

DIRECTION DE L'INSPECTION

Pôle Inspection des essais et des vigilances

Dossier suivi par

Tél

Fax

E-mail

Réf : MV-Eurosilicone-17062015-C3-15IPV014

RAPPORT FINAL D'INSPECTION RÉSUMÉ

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--|--|--------------------------------|
| <p>Nom, adresse et coordonnées du site inspecté</p> | <p style="text-align: center;">EUROSILICONE</p> <p style="text-align: center;">Z.I. de la Peyrolière. 245 Chemin de Degan. BP 68.</p> <p style="text-align: center;">84 400 Apt.</p> <p style="text-align: center;">Tél : 04 90 04 30 30</p> <p style="text-align: center;">Fax : 04 90 04 60 06</p> | | | | | | | | |
| <p>Activités</p> | <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <input checked="" type="checkbox"/> Fabricant non OBL (Responsable de la mise sur le marché) </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <input checked="" type="checkbox"/> Fabricant OBL (Responsable de la mise sur le marché) </td> </tr> <tr> <td style="border: none;"> <input type="checkbox"/> Assembleur </td> <td style="border: none;"> <input type="checkbox"/> Mandataire </td> </tr> <tr> <td style="border: none;"> <input type="checkbox"/> Importateur </td> <td style="border: none;"> <input checked="" type="checkbox"/> Distributeur </td> </tr> <tr> <td style="border: none;"> <input type="checkbox"/> Sous-traitant </td> <td style="border: none;"> <input type="checkbox"/> Autre </td> </tr> </table> | <input checked="" type="checkbox"/> Fabricant non OBL (Responsable de la mise sur le marché) | <input checked="" type="checkbox"/> Fabricant OBL (Responsable de la mise sur le marché) | <input type="checkbox"/> Assembleur | <input type="checkbox"/> Mandataire | <input type="checkbox"/> Importateur | <input checked="" type="checkbox"/> Distributeur | <input type="checkbox"/> Sous-traitant | <input type="checkbox"/> Autre |
| <input checked="" type="checkbox"/> Fabricant non OBL (Responsable de la mise sur le marché) | <input checked="" type="checkbox"/> Fabricant OBL (Responsable de la mise sur le marché) | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Assembleur | <input type="checkbox"/> Mandataire | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Importateur | <input checked="" type="checkbox"/> Distributeur | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Sous-traitant | <input type="checkbox"/> Autre | | | | | | | | |
| <p>Dates d'inspection</p> | <p>17 au 19 juin 2015.</p> | | | | | | | | |
| <p>Inspecteur de l'ANSM</p> | | | | | | | | | |
| <p>Résumé des principales étapes de l'inspection</p> | <p>Référence de la mission : 15IPV014.</p> <p>Date de la lettre de mission : 27 mai 2015.</p> <p>Date d'envoi du rapport préliminaire d'inspection : 23 juillet 2015.</p> <p>Date de réception des réponses de l'établissement : 13 août 2015.</p> | | | | | | | | |

I. APPRECIATIONS DES REPONSES DE L'ETABLISSEMENT PAR L'INSPECTEUR

Les écarts et remarques notifiés par l'inspecteur dans le rapport préliminaire d'inspection sont rappelés et résumés dans le présent rapport, précédés d'un numéro en « E » pour les écarts et d'un numéro en « R » pour les remarques.

L'évaluation des réponses fournies par l'établissement est précédée du signe « → ».

Le terme « *satisfaisant* » signifie que la réponse transmise apporte la preuve de la mise en œuvre de la (des) action(s) corrective(s) et/ou préventive(s).

Le terme « *acceptable* » signifie que la réponse convient sur le principe, mais qu'en l'absence de preuve transmise, la mise en œuvre de la (des) action(s) corrective(s) et/ou préventive(s) sera vérifiée lors d'une prochaine inspection.

Le terme « *noté* » signifie que la réponse et la (les) action(s) corrective(s) et/ou préventive(s) nécessitent d'être approfondies.

Le terme « *non satisfaisant* » signifie que la réponse n'est pas adaptée pour apporter une solution aux non conformités notifiées.

R1 La société EUROSILICONE devrait établir une liste de surveillance des certificats CE de l'ensemble du portefeuille de dispositifs médicaux qu'elle commercialise en tant que fabricant (responsable de la mise sur le marché) et en tant que distributeur, afin d'être en mesure d'attester en permanence que toutes les références de dispositifs commercialisés sont couvertes par une certification CE valide.

→ Réponse acceptable.

