demandes des autorités

La gestion des réponses faites par les laboratoires ARION, aux demandes que lui ont adressées les autorités compétentes, dans le cadre des cas de réclamations et de MV examinés lors de l'inspection, apparaît satisfaisante.

III.13 Examen systématique des données acquises post-commercialisation

La vérification de l'examen systématique des données acquises post-commercialisation a porté sur les mesures mises en œuvre par les laboratoires ARION en matière de :

- détection et gestion des signaux récurrents ;
- revue périodique des analyses de risques et du rapport bénéfice/risque des dispositifs médicaux.

Il a été présenté la procédure « disposition de surveillance post-commercialisation des dispositifs médicaux » (PG48) en date de juillet 2014.

La procédure mentionne en donnée d'entrée les réclamations, les incidents, le suivi clinique, bibliographie.

La procédure mentionne des rapports périodiques de sécurité transmis à l'ANSM tous les 6 mois. Il a été déclaré que cette pratique avait été abandonnée en décembre 2014. A ce jour les laboratoires ARION envoient des rapports périodiques de sécurité (RPS) depuis avril 2014 et un « *periodic safety update report* » (PSUR).

Il est a été déclaré que l'analyse des incidents graves était réalisée dans le rapport d'évaluation FORM376. Or, la procédure « disposition de surveillance post-commercialisation des dispositifs médicaux » ne renvoie pas à ce formulaire. Par ailleurs, il a été déclaré que le suivi des effets indésirables graves était réalisé dans l'analyse des risques. Il a été présenté le tableau de l'analyse des risques de suivi par année des effets indésirables graves.

R13 La surveillance post-marché des implants mammaires commercialisés par les Laboratoires ARION devrait être complétée, de sorte :

- **Que soit fait un rapport de tendances permettant de déterminer l'évolution des effets indésirables constatés**
- **Que soit faite une évaluation comparative du rapport *Bénéfice/Risque* entre les implants mammaires lisses et texturés.**

Le laboratoire Arion dispose d'un periodic safety update report pour le monobloc hydrogel CMC en date du 29/05/2015.

III.14 Archivage

La société ARION a formalisé la gestion des éléments de son système documentaire dans une procédure de « maîtrise des documents et des enregistrements » (PG01) et dans un formulaire associé FORM01.

Concernant la documentation technique, rapport d'audits, rapport d'incidents et les déclarations CE de conformité des dispositifs médicaux, le document Form01 indique « *Archivage 10 ans* ».ainsi que les documents relatifs aux réclamations et à la MV,

Une partie de la documentation relative aux cas de réclamations et/ou de MV est établie en version informatisée (notamment les rapports d'incidents communiqués aux autorités compétentes), le reste de cette documentation est établi en support papier (notamment les fax, les formulaires des dispositifs médicaux impliqués dans des cas de réclamations et/ou de MV ...). Les données informatisées font l'objet d'une sauvegarde quotidienne du serveur des laboratoires ARION. La documentation en support papier est archivée sur le site de d'ARION dans le bureau du Responsable assurance qualité dans une position surélevée. Le bureau, est dans un local dont l'accès n'est pas restreint au seul personnel autorisé.

Une partie des données MV, des débuts de la société à 2008, est archivée chez un prestataire.

Le risque d'inondation est pris en compte et il est prévu en décembre 2015 l'installation d'un serveur résistant au feu et étanche.

R14 Les laboratoires ARION devraient :

- 1. Sécuriser l'archivage des documents de réclamations et de MV en support papier, en matière de :**
 - **solution pérenne de sauvegarde des données papiers contre l'incendie et les inondations**
 - **prévention des risques d'inondation vis-à-vis des locaux d'archivage ;**
- 2. Sécuriser l'archivage des données de réclamations et de MV en version informatisée, en prévoyant la sauvegarde de ces données sur au moins 2 sites distincts pour les données postérieures à 2008 ;**

Il a été présenté la procédure PG01 maîtrise des documents et des documents PG01. La procédure mentionne que les procédures sont revues à une fréquence de 2 ans. L'instruction ITR037 est citée dans la procédure de gestion des réclamations or il apparait que cette instruction est archivé et n'a plus court.

