

## Feuille de présence de la séance du vendredi 16 Janvier 2009

PRESIDENT : - Marc DELPECH  
VICE-PRÉSIDENT : - Jacques DE GRAEVE

MEMBRES TITULAIRES		MEMBRES SUPPLEANTS	
<i>COMPÉTENCES SCIENTIFIQUES DANS LES DOMAINES DES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC in VITRO</i>			
Anne BIANCHI	Présente	Eric ANGER	Présent
Marc DELPECH	Présent	Abdelahani BOUSSAIRI	Présent
Danielle DUCHASSAING	Présente	Rémy COUDERC	Présent
Yvonne FULLA	Présente	Robin DHOTE	Présent
Philippe GILLERY	Excusé	Martine FEUILHADE DE CHAUVIN	Présente
Joëlle GOUDABLE	Excusée	Jérôme GUECHOT	Présent
Liliane GRANGEOT-KEROS	Présente	Jean-Pierre GUT	Présent
Pascal HOUILLER	Excusé	Syria LAPERCHE	Présente
Jacques IZOPET	Présent	Patricia LEWIN	Présente
Bruno LACARELLE	Présent	Pierre-Yves LE PENNEC	Excusé
Dominique LASNE	Présente	Francis MEGRAUD	Présent
Françoise MULLER	Présente	Christopher PAYAN	Présent
Henri PORTUGAL	Présent	Bach-Nga PHAM	Excusée
Bruno POZZETTO	Excusé	Marie-Liesse PIKETTY	Excusée
Isabelle VILLENA	Présente	Dominique PORQUET	Excusé
<i>PERSONNALITES SCIENTIFIQUES REPRESENTANT LE MINISTERE DE L'INDUSTRIE</i>			
Hervé FLEURY	Excusé	Patrice ANDRE	Présent
<i>ETABLISSEMENT FRANCAIS DU SANG</i>			
Valérie BARLET	Présente	Claire KRAUSE	Présente
<i>AGENCE DE BIOMEDECINE</i>			
Bernard LOTY	Excusé	Marie THUONG	Excusée
<i>ORAGNISMES REPRESENTATIFS DE L'INDUSTRIE DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC in VITRO</i>			
Yves QUINCHARD	Présent	Denis DELAVILLE	Présent
Christian PARRY	Présent	Philippe AURIOL	Excusé
<i>CORRESPONDANTS LOCAUX DE REACTOVIGILANCE</i>			
Odette AGULLES	Présente	Jean-Paul COUILLAC	Présent
Jacques de GRAEVE	Présent	Claire POUPLARD	Présente
<i>ASSOCIATION DE CONSOMMATEURS</i>			
Jean-Luc OLIVIER	Présent	Marie-Claude FRITSCH	Présente
<i>ASSOCIATION DE PATIENTS</i>			
Miguel de MELO	Présent	Catherine AVANZINI	Présente

<i>MEMBRES DE DROIT</i>	
Représentant du Directeur Général de la santé (DGS) : Odile DELFORGE	Présente
Représentant du Directeur l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) : Stéphane GEYSSENS	Excusé
Représentant du Directeur Général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) : Jean-Claude GHISLAIN	Présent

<i>INVITÉS PRÉSENTS</i>	
Monsieur Didier INGRAND de l'Agence de Biomédecine	
Monsieur Gérard PELE de la Direction Générale de la Santé	
Madame Frédérique NOWAK de l'Institut national du Cancer (INCA)	

## Sommaire

Feuille de présence de la séance du vendredi 16 Janvier 2009.....	1
Installation de la Commission Nationale des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro :	
intervention de Jean Marimbert, Directeur Général de l'Afssaps.....	3
Présentation des missions de l'Afssaps sur les dispositifs médicaux de diagnostic in-vitro en France et rôle européen ...	7
Règlement intérieur : règles déontologiques, modalités pratiques de gestion pour les experts .....	7
Règles déontologiques .....	9
Identification des éventuels conflits d'intérêts.....	9
Travail collaboratif avec l'Institut national du cancer (INCa).....	10
Evolution de la stratégie de dépistage HIV en France.....	11
Evolution de la stratégie de dépistage Trisomie 21 en France.....	13
Projet d'arrêté portant sur la recherche biomédicale des DMDIV.....	14
Liste des dispositifs indispensables en cas de pandémie grippale.....	16
New and Emerging Technologies Working Group.....	17

## Installation de la Commission Nationale des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro : intervention de Jean Marimbert, Directeur Général de l'Afssaps

Selon la Directive 98/79/CE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV), l'agence doit s'assurer de la sécurité des DMDIV mis sur le marché à travers deux aspects complémentaires :

- 1) la réactovigilance qui a pour objet l'évaluation des incidents et risques d'incidents mettant en cause un DMDIV
- 2) la surveillance du marché, qui a pour objet de vérifier, en tant que de besoin et a posteriori, d'une part la conformité des dispositifs aux exigences essentielles de santé et de sécurité fixées par la directive européenne et d'autre part, le respect par les fabricants de la mise en œuvre des procédures de certification de la conformité de leurs produits. Cette surveillance s'exerce notamment sur les dispositifs innovants. L'agence procède à l'évaluation du rapport bénéfices/risques liés à l'utilisation des produits de santé dont elle a la charge.