R2 La société EUROSILICONE devrait prendre les dispositions nécessaires pour que soit enregistrée chaque opération de récupération des versions périmées des éléments du système documentaire en support papier, dans les locaux concernés, par l'équipe *Réclamations & Gestion documentaire*.

→ Réponse acceptable.

E1 Les dispositions prises par la société EUROSILICONE pour formaliser la gestion des compétences et des habilitations de son personnel sont incomplètes pour ce qui concerne l'activité MV et les activités connexes (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 de cette société ne décrit pas complètement 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 2.12/1, Meddev 2.7/3, Meddev 2/12/2).• Risques liés aux dispositifs médicaux commercialisés par EUROSILICONE. |
| Personnel <i>Marketing et Commercial</i> . | <ul style="list-style-type: none">• Risques liés aux dispositifs médicaux commercialisés par EUROSILICONE.• 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 EUROSILICONE.• 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.

→ Réponse acceptable.

E2 Les champs d'audits des activités de gestion des réclamations et de la MV ne sont pas décrits dans le système documentaire de EUROSILICONE, ce qui ne permet pas d'attester précisément des 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 notamment des champs suivants :

1. Gestion des cas individuels de MV, en termes de :
 - Fluidité et efficacité des circuits de recueil des cas ;
 - Traçabilité des documents d'entrée, des documents intermédiaires d'investigations associés à chaque cas et des documents de sortie ;
 - Qualité et délais des déclarations d'incidents ou de risques d'incidents graves (EIGs) aux autorités concernées ;
 - Qualité et délais des réponses fournies aux demandes des autorités ;
 - Qualité et délais des actions correctives et préventives (CAPAs/FSCAs) mises en œuvre.
2. Gestion des cas groupés de MV, en termes de :
 - Détection et gestion des signaux récurrents ;
 - Evaluation 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).

→ Réponse acceptable.

R3 La société EUROSILICONE devrait corriger sa procédure de gestion des réclamations de sorte que celle-ci :

1. soit cohérente avec ses annexes en matière de relance(s) et de délai maximum de clôture des réclamations ;
2. invite les partenaires de EUROSILICONE à prendre toutes les mesures possibles pour que les dispositifs médicaux explantés puissent lui être retournés, sans que l'absence de retour ne puisse bloquer ou retarder le traitement des réclamations et des cas MV.

→ Réponse acceptable.

E3 La société EUROSILICONE n'a pas formalisé dans son système documentaire (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 d'imputabilité des réclamations et des signalements de MV vis-à-vis des dispositifs médicaux concernés, avec notamment :
 - les critères d'imputabilité ;
 - les démarches à conduire par le personnel habilité pour établir ou exclure l'imputabilité (enquêtes, recherches d'antériorités 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).

→ Réponse acceptable.

- R4 Le processus de gestion de la MV décrit dans le système documentaire de la société EUROSILICONE devrait être complété dans la mesure où :
1. Il n'intègre pas précisément la définition de la dégradation grave de l'état de santé (d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers) qui s'applique à tous les pays de l'Union européenne, associée aux incidents ou effets indésirables graves (EIGs) à déclarer aux autorités concernées (Meddev 2.12/1 points 3.1.2 et 5.1.1, définition également rappelée au chapitre I.2 de ce rapport) ;
 2. Il n'indique pas que les cas d'erreurs d'utilisation voire de mésusages induisant des EIGs doivent également être déclarés aux autorités concernées (Meddev 2.12/1 points 5.1.1 B et 5.1.5) ;
 3. Il n'indique pas quel est le formulaire à utiliser pour la communication de toute information de sécurité aux clients et/ou utilisateurs (FSN).
- Réponse acceptable.
- R5 Le processus de gestion des CAPAs et des FSCAs décrit dans le système documentaire de la société EUROSILICONE 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 précise la fréquence des réunions « Suivi des CAPA en cours » indiquées au chapitre VIII de la procédure de gestion des CAPAs (référéncée FQP010011).
- Réponse acceptable.
- R6 Le processus de rappels de lots de dispositifs médicaux décrit dans le système documentaire de la société EUROSILICONE devrait être complété dans la mesure où il ne mentionne pas :
1. que toute forme de message destiné aux patients et/ou aux utilisateurs, dans le cadre d'un rappel motivé par une raison technique ou médicale liée à un(des) EIG(s), doit être communiquée à l'avance (sous 48h par exemple) aux autorités concernées ;
 2. la périodicité prévue des simulations de rappels de lots.
- Réponse acceptable.
- R7 Le processus de surveillance post-marché des dispositifs médicaux décrit dans le système documentaire de la société EUROSILICONE devrait être complété pour ce qui concerne la surveillance des implants mammaires, dans la mesure où :
1. il ne précise pas les critères utilisés dans l'évaluation des signaux, les analyses de tendances et la construction des bilans, tels que la déclinaison des incidents par :
 - typologies d'incidents (ruptures, contractures capsulaires, siliconomes, séromes, cancers du sein, LAGC...);
 - nombres d'incidents rapportés aux :
 - années de ventes et/ou d'implantations ;
 - volumes de ventes réalisés au cours de chaque année d'implantations ;
 - régions de survenues des incidents (Monde, Europe, par pays) ;
 - types de surfaces d'implants mammaires (permettant la comparaison du rapport *Bénéfice/Risque* entre les implants mammaires lisses, les implants mammaires micro-texturés et les implants mammaires texturés) ;
 2. il ne prévoit pas de liste exhaustive des typologies d'incidents reportés, des plus fréquents aux plus rares.
- Réponse acceptable.