R15 Il appartient à la société ARION de mettre à jours ses procédures en fonction des documents archivés ou supprimés. Les instructions ne possèdent qu'un numéro de révision. Il n'a pas été présenté de documents permettant de garantir que les instructions sont modifiées lors de tout changement de pratique de travail.

IV. RISQUES IDENTIFIÉS

IV.1 Liste des risques identifiables dans une inspection de matériovigilance

Nature	Exemples
Portefeuille de dispositifs médicaux non maîtrisé sur la certification CE.	Absence de certificats CE ou certificats CE échus sur des dispositifs commercialisés par l'établissement.
Système de Management de la Qualité (SMQ) inexistant ou incomplet sur le processus de matériovigilance et/ou les processus connexes.	Documents (procédures et enregistrements) de gestion des réclamations, de matériovigilance, de gestion des CAPA, de gestion des rappels, de surveillance post-commercialisation... inexistant, non à jour ou non gérés dans le système documentaire.
Organisation du personnel impliqué ou susceptible d'être impliqué dans des cas de matériovigilance non maîtrisée ou incomplète.	Organigramme(s), fiches de postes et/ou de fonctions, gestion des habilitations et des compétences du personnel inexistantes ou incomplètes.
Interfaces entre les structures susceptibles d'intercepter des signalements de matériovigilance sur les produits commercialisés par l'établissement non formalisées et/ou incomplètes et/ou non maîtrisées.	Interfaces internes de l'opérateur – sources de recueils de cas MV, structure(s) en charge de leur centralisation et structure(s) en charge de leur traitement – et interfaces externes entre l'opérateur et ses partenaires – distributeurs, fabricants OEM et OBL, autres fabricants, mandataires, importateurs... – non organisées et/ou non formalisées et/ou incomplètement formalisées dans des contrats.
Efficacité du processus de matériovigilance et/ou des processus connexes non évaluée ou insuffisamment évaluée.	Audits du processus de matériovigilance et/ou des processus connexes absents ou incomplets, bilans et analyses de tendances des réclamations, des signalements de matériovigilance et des CAPAs non établis et/ou non reportés en revues de Direction.
Traçabilité nécessaire à l'exercice de la matériovigilance non satisfaisante.	Traçabilité ascendante des composants de dispositifs médicaux et traçabilité descendante des dispositifs fabriqués et mis sur le marché non maîtrisées.
Gestion des réclamations et de la matériovigilance non satisfaisante.	Évaluation des imputabilités et des mésusages non faite ou incomplète. Effets indésirables graves (EIGs) non déclarés aux autorités ou susceptibles de ne pas l'être ou pouvant faire l'objet de doublons, compte tenu des pratiques (erreurs, incohérences, pertes d'informations...). Qualité et/ou délais des déclarations d'EIGs aux autorités non satisfaisants. Mesures de détection des signalements récurrents absentes ou incomplètes.
Gestion des actions correctives et préventives (CAPAs) non satisfaisante.	CAPAs absentes, incomplètes ou tardives suite à signalements d'effets indésirables individuels et/ou récurrents. Absence de déclarations, aux organismes notifiés, de modifications majeures à la suite de CAPAs.
Processus de rappel de lots non satisfaisant ou incomplet.	Absence d'évaluation de l'efficacité du processus de rappel de lots ou processus de rappel non satisfaisant ou incomplet.
Gestion des réponses aux demandes des autorités non satisfaisante.	Réponses aux demandes des autorités absentes, incomplètes ou tardives en matière de matériovigilance et de CAPA associées.
Examen systématique des données acquises post-commercialisation non satisfaisant ou incomplet.	Traitement des signalements récurrents, évaluation continue des risques, du rapport bénéfice/risques et revues des analyses de risques des dispositifs absentes ou incomplètes ou conduits par des évaluateurs non formés aux risques produits.
Archivage non maîtrisé.	Incomplétude des données conservées ou risques de pertes de données sur les documentations techniques, les certificats CE et autres documents des organismes notifiés, les réclamations et données de vigilance. Locaux d'archivage non sécurisés sur les risques d'incendie, d'inondation ou d'accès aux personnes non autorisées.