rappel des missions de la commission : article R5222-5 CSP

° La commission nationale des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro siège auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Elle a pour mission :

- 1 De participer à l'évaluation des informations sur les incidents ou les risques d'incidents mettant en cause des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;
- 2 De donner un avis à la demande du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé :
  - a) Sur les mesures prises ou à prendre pour éviter que les incidents ou les risques d'incidents se reproduisent ;
  - b) Sur les programmes et les résultats des contrôles et des évaluations menés dans le cadre de la surveillance du marché et organisés par l'agence ;
  - c) Sur toute question relative à la mise sur le marché et à l'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ainsi que sur les normes qui s'y appliquent ;
- 3 De participer à la veille technologique ;

Le directeur général de l'agence lui communique les informations relatives aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro recueillies dans le cadre du contrôle de qualité des analyses de biologie médicale prévues à l'article L 6212-3

Composition de la Commission en vertu de l'article R 5222-6 CSP

*La commission est composée de :*

*1° Trois membres de droit :*

- a) Le directeur général de la santé ou son représentant ;*
- b) Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou son représentant ;*
- c) Le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins ou son représentant.*

*2° Vingt-deux membres nommés par le ministre chargé de la santé pour une durée de trois ans renouvelable :*

- a) Deux personnes représentant des organismes représentatifs de l'industrie des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;*
- b) Un expert de l'Etablissement français du sang sur proposition de son président ;*
- c) Un expert de l'Agence de la biomédecine sur proposition de son directeur général ;*
- d) Une personnalité scientifique proposée par le ministre chargé de l'industrie ;*
- e) Deux personnes exerçant les fonctions de correspondant local de réactovigilance en milieu hospitalier ;*
- f) Quinze personnes choisies en raison de leur compétence scientifique dans le domaine des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;*

*3° Deux membres nommés par le ministre chargé de la santé pour une durée de trois ans renouvelable :*

- a) Une personne représentant les organisations de consommateurs et compétente en matière de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, sur proposition du ministre chargé de la consommation ;*
- b) Une personne représentant les associations de patients mentionnées à l'article L. 1114-1.*

*Vingt-quatre suppléants sont désignés dans les mêmes conditions que les membres titulaires mentionnés au 2° et au 3° et les remplacent en cas d'empêchement. Ils leur succèdent s'il se produit une vacance en cours de mandat, pour la durée du mandat restant à courir.*

*Le président et le vice-président sont désignés parmi les membres de la commission par le ministre chargé de la santé. Le vice-président supplée le président en cas d'empêchement.*

Il s'agit du deuxième mandat de cette Commission, qui s'est réunie pour la première fois en juin 2005, après la clôture de la Commission d'enregistrement des réactifs.

Cette Commission était présidée par Mr Marc Delpech et vice-présidée par Mr Jacques De Graeve. Elle s'est réunie 9 fois lors du premier mandat.

Au total, 15 sujets ont été présentés pour avis de la Commission et 55 pour discussion. Environ 1/3 des sujets portaient sur des problématiques de réactovigilance et 2/3 concernaient les activités de surveillance du marché.

La nouvelle Commission est à nouveau présidée par Mr Marc Delpech et vice-présidée par Mr Jacques De Graeve.

Le Professeur Marc Delpech est chef du service biochimie et génétique moléculaire à l'hôpital Cochin. Ce clinicien est très impliqué dans le domaine de la recherche en génétique et dans plusieurs instances nationales.

Le Docteur Jacques De Graeve est biochimiste à l'hôpital Rangueil de Toulouse. Il collabore depuis longtemps aux travaux de l'Agence, en tant que correspondant de réactovigilance mais aussi de consultant auprès du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale.

L'appel à candidature suivi de la réunion d'un jury de sélection a débouché sur un renouvellement significatif des membres de la Commission :

- 11 membres titulaires sur 24 sont nouveaux (6 sur 15 pour les personnes choisies pour leur compétence scientifique),
- 14 membres suppléants sur 24 sont nouveaux (9 sur 15 pour les personnes choisies pour leur compétence scientifique),

Dans ces conditions, la composition de la Commission a été renouvelée à 52%.

Parmi les membres nommés pour la première fois, deux cliniciens ont été sollicités : le Professeur Robin Dhôte, chef de service de médecine interne de l'Hôpital Avicennes à Bobigny et le Professeur Pascal Houillier, néphrologue à l'Hôpital Européen Georges Pompidou.

Les représentants des industriels sont toujours au nombre de deux titulaires et deux suppléants.

En plus des représentants des organisations de consommateurs compétents en matière de DMDIV (1 titulaire et 1 suppléant), des représentants des associations de patients (1 titulaire et 1 suppléant) ont été nommés dans la nouvelle Commission.

### ENJEUX ET AXES DE TRAVAIL

Le monde des DMDIV est en pleine mutation.