E4 La société EUROSILICONE 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).

→ Réponse acceptable.

E5 Les dispositions prises par la société EUROSILICONE 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* du rapport préliminaire d'inspection, 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} tirert, 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 ¹ 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 2.12/1, Meddev 2.7/3, 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.

→ Réponse acceptable.

E6 La société EUROSILICONE ne peut attester de la continuité de son activité MV, 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 point 3.1 (7^{ème} tiret), CSP Art L 5212-2 et R 5212-14), dans la mesure où le correspondant MV et son suppléant peuvent être simultanément absents certains jours.

→ Réponse acceptable.

R8 Les contrats passés entre EUROSILICONE et ses distributeurs (donc y compris avec sa filiale de distribution) devraient être complétés de sorte qu'ils intègrent des clauses :

1. de communication de tous les incidents et risques d'incidents depuis les distributeurs vers EUROSILICONE, mais également dans le sens inverse ;
2. de mise en œuvre d'exercices périodiques de simulations de rappels de lots de dispositifs médicaux.

→ Réponse acceptable.

R9 Le contrat passé entre EUROSILICONE en tant que fabricant OBL et la _____ en tant que fabricant OEM d'expansurs tissulaires et de gabarits (sizers) devrait être complété de sorte qu'il précise que le fabricant OEM doit transmettre au fabricant OBL des copies des étiquetages, des emballages primaires et secondaires et des instructions d'utilisation des dispositifs médicaux concernés (*NBOG's Best Practice Guide 52/08*).

→ Réponse acceptable.

¹ 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.

E7 La société EUROSILICONE ne dispose pas de documentation attestant que la conduite de la MV, dans le cadre de l'étude clinique observationnelle multicentrique de soins courants dont elle est le promoteur, a été audité, en particulier pour ce qui concerne la vérification de la qualité et des délais des déclarations, aux autorités concernées, des incidents et risques d'incidents graves (EIGs) survenus au cours de cette étude (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).

→ Réponse acceptable.

R10 Majeure

La société EUROSILICONE devra confirmer, en réponse à ce rapport, la mise en œuvre d'un système informatisé validé avant la fin de l'année 2015, lui permettant d'assurer la traçabilité ascendante des matières et composants des produits finis.

→ Réponse acceptable.

R11 En application de l'article L 1110-4 du CSP, la société EUROSILICONE devrait interroger la CNIL et disposer d'une documentation attestant que les moyens qu'elle met en œuvre dans le cadre du traitement des réclamations et de la MV, notamment via son formulaire d'enregistrement des réclamations et sa base de données informatique, ne contreviennent pas à la réglementation applicable en matière de confidentialité et de secret médical pour ce qui concerne les informations dont elle dispose sur les patients.

→ Réponse acceptable.