IV.2 Répartition des non-conformités relevées lors de cette inspection, par risques

Les principales non conformités relevées au cours de cette inspection se répartissent de la façon suivante :

Organisation du personnel impliqué ou susceptible d'être impliqué dans des cas de matériovigilance non maîtrisée et/ou incomplète.	
Ecart et/ou remarques	Classification
E.1, E.5	Autre

Efficacité du processus de matériovigilance et/ou des processus connexes non évaluée ou insuffisamment évaluée.	
Ecart et/ou remarques	Classification
E.2	Autre
E.6	Autre
R.7	Autre

Gestion des réclamations et de la MV non satisfaisante.	
Ecart et/ou remarques	Classification
E.3	Autre
E.7	Majeur

Examen systématique des données acquises post-commercialisation non satisfaisant et/ou incomplet.	
Ecart et/ou remarques	Classification
E.4,	Autre
E.8	Majeur
R.3	Autre
R.13	Autre

V. SYNTHESE ET CONCLUSION PROVISOIRE AVANT RÉPONSE DE L'ÉTABLISSEMENT

L'inspection effectuée du 16 au 18 novembre 2015 sur le site de MOUGINS – SOPHIA ANTIPOLIS (06) des Laboratoires ARION a permis de recueillir les informations relatives à l'organisation et à l'activité de cet établissement en matière de matériovigilance.

8 écarts dont deux majeurs et 15 remarques sont notifiés.

L'ensemble des écarts et des remarques notifiés devront faire l'objet d'actions correctives et préventives en réponse à ce rapport.

Les conclusions quant à la conformité des activités de matériovigilance des dispositifs médicaux exercées par les Laboratoires ARION, vis-à-vis de la réglementation applicable, seront établies après évaluation des actions correctives et préventives proposées par cet établissement et des échéanciers associés, en réponse aux non-conformités notifiées et aux risques identifiés.

L'inspection est un constat réalisé à la suite d'entretiens et d'examens de documents par échantillonnage au cours de la mission. En conséquence, l'exhaustivité des activités et des documents n'est pas examinée. Les non-conformités notifiées sont le reflet des activités et des documents inspectés. Il appartient donc à l'établissement de s'assurer de la conformité de l'ensemble de ses activités et produits et de mettre en œuvre, le cas échéant, les actions correctives et préventives appropriées.

Saint-Denis, le 31 décembre 2015.

Inspecteur de l'Agence nationale
de sécurité du médicament et des
produits de santé

Inspecteur de l'Agence nationale
de sécurité du médicament et des
produits de santé

Annexe 1 Incomplétudes relevées en matière de gestion des compétences et des habilitations du personnel impliqué ou susceptible d'être impliqué dans des cas MV.