D'une part la réforme de la biologie médicale en France est en cours sous l'égide des travaux coordonnés par Mr Michel Ballereau, conseiller général du Ministre de la santé pour les établissements de santé. Les impacts précis de cette réforme sur notre dispositif national demandent encore à être précisés, mais il semblerait que même si le rythme de cette évolution est encore incertain, on s'achemine notamment vers un développement des mécanismes d'accréditation articulés au contrôle interne des laboratoires de biologie médicale et l'intervention d'organismes externes compétents.

D'autre part le contexte européen est en mouvement avec le projet d'évolution de la directive 98/79/CE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et le projet plus vaste de refonte des directives relatives aux dispositifs médicaux. Les perspectives d'évolution majeure sont la classification des produits par classe de risque en remplacement des listes de l'annexe II et l'introduction d'une exigence de la validation clinique des tests.

Enfin le projet de refonte des directives européennes doit étudier l'opportunité de fusion des directives DM et de la directive DMDIV. La synthèse récente par la Commission, des réponses à sa consultation publique de mai 2008, (réponses qui émanent pour moitié d'industriels ou de consultants) montre un très large soutien à l'idée que la direction DM/ DIV mérite d'être révisée, mais une réticence, surtout du côté des industriels, à l'égard de la fusion des directives Dm et Dm/Div.

A cela il faut noter l'émergence ces derniers mois de nombreux dispositifs innovants, notamment dans le domaine de la cancérologie, dont la problématique principale s'articule autour de la précision des revendications d'usage en pratique clinique et de leur validation. Dans ce cadre on voit également apparaître des prestations de service issues de sociétés privées, sans mise sur le marché à proprement parler d'un réactif ou d'un produit mais avec un rendu de résultat d'analyse biologique.

Le développement des analyses multivariées dont l'interprétation repose sur l'usage d'un logiciel est un autre sujet de préoccupation.

Enfin, le domaine du théranostic (combinaison d'un médicament et d'un test diagnostique) est en plein développement avec pour visée de :

- Sélectionner une population de patients en termes d'efficacité et/ou de tolérance
- Déterminer la posologie individualisée
- Suivre et contrôler la réponse du patient au traitement choisi.

Plusieurs exemples dans l'activité récente illustrent ces problématiques :

- études sur les différences de niveau de risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral chez des patients sous clopidogrel selon la présence ou non du variant
- mise en évidence d'un gène muté MTDH présent chez 30 à 40 % des patients et jouant un rôle important dans la propagation du cancer du sein.

Elargissement des enjeux de régulation :

- certes toujours fiabilité technique des DM/DIV et performances associées : sensibilité spécificité, reproductibilité,
- toujours aussi compétence des structures et personnes utilisateurs,
- Mais aussi et de plus en plus :
  - Intégration entre l'évaluation du DM/DIV et l'évaluation des médicaments,
  - Contrôle des allégations et des notices, en particulier quand il s'agit de tester un paramètre qui ne doit pas être interprété isolément de façon univoque mais doit au contraire être intégré à une panoplie d'outils diagnostiques.
  - Vérification de l'existence d'une validation clinique suffisante pour justifier l'usage et en routine dans une finalité médicale.(cf expertise collective récente de l'Inserm sur les tests génétiques, appelant à un travail institutionnel où l'Afssaps et la Commission ont vocation à jouer un rôle important)

Dans ce contexte la nouvelle Commission doit s'affirmer comme une commission réactive, transparente sur laquelle les autres instances peuvent s'appuyer. Des collaborations étroites avec les autres commissions internes à l'agence

notamment la Commission nationale des dispositifs médicaux (CNDM) ou la Commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM), mais aussi d'autres institutions qui appartiennent au monde de la biologie comme la Haute autorité de santé (HAS) ou l'Institut national du cancer (INCA) seront donc nécessaires.

Enfin, la CNDMDIV doit veiller à l'indépendance et à l'impartialité de son expertise notamment par la stricte application des règles de déclaration et de gestion des conflits d'intérêt. A ce titre, la publication des comptes rendus de la commission est prévue dès la première réunion de janvier 2009, dans le cadre d'une démarche plus générale engagée en 2006 et qui s'étend déjà à la majorité des Commissions placées auprès de l'Agence.

## Présentation des missions de l'Afssaps sur les dispositifs médicaux de diagnostic in-vitro en France et rôle européen

Jean Claude Ghislain, directeur de la DEDIM (direction de l'évaluation des dispositifs médicaux), présente aux membres de la Commission l'organisation et les missions de l'Afssaps, notamment en ce qui concerne les DMDIV .

Il insiste sur l'impact européen des actions menées par l'agence et cite en exemple la présidence du groupe technique européen sur les DMDIV rattaché à la Commission Européenne, avec la publication prochaine des nouvelles spécifications techniques communes.

Il présente les prochains enjeux de l'évolution du secteur du DMDIV avec l'émergence de produits innovants, notamment dans le domaine de la cancérologie et des prestations de service, sans mise sur le marché à proprement parler d'un réactif ou d'un produit mais avec un rendu de résultat d'analyse biologique.

