

# Réglementation européenne des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé



E. LAFORGERIE  
19 juillet 2006

## Décret du 19 avril 1996

relatif à l'enregistrement  
des réactifs



1982

1996

1998

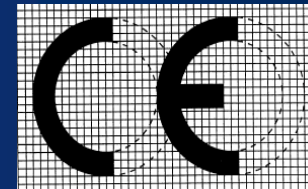
juin-2000

2001

déc-2003

...

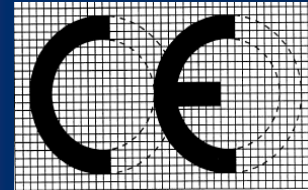
Enregistrement



# Evaluation avant mise sur marché (avant le 7 décembre 2003)

- Evaluation du dossier d'enregistrement préalablement à la mise sur le marché (N° d'enregistrement)
- Etudes techniques sur panels validés pour réactifs « sensibles » : VIH, VHC, VHB, HTLV, RUB G, Chlamydia, Toxoplasmose, Groupages sanguins...
- Contrôle de lot VIH, VHC, VHB, HTLV avant libération lots
- Réévaluation de l'ensemble des réactifs d'un paramètre donné
- Réactovigilance

## Enregistrement



**Directive 98/79/CE du 27 octobre 1998** relative aux DMDIV (période transitoire enregistrement /CE juin 2000-décembre 2003)

**Ordonnance du 1<sup>er</sup> mars 2001** relative à la transposition de la directive 98/79/CE

**Décrets et Arrêtés d'application 2003-2004**

# Champs d'application enregistrement / directive

**Dispositif médical de diagnostic *in vitro*  
selon la Directive 98/79/CE**

**OUI**

**Réactifs de  
laboratoires**

**Réceptacles  
échantillon**

**Produit  
réactif**

**Appareil  
Ex: automates**

**Matériaux  
d'étalonnage et  
de contrôle**

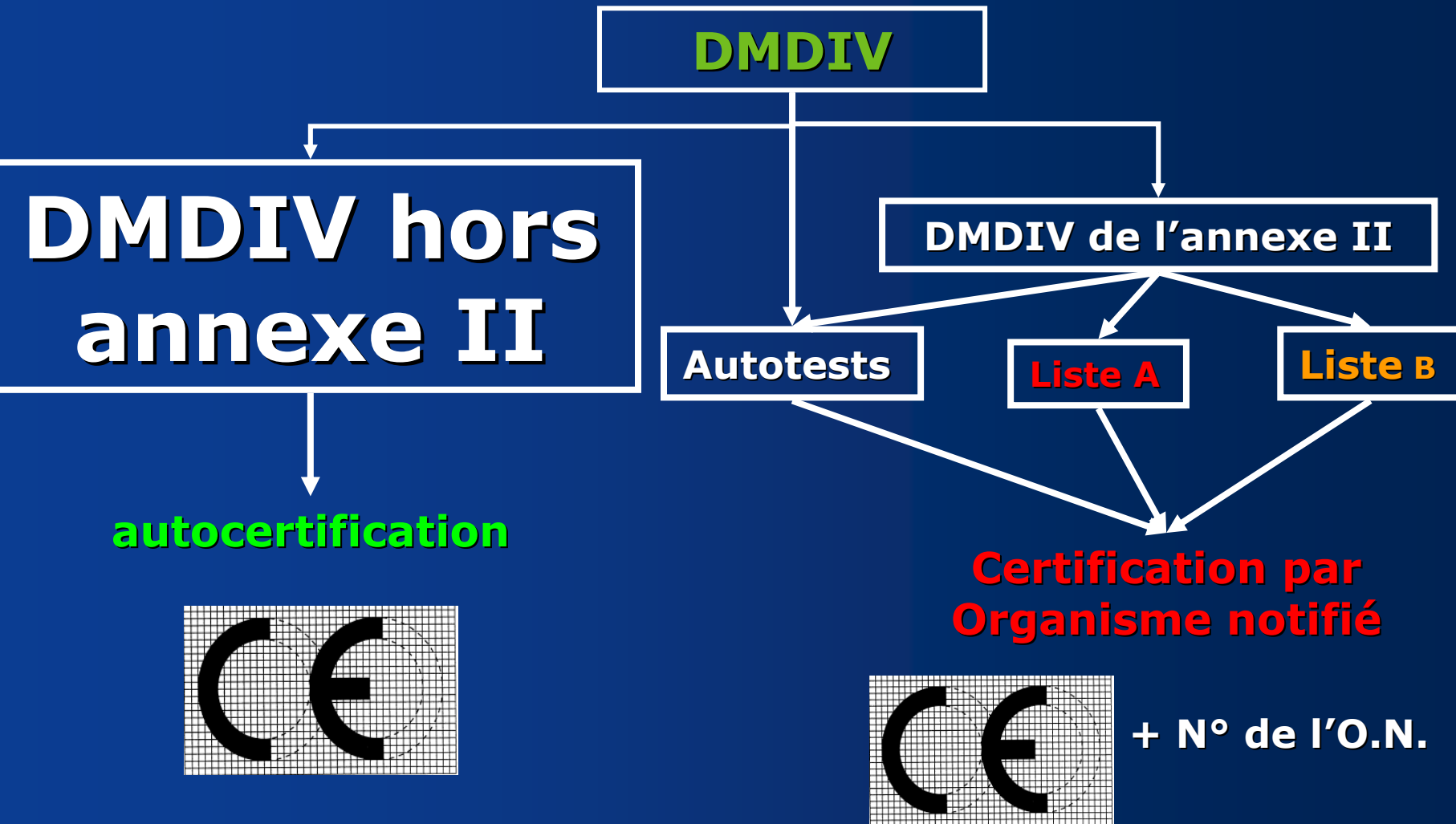
**Équipement ou un  
système Ex: logiciels**