Fonctions	Personnel ⁴ ciblé lors de l'inspection, par échantillonnage	Thématiques de compétences ou de connaissances requises	Manquements et incomplétudes relevés lors de l'inspection
Personnel en charge de la gestion des réclamations et de la MV.	<p>Correspondant MV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Correspondant MV Suppléant • Assistant MV 	<p>Risques liés aux dispositifs commercialisés par les laboratoires ARION.</p> <p>Référentiels MV (Directive 93/42/CEE, Meddev 2.7/3, 2.12/1, 2/12/2)</p> <p>Risques liés aux dispositifs commercialisés par les laboratoires ARION.</p>	<p>Pas d'attestation de formation meddev ou 93/42 pas de formation spécifique et pas de traçabilité de ces dernières</p> <p>Absence d'enregistrements nominatifs attestant de formations, de prises de connaissances ou de sensibilisations continues de ce personnel, dont la périodicité est à définir sur la MV</p> <p>Absence d'enregistrements nominatifs attestant de formations, de prises de connaissances ou de sensibilisations continues de ce personnel, dont la périodicité est à définir.</p>
Personnel Commercial.	Attachés commerciaux France Responsable commercial export	<p>Procédures ARION de gestion des réclamations et de la MV.</p> <p>Risques liés aux dispositifs commercialisés par les laboratoires ARION.</p>	<p>Absence d'enregistrements nominatifs attestant de formations, de prises de connaissances ou de sensibilisations continues de ces, dont la périodicité est à définir</p> <p>Absence d'enregistrements nominatifs attestant de formations, de prises de connaissances ou de sensibilisations continues de cette personne, dont la périodicité est à définir.</p> <p>Absence d'enregistrements nominatifs attestant de formations, de prises de connaissances ou de sensibilisations continues de cette personne, dont la périodicité est à définir.</p>
Personnel susceptible de recueillir des appels téléphoniques (appels pendant les heures ouvrables et appels déposés sur répondeur hors heures ouvrables).	<p>Assistante Commerciale France</p> <p>Fiche de fonction mentionne création des fiches incidents et traitements des dossiers 1er partie.</p> <p>Assistante commerciale export et France.</p> <p>Fiche de fonction mentionne traitement des dossiers incidents exports</p>	<p>Sensibilisation à l'identification des cas MV.</p> <p>Risques liés aux dispositifs commercialisés par les laboratoires ARION..</p> <p>Sensibilisation à l'identification des cas MV.</p> <p>Procédures ARION.de gestion des réclamations et de la MV.</p> <p>Risques liés aux dispositifs commercialisés par les laboratoires ARION..</p>	<p>Prise de connaissance de la procédure réclamation mais pas de la procédure MV</p> <p>Prise de connaissance de la procédure réclamation mais pas de la procédure MV (seul madame EV a été formée/sensibilisée sur la gestion des incidents).</p> <p>Absence d'enregistrements nominatifs attestant de formations, de prises de connaissances ou de sensibilisations continues de cette personne, dont la périodicité est à définir.</p>

⁴ Seul le trigramme permettant l'identification du personnel concerné est mentionné, dans un objectif de confidentialité.

Annexe 2 Non conformités relevées lors de la revue des cas individuels de réclamations et de MV issus de la notification non sollicitée.

Nature	Signalement		Identification du DM	Narratif incident	Actions réalisées pour évaluer le cas	'Imputabilité au DM
	Date de réception	Référence du signalement				
MV	12/10/2015	fiche incident	PM 370 CC ref GS-AX-370 et numéro série 6071219-53	épanchement périprothétique, confirmation anatomo lymphome grande cellule	courrier du 21 octobre ANSM numéro réponse par mail à l'ANSM. Le 22/10/15 il a été renvoyé par Arion la form 375 form 06 remplie	En cours
MV	16/02/2015	incident	LP 180 7090923	Rupture après 17 ans de pose	Cf dossier de gestion des risques (au-delà du délai prévue de 10ans)	Cf dossier de gestion des risques (au-delà du délai prévu de 10 ans) déclaration faite par la clinique de MV mais pas de numéro / erreur de saisie. il y a trois lignes concernant le même incident de MV dont une ligne avec le numéro de MV
MV	30/01/2015		XP 230 MT ref 9020599, lot 60 et 902077 lot 60	Rupture post opératoire détectée en janvier 2014 confirmée par IRM en mai et avril 2014	implant jeté et non renvoyé Origine de rupture non décelable pas d'action corrective et préventive décidée.	Déclaration MV faite pour les ruptures uniquement dans le cas des déclarations périodiques par Arion. le dossier papier MV existe aussi en double. 'Concernant les conclusions enquêtes de production il est mentionné non-conformité : « non » mais ne précise pas ce qui a été fait. De même il n'a pu être présenté de documents attestant de la nature du contrôle effectué