## Règlement intérieur : règles déontologiques, modalités pratiques de gestion pour les experts

L'intérêt du règlement intérieur est de rassembler et de synthétiser dans un même document les principales règles applicables aux commissions de l'agence pour une meilleure lisibilité. Certaines de ces dispositions sont issues du droit administratif et sont communes à l'ensemble des commissions consultatives siégeant auprès des administrations.

Les dispositions communes sont les dispositions relatives :

- aux délais minimums de convocation des membres accompagnée des documents soumis à leur examen : 5 jours avant la séance,
- au quorum de séance : la moitié au moins des membres composant la commission,
- au quorum de vote : la moitié au moins des membres présents,
- à la prépondérance de la voix du président en cas de partage égal des voix,
- à la possibilité pour la commission, sur décision de son président, d'entendre des personnes qualifiées susceptibles d'éclairer ses délibérations,
- à certaines mentions du compte rendu de séance : les noms et qualités des membres présents, les questions traitées au cours de la séance, le sens de chacune des délibérations, le détail des votes
- à la possibilité pour un membre de demander qu'il soit fait mention de son désaccord avec l'avis rendu,
- à la nullité de la décision prise à la suite d'une délibération à laquelle a participé un membre ayant un intérêt personnel à l'affaire qui en est l'objet,

**Certaines règles de fonctionnement sont communes aux commissions de l'agence :**

- les règles sur la confidentialité des débats, sous réserve de l'application des dispositions du règlement intérieur relatives à la publicité des comptes rendus,
- la mention des avis minoritaires dans les comptes rendus de réunion,
- les règles de suppléance : en principe le suppléant ne participe à la séance qu'en l'absence de son titulaire sauf pour les experts scientifiques avec l'accord du président. Conformément aux règles de la comptabilité publique, un membre suppléant exerçant une profession libérale ne pourra être indemnisé pour sa présence qu'en l'absence de son titulaire,
- les règles relatives à l'obligation des professionnels de santé, applicables à tous les experts de l'agence qui appartiennent ou non à ces professions, lorsqu'ils s'expriment dans les médias sur des produits de santé, de déclarer leurs liens d'intérêts avec les entreprises concernées,
- les règles sur l'obligation de déclaration d'intérêts et la gestion des conflits d'intérêts :
  - o l'obligation d'effectuer une déclaration d'intérêts au moment de la nomination (ou de l'entrée en fonction pour les membres de droit), ainsi que de l'actualiser au fur et à mesure de l'apparition de nouveaux liens, avec au moins une déclaration par an même en l'absence de modification des liens antérieurs,
  - o l'obligation pour un membre en situation de conflit d'intérêts de se retirer physiquement de la séance lors de l'examen du dossier concerné. Cette dernière règle issue du code de la santé publique pour les experts de l'Afssaps (art. L.5323-4) est interprétée comme suit par l'agence : le conflit d'intérêt à prendre en compte au regard d'un dossier à évaluer est un conflit d'intérêts élevé ? Pour l'appréciation de l'importance du risque de conflit d'intérêts, une grille classant les intérêts en 2 niveaux est utilisée : importants (ex. investigateur principal, lien financier important) et mineurs (ex. co-investigateur),
  - o la mention dans les comptes rendus de réunions du traitement des éventuels conflits d'intérêts : les noms des membres ayant quitté la séance en raison d'un conflit d'intérêts élevé, le dossier concerné, la nature du conflit d'intérêts, les éventuelles dérogations et leurs motifs.

**Autres règles spécifiques aux commissions de l'Agence**

Les experts de l'Afssaps ont le statut de collaborateur à une mission de service public (collaborateur à la mission de sécurité sanitaire de l'agence). En cette qualité, ils ont des devoirs mais également des droits :

- le droit à rémunération pour les travaux, rapports et études réalisés pour le compte de l'Afssaps.
- le droit à indemnisation pour les présidents de commission et experts libéraux (dans les conditions prévues aux articles D. 5321-7 et suivants du code de la santé publique).
- le droit à la protection juridique de l'Afssaps contre les atteintes dont ils pourraient être victimes à l'occasion d'une mission (agressions physiques, diffamations, injures) et contre les poursuites civiles et pénales à raison de faits commis à l'occasion d'une mission et n'ayant pas le caractère de faute personnelle (article 11 de la loi n°83-634 du 13 juillet 1983 portant droits et obligations des fonctionnaires). Cette protection juridique se caractérise notamment par la prise en charge des honoraires de l'avocat chargé de défendre les intérêts de l'expert et, le cas échéant, la réparation des préjudices subis.

Le projet de règlement intérieur de la Commission nationale des dispositifs médicaux de diagnostic in-vitro est présenté en séance. Le document est approuvé sans réserve à l'unanimité des membres présents.

Ce règlement sera publié sur le site internet de l'Afssaps, après validation par le directeur général de l'Agence.