**uniquement pour dispositifs  
destinés à la biologie humaine**

**NON**

**Produits destinés  
usages généraux  
de laboratoires:  
centrifugeuse,  
réfrigérateur....**

**Dispositif invasif destiné à  
prélever des échantillons et en  
contact direct avec le corps  
humain - DM , directive 93 /42**



# La procédure de marquage CE

## Dispositifs hors annexe II



- **Autocertification par l'industriel**
  - mise sur marché **sans contrôle à priori** après **simple notification** aux autorités compétentes par le fabricant ou son mandataire
- **Exigences essentielles**
  - Obligation aux industriels de respecter des exigences essentielles de **conception**, de **fabrication** et de **conditionnement** liées aux aspects de **sécurité** et de **performance** des produits
  - C'est l'industriel qui garantit sa **conformité aux exigences essentielles** en apposant le CE

- **Liste A :**

- détermination système **ABO, rhésus (C, c, D, E, e) anti-kell.**
- détection, confirmation et quantification des marqueurs de l'infection **VIH / HTLV / VHB / VHC / VHD.**

- **Liste B :**

- détermination groupes sanguins **anti-Duffy** et **anti-Kidd.**
- détermination anticorps irréguliers **anti-érythrocytaires.**
- détection et quantification des infections à **rubéole, toxoplasmose.**
- diagnostic de la maladie héréditaire suivante: **phénylcétonurie.**
- détermination des infections à **cytomégalovirus, chlamydia.**
- détermination des groupes tissulaires **HLA** suivants: DR, A et B.
- détermination du marqueur tumoral **PSA.**
- réactifs et logiciel, destinés à évaluation du risque de **trisomie 21.**
- **autodiagnostic**s pour la mesure du **glucose** sanguin.

# La procédure de marquage CE

## Dispositifs annexe II

- Certificat conformité délivré par **Organisme Notifié**
- Pour liste A, certificat conformité est réalisée après étude résultats fournis par industriels selon protocole et critères décrits dans **spécifications techniques communes (STC)**
- Dispositifs certifiés sont ensuite **notifiés** aux autorités compétentes par fabricant
- Listes A et B sont révisables

## Grands principes :

- comparaison avec test marqué CE aux **performances acceptables**.
- sur population comparable à **population Européenne**.
- échantillons positifs : **représenter différents stades infection**, profils anticorps, génotypes, sous-types, etc.