MV	inconnu dans le dossier en date du 24/04/2015 Le mail initial n'était pas dans le dossier	HP/320 6011623 MT	Saisie de l'incident du distributeur sur PMI Arion numéro de série 6041623 HP320 en date du 17 novembre 2014 pour cause d'exsudation de silicone.	envoi de la form375 au distributeur et demande de complément d'information de cette même form375. Réception des implants le 08/10/2015. un contrôle technique a été décidé et réalisé le 09/10/2015. Report form manufacturer's incident report fait	Le contrôle technique n'est pas réalisé selon la form243. Un rapport meddev réalisé : conclusion la présence de silicone peut être le résultat d'une implantation précédente et n'est pas justifiée De même la nature du contrôle technique n'est pas justifiée et il n'apparaît pas la justification de l'absence de non-conformité. De plus, il est mentionné action corrective/action préventive marqué « non » sans justification alors que la justification est demandée dans la form375
MV	21/09/2015	AX 260 14034905 T	signalement de l'ANSM personne avec nécrose après changement de prothèse à 22 jours de pose après prothèse PIP	Pas de réception d'implant envoi formulaire 375 Déclaré comme non imputable mais non justifié	Il est mentionné action corrective/action préventive marqué « non » sans justification alors que la justification est demandée dans la form375
MV	22/07/2014	HP 310 15033712 MT	nécrose cutanée sur reconstruction mammaire	Pas de formulaire 375 demandé à la clinique. le formulaire 06 conclut à complication liée à l'acte chirurgical	Renvoi au formulaire gestion des risques form44-1 Contrôle technique marqué « non » et pas justifié. de même, mentionné action corrective/action préventive marqué « non » sans justification alors que la justification est demandé

MV	10/02/2015	140130	HP 240 MT 12013079 (lot 157)	marque sur enveloppe	marque sur l'implant au niveau du canal de remplissage Marque peu visible, implant intact, pas de défaut	Il est mentionné action corrective/action préventive marqué « non » sans justification alors que la justification est demandée. implant renvoyé mais non tracé sur la form06 et sur le tableau Excel.
----	------------	--------	------------------------------------	-------------------------	---	--

Annexe 3 Etudes cliniques planifiées, en cours et terminées, conduites sur des implants mammaires et promues par ARION.

Code Etude	Intitulé	Statut	1 ^{ère} inclusion	Dernière inclusion	Données clés	Evènements indésirables relevés
Etude 36875	Suivi prospectif de patients ayant subi une implantation mammaire par prothèses remplies de gel CMC (monobloc hydrogel CMC	En cours	Mars 2006	Pas close	Suivi prospectif sécurité et perfo des monobloc hydrogel Objectif primaire taux de ré-interventions nécessaire qq soit la raison, taux de rupture des implants pendant la pose, en post op et en suivi ainsi que taux d'apparition des coques. objectif secondaire : taux d'apparition de tout type d'incident symptôme auto-immun	Vu analyse intermédiaire version de septembre 2010 La durée du suivi était de 5 ans et la clôture prévue en 2013 avec un rapport final en juin 2013 115 patientes ont été incluses seulement sur des sites français. 37 patientes ont été implantées et suivies pendant 2 ans Vu mail pour clôture essai en juillet 2015 La suppléante MTV n'a pu indiquer ce qui était prévue pour le suivi des évènements indésirables de cet essai clinique Il n'a pu être présenté de document concernant le devenir et le suivi des EI constaté lors de cet essai. Il n'a pu être établi le suivi effectif des EI des études
Pas numéro d'étude	Rapport d'évaluation clinique des dispositifs médicaux	En cours	2005	2007	Date d'inclusion de 2005 à 2007 Etude clinique prospective monobloc silicone softone débutée en 2005 pour un suivi de 10 ans Date de révision du rapport en 2015	2 contracture baker III et une contracture Baker IV et 7 réinterventions Il n'a pu être présenté de document concernant le devenir et le suivi des EI constaté lors de cet essai.. Il n'a pu être établi le suivi effectif des EI des études