## Règles déontologiques

En compléments des dispositions prévues par le règlement intérieur pour la gestion de la commission et des experts, abordées au point précédent de l'ordre du jour, les dispositions législatives et réglementaires relatives à la déontologie sont rappelées :

- l'article L. 5323-4 du code de la santé publique prévoit que les membres de commissions siégeant auprès de l'Agence sont tenus au secret et à la discrétion professionnelle dans les mêmes conditions que celles prévues par le statut général des fonctionnaires de l'Etat et des collectivités territoriales ;
- le même article prévoit par ailleurs que les membres de commissions ne peuvent prendre part ni aux délibérations, ni aux votes s'ils ont un intérêt direct ou indirect à l'affaire examinée. En cas de manquement à cette disposition, ils s'exposent aux peines prévues par l'article 432-12 du code pénal (5 ans d'emprisonnement et 75.000 euros d'amende).
- l'article R. 5222-8 précise en outre que les délibérations de la CNDMDIV sont confidentielles et que ses membres sont astreints au secret dans les conditions et sous les peines prévues à l'article 226-13 du code pénal (un an d'emprisonnement et 15.000 euros d'amende) ;

## Identification des éventuels conflits d'intérêts.

Préalablement aux travaux de la Commission, il est procédé à la vérification des intérêts déclarés et à l'identification des éventuels conflits d'intérêt.

Aucun conflit d'intérêt important de nature à faire obstacle à la participation aux débats n'a été relevé ou déclaré.

## Travail collaboratif avec l'Institut national du cancer (INCa)

### Dossier pour information

**Produits concernés** : nouveaux produits utilisés en cancérologie

**Statut** : autocertification

**Indication / contexte clinique** : cancérologie

#### **Contexte** :

l'INCa et l'Afssaps ont été amenés à se prononcer selon leurs compétences respectives sur des dossiers communs.

Compte tenu de la fréquence accrue ces dernières années de la mise sur le marché de nouveaux outils diagnostiques (nouveaux marqueurs, nouvelles technologies), l'INCa et l'Afssaps ont décidé d'organiser un travail commun pour une meilleure évaluation des dossiers.

#### **Actions en cours** :

L'Afssaps et l'INCa ont défini plusieurs objectifs de travail communs:

- Une meilleure connaissance de marqueurs existants : L'Afssaps et l'INCa ont conjointement évalué de façon rétroactive le rapport bénéfice/risque ainsi que les performances de quatre tests de génétique moléculaire déjà utilisés en routine clinique, ou sur le point de l'être :

- détection et quantification de bcr-abl pour le diagnostic et le suivi résiduel de la leucémie myéloïde chronique
- mutations de K-Ras et du REGF dans les cancers colorectaux et du poumon
- mutation de c-kit dans les GIST (gastrointestinal stromal tumors)

- L'application à de nouveaux marqueurs: A partir de l'expérience acquise avec ces tests, l'INCa et l'Afssaps disposeront d'une méthodologie permettant d'établir le rapport bénéfice/risque et d'évaluer les performances des nouveaux tests qui seront amenés à être utilisés en routine clinique ou mis sur le marché.

Une attention toute particulière pourra alors être portée aux tests présentant un niveau de bénéfice/risque majeur et aux laboratoires effectuant ces analyses.

#### **Réalisations** :

Une grille relative au rapport bénéfice/risque de chaque marqueur a été élaborée et envoyée aux experts. L'INCa se charge de l'analyse des résultats.

Une grille d'évaluation des performances des techniques utilisées en oncologie a également été définie par l'Afssaps et remplie en collaboration avec les experts pour 2 paramètres (BCR ABL, KIT/PDGFRA).

#### **Perspectives** :

Un bilan de ces premiers travaux va être réalisé par l'INCA et l'Afssaps en collaboration avec les experts. Ces grilles ont vocation à être appliquées pour de nouveaux paramètres. Enfin une réflexion sur l'organisation d'un contrôle de qualité de ces analyses va être conduite.

L'Afssaps tiendra la CNDMDIV informée de l'avancement du dossier.

## Evolution de la stratégie de dépistage HIV en France

### Dossier pour information

**Produits concernés :** Tests de dépistage du VIH

**Statut :** Annexe II, liste A

#### **Contexte :**

La Direction Générale de la Santé a saisi la Haute Autorité de Santé (HAS) au printemps 2007 afin que soient mises à jour les bonnes pratiques de dépistage de l'infection par le VIH en fonction de l'évolution des tests de dépistage et de l'épidémie de VIH.

Le groupe de travail « Evaluation des stratégies de dépistage de l'infection par le VIH – Modalités de réalisation des tests de dépistage » a été mis en place par la HAS fin 2007. Le premier volet des recommandations de la HAS concernant le dépistage de l'infection par le VIH par les Laboratoires d'Analyses de biologie médicale (LABM), a été publié fin octobre 2008.

Ces recommandations concluent que :

*« Le maintien de la réalisation de deux techniques de dépistage sur le même prélèvement dans le cadre de l'analyse de dépistage des anticorps anti-VIH, n'est plus justifié en 2008. »*

La HAS recommande ainsi d'utiliser un test ELISA combiné marqué CE avec un seuil de détection de l'antigène p24 au moins équivalent au seuil minimal requis par la réglementation européenne en vigueur pour les tests de détection de l'Ag p24 seul.

Le passage de 2 tests à un test implique la modification de l'arrêté du 28 avril 2003 relatif à l'évaluation et l'utilisation des réactifs de dépistage et de confirmation dans anticorps anti VIH-1 et 2.