# STC : Tests de dépistage Ac anti-VIH 1 & 2



Tests de dépistage des anticorps anti-VIH 1 et 2

Sensibilité diagnostique	Echantillons positifs	400 VIH 1 100 VIH 2 y compris 40 sous-types non-B tous les sous-types VIH 1 doivent être représentés par au moins 3 échantillons/sous-type	100%
	Panels de séroconversion	20 panels 10 panels supplémentaires (chez l'organisme notifié ou le fabricant)	Etat de l'art
Spécificité	Donneurs non sélectionnés (y compris premiers donneurs)	5 000	99,5%
	Patients hospitalisés	200	
	Echantillons avec réaction croisée potentielle (FR+, virus apparentés, femmes enceintes, etc....)	100	

Tests rapides de dépistage des anticorps anti- VIH 1 et 2

Sensibilité diagnostique	Nombre et critères identiques à ceux des tests de dépistage		
Spécificité diagnostique	Echantillons négatifs	1 000 dons de sang 200 échantillons cliniques 200 échantillons de femmes enceintes 100 échantillons potentiellement interférents	99%

# STC : Tests de confirmation Ac anti-VIH 1 & 2

Sensibilité diagnostique	Echantillons positifs	200 VIH 1 100 VIH 2 Comprenant des échantillons représentant les différents stades de l'infection et profils d'Ac.	<b>Identification correcte comme positif(ou indéterminé)</b>
	Panels de séroconversion	15 panels	
Spécificité	Donneurs non sélectionnés (y compris premiers donneurs)	200	<b>Pas de résultat faussement positif</b>
	Ech. Cliniques incluant des femmes enceintes	200	
	Echantillons potentiellement interférents	50	

# STC : Tests de détection de l'Ag VIH 1



Sensibilité diagnostique	Echantillons positifs	50 VIH 1 50 surnageants de culture cellulaire comprenant différents sous-types du VIH 1 et VIH 2	<b>Identification correcte (après neutralisation)</b>
	Panels de séroconversion ou à faible titre	20 panels	
Sensibilité analytique	Standard	ADM ou 1 <sup>ère</sup> Réf. Internationale	<b>&lt;50pg/ml</b>
Spécificité	Donneurs de sang	200	<b>&gt; 99,5% après neutralisation</b>
	Ech. Cliniques	200	
	Echantillons potentiellement interférents	50	

# Processus Contrôle du marché :

## Performances / Notice

### Performances

Répétabilité, reproductibilité  
Exactitude  
Sensibilité , spécificité analy.  
Sensibilité , spécificité diagnost.  
Interférences  
Limites de détection

### Notice

#### Conformité FORME : check list Directive

- Indication
- Composition
- Condition stockage
- Performances
- Type d'échantillon
- Procédure
- ...

#### Conformité FOND: Donnée pertinente par rapport à l'Etat de l'art

- Indication revendiquée pas adaptée
- Nouvelles interférences
- ...

# Processus Contrôle du marché :

Sources des Evaluation technique



- **Nouveau produit sur marché Français.**
- **Information de réactovigilance**
- **Contrôle National de Qualité**
- **Experts (congrès, publications ...)**
- **Saisines externes (ministère, institutions ...)**

# Processus Contrôle du marché :

## Evaluation technique : Méthode de travail



- Protocole
- **Panel**
- Avis contradictoire industriels-syndicats
- Achats réactifs/panels/prestations techniques
- Technique
- Analyse des résultats et retests éventuels
- Avis groupe de travail / Commission Nationale
- **Décisions**
- Publications