E8 Majeur

La gestion des réclamations et de la MV exercée par la société EUROSILICONE 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 points 5.1.7 et 5.3), dans la mesure où EUROSILICONE :

1. n'a déclaré à l'ANSM que dans le cadre de la notification annuelle via les PSURs, des incidents ayant entraîné une intervention médicale sur les patientes concernées (contractures capsulaires), alors que de tels cas sont soumis à la notification immédiate (*points 1 et 2*) ;
2. a déclaré tardivement (et au-delà du délai de 30 jours suggéré par le Meddev 2.12/1 point 5.1.7), aux autorités concernées (ANSM et autorité néerlandaise), des incidents ayant entraîné une intervention médicale sur les patientes concernées, alors que de tels cas sont soumis à la notification immédiate (*points 3 et 4*) ;
3. ne traite pas systématiquement les cas de façon à obtenir une information claire, complète et pertinente (*point 7*), dans la mesure où :
 - elle ne fait pas systématiquement procéder à la traduction de l'ensemble de la documentation de certains cas, lorsque cette documentation n'est pas rédigée en français ou en anglais ;
 - elle ne dispose pas systématiquement de l'information précisant si des cas de cancers ont été diagnostiqués avant ou après la pose des implants mammaires ;
4. a clôturé des cas avant la fin de leur traitement, dans la mesure où les réponses fournies aux plaignants et/ou les déclarations ou les communications des rapports finaux d'incidents aux autorités concernées sont postérieures à la date de clôture de ces cas (*points 5, 6 et 8*).

5. n'intègre pas, dans ses formulaires et dans sa base de données d'enregistrement des cas de réclamations et de MV, de champs indiquant les résultats finaux des évaluations et des décisions prises, avec les justificatifs et/ou les références documentaires associés, au regard des points clés d'évaluation de chaque cas, s'agissant :
- a) de la *date* et du *mode de réception du document source de chaque signalement* ;
 - b) de la *gravité* du cas (grave / non grave) ;
 - c) de l'*imputabilité* du cas (établie, possible, exclue, ou inconnue) vis-à-vis des dispositifs médicaux concernés ;
 - d) du *risque patient* ;
 - e) des potentialités d'*erreurs d'utilisation* ;
 - f) des potentialités de *mésusages* ;
 - g) du *caractère reportable (EIG) ou non reportable (EI ou ni EI ni EIG)* des incidents ou risques d'incidents aux autorités concernées ;
 - h) des références des déclarations faites aux autorités concernées, déclinées par :
 - signalements immédiats ;
 - signalements périodiques, avec la(les) référence(s) du(des) PSUR(s) concerné(s).

→ Réponse acceptable.

R12 La société EUROSILICONE devrait maintenir l'évaluation périodique de l'efficacité de son processus de rappel de lots de dispositifs médicaux et de la réactivité de ses filiales et clients (distributeurs et établissements de santé) qui n'ont pas encore été testés dans de tels exercices, en planifiant des simulations périodiques de rappels suivies chacune d'un bilan :

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

→ Réponse acceptable.

R13 La société EUROSILICONE devrait :

1. Sécuriser l'archivage des documents de réclamations et de MV en support papier disponibles sur le site de Apt, vis-à-vis des risques d'incendie et d'inondation ;
2. Compléter sa procédure d'archivage, se sorte que celle-ci précise :
 - a) Une durée d'archivage de la documentation technique des dispositifs médicaux, des certificats CE, des rapports d'audits et des décisions des organismes notifiés, conformément aux dispositions de l'article R 5211-39 du CSP et de l'article 2 point 6.1 de l'Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité :
 - pendant au moins 15 ans à compter de la fabrication du dernier lot de dispositif, pour les dispositifs médicaux implantables ;
 - pendant au moins 5 ans à compter de la fabrication du dernier lot de dispositif, pour les autres dispositifs médicaux.
 - b) La durée d'archivage prévue pour les documents relatifs à la MV (enregistrements, comptes-rendus d'investigations et/ou d'analyses, déclarations de cas MV aux autorités concernées, informations de sécurité aux clients et/ou utilisateurs (FSN)...) ;
 - c) l'ensemble des dispositions prises en matière :
 - de sécurisation de l'archivage des documents de réclamations et de MV en support papier disponibles sur le site de Apt vis-à-vis des risques d'incendie et d'inondations ;
 - de sauvegarde des données informatisées.

→ Réponse acceptable.

II. CONCLUSION DÉFINITIVE DE L'INSPECTEUR

L'inspection effectuée du 17 au 19 juin 2015 sur le site de Apt (84) de la société EUROSILICONE a permis de recueillir les informations relatives à l'organisation et à l'activité de cet établissement en matière de matériovigilance.

Il ressort de cette inspection que des réponses acceptables ont été fournies à l'ensemble des écarts et des remarques notifiés dans le rapport préliminaire d'inspection. Les actions correctives et préventives proposées dans ces réponses sont de nature à réduire les risques identifiés.

La société EUROSILICONE est en mesure de maîtriser ses activités de matériovigilance des dispositifs médicaux, en conformité avec la réglementation applicable.

Saint-Denis, le 18 août 2015.

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