Le rapport de la HAS décrit également le recours aux tests rapides de dépistage (TDR) du VIH dans 4 situations d'urgence médicales : Accident d'exposition au sang ou sexuel, femme enceinte avec statut sérologique inconnu lors de l'accouchement, survenue d'une pathologie aiguë évocatrice du stade SIDA. Le résultat obtenu avec le TDR devrait obligatoirement être confirmé par un test ELISA combiné.

Enfin, les recommandations de la HAS donnent des orientations pour l'utilisation des TDR (sang total ou salive) chez les populations insuffisamment dépistés pour le VIH, dans des structures traditionnelles d'offre de dépistage (Centres de Dépistage Anonyme et Gratuit et les Centres d'Information de Dépistage et de Diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles) ou dans des structures alternatives, par des professionnels de santé ou des personnes habilitées.

#### **Actions réalisées :**

L'Afssaps est associée aux travaux de la HAS et a initié dans ce contexte une étude dont l'objectif est d'évaluer les performances et la praticabilité des tests rapides de dépistage du VIH ainsi que la corrélation entre les différentes matrices de prélèvement pour lesquelles des tests sont actuellement disponibles : salive, sang total, sérum et plasma.

La première partie de l'étude, effectuée par l'Afssaps dans ses laboratoires, concerne l'évaluation des performances de ces tests sur des échantillons sériques et plasmatiques correspondant à l'épidémiologie actuelle du VIH en France. Cette partie a été réalisée en janvier 2008 ; les données de cette étude ont été intégrées dans le rapport de la HAS.

#### **Actions en cours :**

La seconde partie de cette étude prévoit d'évaluer, dans le cadre d'une recherche biomédicale, la corrélation entre les différentes matrices de prélèvement ainsi que la praticabilité des TDR par des professionnels de santé non biologistes. Cette étude est en cours de réalisation à l'hôpital Saint-Louis.

### **Commentaires de la Commission**

Il est fait état de la qualité du travail collaboratif entre la HAS et l'Afssaps sur ce sujet, ainsi que la qualité des études menées par l'Afssaps.

Les principaux points abordés lors de la discussion sont :

- La subjectivité de la lecture du résultat, des TDR notamment s'ils sont utilisés hors des laboratoires.
- Les exigences en terme de Spécifications Techniques Communes (2002/364/CE) sont identiques pour les TDR et pour les tests ELISA
- la disponibilité sur Internet de certain TDR présentés comme autotests. Il s'agit d'une dérive commerciale proposant au public des produits destinées au professionnels, il ne s'agit pas d'autotest.
- Le passage de 2 tests à un test combiné Ag/Ac pour le dépistage du VIH induira un changement important du marché des réactifs en France, certain tests risquant de disparaître du marché

Enfin plusieurs experts ont fait part de leur interrogations concernant la sortie des TDR du champ de la biologie médicale telle qu'elle est évoquée dans le rapport sur la réforme de la biologie sous l'égide de Mr Ballereau, conseiller général du Ministre de la Santé pour les établissements de santé.

## Evolution de la stratégie de dépistage Trisomie 21 en France

### Dossier pour information

**Produits concernés** : logiciels et réactifs spécifiquement destinés à l'évaluation du risque de trisomie 21

**Statut** : annexe II – liste B

**Indication / contexte clinique** : dépistage de la trisomie 21

#### **Contexte** :

L'Afssaps a participé en 2006-2007 à un groupe de travail créé par la Haute Autorité de Santé (HAS) sur le thème « Evaluation des stratégies de dépistage de la Trisomie 21 ». Un rapport présentant les conclusions du groupe a été diffusé par la HAS en juin 2007. Ce rapport conclut par des recommandations qui indiquent notamment l'opportunité d'un changement de la stratégie par rapport à celle mise en pratique jusqu'alors. La stratégie recommandée par le rapport consiste à proposer aux femmes un dépistage grâce à un calcul de risque combinant la mesure de la clarté nucale et les marqueurs sériques au 1<sup>er</sup> trimestre. En outre, le rapport propose que, dans certaines conditions, le risque puisse être calculé grâce à la mesure de la clarté nucale au 1<sup>er</sup> trimestre et le dosage des marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre. De même, le dépistage par les seuls marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre reste possible pour les femmes se présentant tardivement à la première consultation prénatale.

En août 2007, la direction générale de la santé (DGS) qui coordonne le travail relatif à la mise en œuvre des recommandations de la HAS a saisi l'Afssaps pour mettre en place un contrôle des réactifs et logiciels utilisables au 1<sup>er</sup> trimestre. Fin 2008, la DGS a également sollicité l'Afssaps concernant les logiciels intégrant la mesure de la clarté nucale et les marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre.

#### **Actions réalisées et en cours** :

Dès juin 2007, l'Afssaps a procédé au recensement des dispositifs utilisés dans le cadre des nouvelles recommandations sur l'évaluation du risque de trisomie 21 publiées par la HAS.