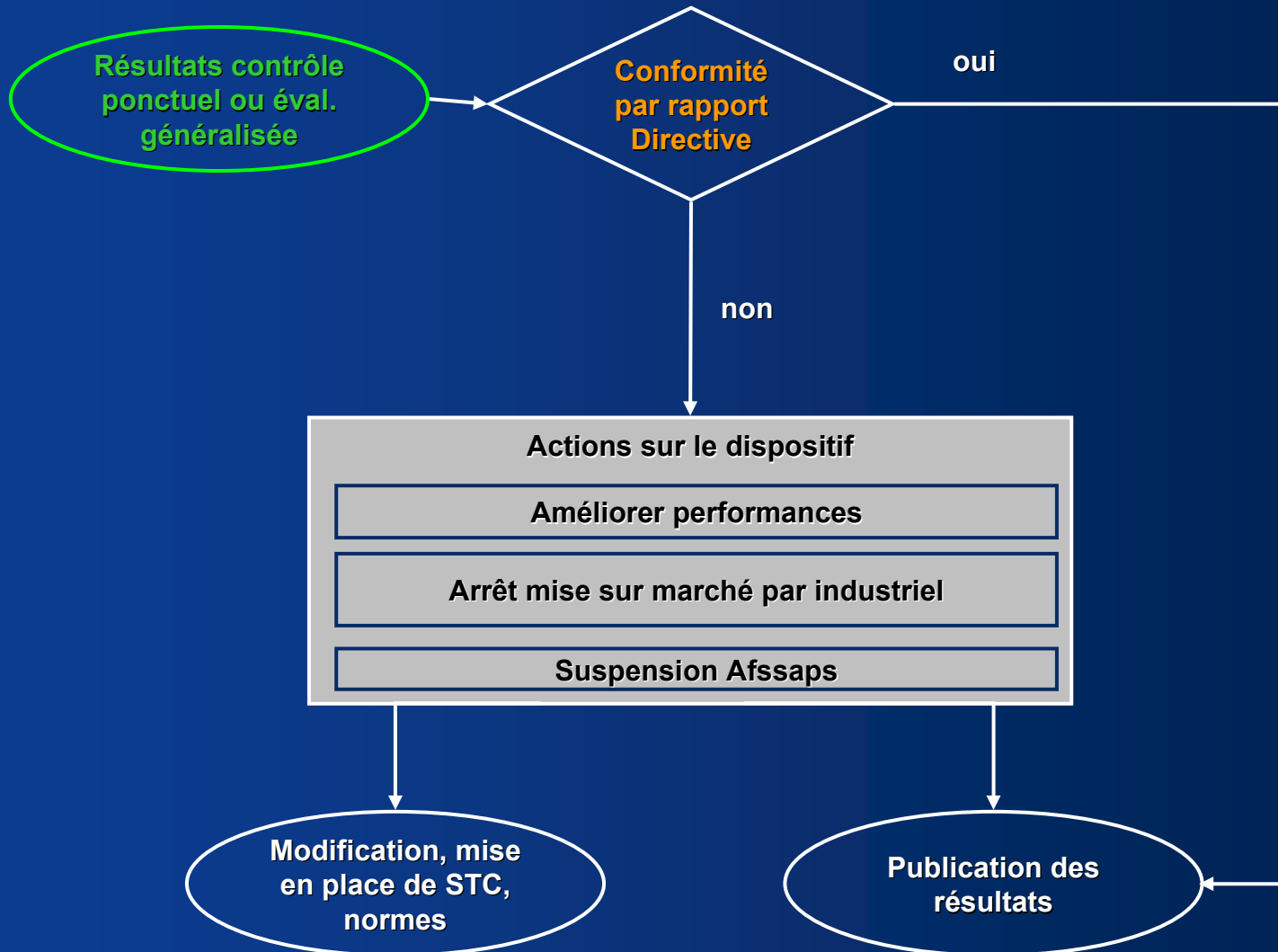
# Contrôles réactifs de dépistage des Ac. anti-VIH

ECHANTILLONS DU PANEL	CRITERES D'EVALUATION
<b>50 échantillons négatifs</b>	<b>Maximum 1 faux positif</b> (98% - IC95% : 85-100%)
<b>27 échantillons positifs</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Tests EIA positif</li><li>- Western-blot positif</li></ul>	<b>Aucun faux négatif</b> (100% - IC95% : 94-100%)
<b>23 échantillons de séroconversion dont 15 éch. Ag P24 +</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Au moins 1 résultat EIA positif</li><li>- Western-blot indéterminé ou négatif</li></ul>	<b>Pas de critère d'acceptation :</b> <b>Le nombre de résultats positifs (% de reconnaissance) fixe « l'Etat de l'art".</b>

- **NON EXHAUSTIF**
- **8 REACTIFS CONTROLES EN 2005-2006 :**
  - 4 Tests de Dépistage Rapides
  - 1 ELISA
  - 3 Tests combinés Ag/Ac
  
  - 6 Réactifs : CONFORMES
  - 2 Réactifs : Investigations complémentaires en cours.

# Processus Contrôle du marché :

## Actions



- Informations réglementaires
- Documents de synthèse
- Evaluations et contrôles du marché
- Contrôles de lots
- Réactovigilance
- Contrôle National de Qualité