Un groupe de travail a été mis en place en vue d'évaluer dans un premier temps les logiciels combinant marqueurs sériques et clarté nucale au 1<sup>er</sup> trimestre.

Un questionnaire et un jeu de données ont été constitués et adressés aux fabricants concernés en avril 2008. Les experts ont rendu des avis sur les dossiers renvoyés par les fabricants. Le travail mené par le groupe d'experts de l'Afssaps a permis de vérifier l'homogénéité de conception et de performances des logiciels CE. Cependant, le groupe a considéré qu'il conviendrait d'attirer l'attention des utilisateurs sur l'interprétation de risques rendus pour des patientes présentant des valeurs extrêmes au-delà des bornages pour certains paramètres. Le groupe de travail a également insisté sur l'importance de la vérification par l'utilisateur que la combinaison réactifs/logiciel est spécifiquement prévue dans la notice d'utilisation du logiciel. Des recommandations ont également été rédigées à destination des fabricants de logiciel.

A l'automne 2008, l'Afssaps s'est rapprochée d'un fabricant de logiciels combinant la clarté nucale du 1<sup>er</sup> trimestre et les marqueurs sériques du deuxième trimestre afin qu'une même évaluation soit menée. Cette étude est actuellement en cours.

## Projet d'arrêté portant sur la recherche biomédicale des DMDIV.

### Dossier pour information

#### **Contexte :**

Différents professionnels du domaine du diagnostic in vitro, fabricants, biologistes privés ou hospitaliers interrogent régulièrement l'Afssaps sur l'encadrement réglementaire de l'accès aux échantillons biologiques humains nécessaires aux études menées dans le domaine du diagnostic in vitro que ce soit au niveau du développement, de la mise sur le marché ou bien pour l'utilisation en routine des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMDIV).

Le SFRL (syndicat des industriels du diagnostic in vitro) a exposé lors de la Commission Nationale des DMDIV du 8 octobre 2007, les problèmes d'interprétation que pose la législation en vigueur à la profession rendant l'accès aux échantillons et la détention d'échantillons particulièrement difficiles sur le territoire français.

La Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux (DEDIM) qui est confrontée à ces problématiques dans ses missions d'autorisation des recherches biomédicales (RBM) et de surveillance du marché des DMDIV, a dressé un tableau des cas pratiques rencontrés pour différents types d'étude, au regard des textes réglementaires et de l'interprétation qui peut en être faite.

Un projet d'arrêté fixant la définition de la recherche biomédicale dans le domaine des DMDIV est en cours de préparation.

#### **Interprétation :**

La démarche repose sur 2 notions principales : le type d'activité et le risque associé :

##### ***Le type d'activité :***

Les trois principaux types d'activités à retenir dans le domaine du DIV sont :

- 1) les recherches à des fins scientifiques ou fondamentales,
- 2) les recherches à des fins diagnostiques et thérapeutiques,
- 3) les activités de contrôles et les études de performances analytiques.

##### ***Le risque associé :***

La définition d'une recherche biomédicale relative à un DMDIV qui a été proposée par l'Afssaps en vue de la publication de l'arrêté, associe la notion de risque non négligeable de l'acte médical supplémentaire effectué dans le cadre d'une recherche biomédicale et l'impact dans l'étude de la prise en compte du résultat de l'analyse par le DMDIV sur la prise en charge du patient.

Plusieurs notions sont abordées dans l'analyse des textes : l'anonymisation, le consentement ou l'avis de non opposition et la qualification virale des échantillons.

**Commentaires de la commission :**

La représentante du directeur général de la santé informe les membres de la commission que l'arrêté fixant la définition de la recherche biomédicale dans le domaine des DM-DIV est dans le circuit des visas mais qu'un projet de loi va être présenté en janvier à la commission parlementaire, et qu'il prévoit les conditions d'accès aux échantillons.

Les représentants des organismes représentatifs de l'industrie des DM-DIV quant à eux font valoir les difficultés rencontrées en France pour accéder aux échantillons, ce qui les pénalise et les oblige à orienter leurs activités de fabrication hors de France.

Pour la qualification virale les industriels proposent un transfert des responsabilités à l'industriel.

Les conditions de recueil pour l'anatomopathologie et les tests génétiques seront vérifiées, sachant qu'il faut un consentement écrit de la personne pour effectuer un test génétique sur cette personne.

**Perspectives :**

Dès publication de l'arrêté, la DEDIM souhaiterait publier sur le site internet de l'Afssaps, selon les principes décrits, un guide d'interprétation de la réglementation et des différentes activités liées au développement des dispositifs du DIV.

## Liste des dispositifs indispensables en cas de pandémie grippale

### Dossier pour information

#### Contexte :

Le Délégué Interministériel à la Grippe Aviaire (DILGA) a demandé à l'AFSSAPS d'établir une liste des dispositifs médicaux (DM et DM-DIV) jugés indispensables en cas de pandémie de grippe aviaire. Cette demande s'inscrit dans le cadre du Plan Gouvernemental visant notamment à «maintenir un approvisionnement adéquat des produits de santé en cas de crise sanitaire majeure».

Devant la variété des dispositifs médicaux potentiellement concernés, l'approche retenue par l'AFSSAPS a consisté à :

- 1) sélectionner les pathologies nécessitant une prise en charge en urgence et les pathologies chroniques dont le traitement ne doit pas être interrompu (soit près de 250 pathologies retenues, réparties sur 17 spécialités médico-chirurgicales).
- 2) faire l'inventaire des dispositifs d'usage nécessaire pour le traitement de ces pathologies.
- 3) sélectionner dans cet inventaire les dispositifs jugés indispensables, à l'aide d'experts pour chacune des spécialités.

La notion d'« indispensable » a été définie comme: « Dispositif dont la rupture d'approvisionnement peut avoir un impact clinique irréversible pour un patient. »

#### Evaluation :

La liste des dispositifs indispensables (DM et DM-DIV) identifiés a été présentée sous trois formes différentes :

- 1- La liste des dispositifs identifiés par ordre alphabétique. La nomenclature et des éléments de classification (codes, type de DM...) devraient permettre une identification des références associées auprès des industriels et des établissements de soins.
- 2- La liste des dispositifs selon les spécialités dans lesquelles ils sont utilisés.
- 3- La liste des dispositifs associés à chacune des spécialités, selon les actes médicaux permettant la prise en charge des pathologies. Elle est destinée plus particulièrement aux cliniciens.

Au total, 379 types de DM (241 consommables, 24 implants, 114 équipements) et 112 types de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ont été identifiés.

#### Actions proposées :

Les listes citées ci-dessus sont des projets. Elles ont été élaborées, par spécialité, en lien avec des évaluateurs de la DEDIM (DM et DM-DIV) et/ou des experts rapporteurs ou membres des deux Commissions Nationales (CNDM-DIV et CNDM).

Parallèlement, les syndicats de fabricants de DM-DIV et DM (SFRL, SNITEM, APPAMED) ont été informés de cette démarche. Ils ont été destinataires de ces projets de listes.

Une fois finalisées les listes de dispositifs indispensables seront présentées au directeur général de l'AFSSAPS et transmises à la Direction Générale de la Santé (DGS).

Cette liste est présentée à la CNDM-DIV pour information. Il est demandé aux membres qui le souhaitent de relire ces listes, entièrement ou en partie, et de faire part de leurs suggestions.

**Discussion :**

Lors de la séance, il a été précisé que la liste regroupait uniquement les dispositifs indispensables à la prise en charge d'autres pathologies que la grippe aviaire en cas de crise sanitaire majeure. (Par ailleurs la liste des dispositifs indispensables au diagnostic et au traitement de la grippe aviaire elle-même a déjà été établie).

La demande ne porte que sur l'élaboration de cette liste. L'éventuelle désorganisation des structures hospitalières ou des fabricants liées à l'absentéisme du personnel n'a pas été prise en compte lors de ce travail. Il a été supposé que les destinataires finaux sont les fabricants de dispositifs et les professionnels de santé.

## **Groupe de travail sur les technologies nouvelles et émergentes (New and Emerging Technologies Working Group)**

**Dossier pour information.**

**Contexte :**

Des dispositifs médicaux particulièrement nouveaux et innovants ainsi que de nouvelles pratiques médicales arrivent chaque jour sur le marché et apportent aux patients des bénéfices nouveaux mais introduisent également de nouveaux risques pour la santé et l'environnement.

La Commission Européenne a donc estimé nécessaire de prendre en compte de façon proactive ces nouveaux produits et de s'assurer que le contexte réglementaire actuel reste approprié. Le but est de permettre aux acteurs de la réglementation d'être informés très en amont et de prendre les mesures nécessaires qui s'imposent.

En 2005, la Commission Européenne a donc mis en place un groupe de travail nommé N&ET « New and Emerging technologies » où sont représentés les Autorités Compétentes et les fabricants.

Ce groupe a pour mission d'identifier les technologies nouvelles et innovantes (incluant l'usage innovant d'une technologie existante), ainsi que de vérifier si la réglementation actuelle est appropriée et si des recommandations nouvelles sont nécessaires.

Après enquête auprès des participants, le N&ET WG a choisi une liste de 11 thèmes de travail tels que « Implantologie », « Organes Artificiels », « Chirurgie Invasive », « Télémédecine », « In vitro diagnostic » .... Pour chacun de ces thèmes un petit groupe spécifique appelé SIG « Special Interest Group » a été mis en place.

Chaque SIG doit établir un rapport présentant :

- les nouvelles technologies identifiées,
- les dispositifs concernés,
- l'état de l'art,
- une évaluation de la pertinence de la réglementation en fonction du risque,
- des recommandations.

En ce qui concerne plus particulièrement les nanotechnologies, il est prévu de préparer un guide séparé.

Marie-Lise MIGUERES est la représentante Afssaps pour le SIG IVD.

Une première réunion du SIG IVD a permis d'identifier parmi les sujets d'intérêt : les tests prédictifs, les tests de théranostique, les autotests, les marqueurs tumoraux, les produits combinés, les services.

**Actions proposées :**

Les experts de la Commission sont sollicités pour participer aux travaux du SIG « Diagnostic in Vitro ».