

DIRECTIVE 2003/32/CE DE LA COMMISSION**du 23 avril 2003****introduisant des spécifications détaillées en ce qui concerne les exigences prévues à la directive 93/42/CEE du Conseil pour les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux ⁽¹⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 2001/104/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽²⁾, et notamment son article 14 *ter*,

considérant ce qui suit:

- (1) Le 5 mars 2001, la France a adopté une mesure nationale interdisant la fabrication, la mise sur le marché, la distribution, l'importation, l'exportation et l'utilisation de dispositifs médicaux fabriqués à partir de matériels d'origine animale lorsque ceux-ci sont utilisés en tant que substituts de la dure-mère.
- (2) La France a justifié cette mesure par les incertitudes qui existent en ce qui concerne le risque de transmission à l'homme d'encéphalopathies spongiformes animales par de tels dispositifs médicaux, et par le fait que des solutions de remplacement sont disponibles sous la forme de matériels synthétiques ou de matériels autologues prélevés sur le patient.
- (3) D'autres États membres ont pris des mesures nationales unilatérales sur d'autres bases juridiques concernant l'utilisation de certaines matières premières d'origine animale présentant des risques particuliers de transmission d'encéphalopathies spongiformes animales.
- (4) Toutes ces mesures sont liées à la protection générale de la santé publique contre les risques de transmission d'encéphalopathies spongiformes animales par l'intermédiaire de dispositifs médicaux.
- (5) En ce qui concerne la source des matériels utilisés dans les dispositifs médicaux, les dispositions du règlement (CE) n° 1774/2002 du Parlement européen et du Conseil du 3 octobre 2002 établissant des règles sanitaires applicables aux sous-produits animaux non destinés à la consommation humaine ⁽³⁾ s'appliquent.
- (6) Afin d'améliorer le niveau de sécurité et de protection de la santé, il est nécessaire de renforcer les mesures de protection contre le risque général de transmission d'encéphalopathies spongiformes animales par l'intermédiaire de dispositifs médicaux.
- (7) Le comité scientifique des médicaments et des dispositifs médicaux a adopté un avis sur l'utilisation de matériels présentant un risque d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) en vue de la fabrication de dispositifs médicaux implantables, qui recommande que les fabricants de dispositifs de ce type utilisant des tissus ou des dérivés d'origine animale aient l'obligation, en tant que partie essentielle de la gestion du risque, de justifier totalement l'utilisation de tels tissus en se fondant sur les bénéfices pour les patients et sur une comparaison avec d'autres matériels.
- (8) Le comité scientifique directeur a adopté plusieurs avis sur les matériels à risque spécifiés et sur les produits dérivés de tissus de ruminants, tels que la gélatine et le collagène, qui sont directement pertinents pour la sécurité des dispositifs médicaux.
- (9) Les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale non viables ou de dérivés rendus non viables relèvent de la classe III conformément aux règles de classification figurant à l'annexe IX de la directive 93/42/CEE, sauf s'ils sont destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte.
- (10) Avant d'être mis sur le marché, les dispositifs médicaux, qu'ils soient originaires de la Communauté ou importés de pays tiers, sont soumis aux procédures d'évaluation de conformité prévues à la directive 93/42/CEE.
- (11) L'annexe I de la directive 93/42/CEE définit les exigences essentielles que les dispositifs médicaux doivent remplir en application de ladite directive. Les points 8.1 et 8.2 de ladite annexe précisent les exigences spécifiques visant à éliminer ou à réduire autant que possible le risque d'infection, pour le patient, l'utilisateur et les tiers, par des tissus d'origine animale et prévoient que les solutions adoptées par le fabricant dans la conception et la construction des dispositifs doivent être conformes aux principes de sécurité, compte tenu de l'état de la technique généralement reconnu.
- (12) Pour les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale, il est nécessaire d'adopter des spécifications plus détaillées en ce qui concerne les exigences du point 8.2 de l'annexe I de la directive 93/42/CEE et de préciser certains aspects relatifs à l'analyse et à la gestion du risque dans le cadre des procédures d'évaluation de conformité visées à l'article 11 de ladite directive.

⁽¹⁾ JO L 169 du 12.7.1993, p. 1.⁽²⁾ JO L 6 du 10.1.2002, p. 50.⁽³⁾ JO L 273 du 10.10.2002, p. 1.

- (13) Certains des termes utilisés dans la directive 93/42/CEE doivent être davantage clarifiés dans le but d'assurer une application uniforme de cette directive.
- (14) Il est nécessaire de prévoir une période transitoire appropriée pour les dispositifs médicaux déjà couverts par une attestation d'examen CE de la conception ou une attestation d'examen CE de type.
- (15) Les mesures prévues à la présente directive sont conformes à l'avis du comité des dispositifs médicaux institué par l'article 6, paragraphe 2, de la directive 90/385/CEE du Conseil ⁽¹⁾,
- f) «réduction, élimination ou mise à l'écart»: les procédés permettant de réduire le nombre d'agents transmissibles, de les éliminer ou de les écarter afin de prévenir toute infection ou réaction pathogène;
- g) «inactivation»: les procédés permettant de réduire la capacité des agents transmissibles à entraîner une infection ou une réaction pathogène;
- h) «pays source»: le pays dans lequel l'animal est né, a été élevé et/ou abattu;
- i) «matériels de départ»: les matières premières ou tout autre produit d'origine animale à partir desquels ou au moyen desquels les dispositifs visés à l'article 1^{er} sont produits.

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

1. La présente directive fixe des spécifications détaillées en ce qui concerne les risques de transmission d'encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) au patient ou à d'autres personnes, en conditions normales d'utilisation, par l'intermédiaire de dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale rendus non viables ou de produits non viables dérivés de tissus d'origine animale.

2. Les tissus d'origine animale couverts par la présente directive sont issus des espèces bovine, ovine et caprine, ainsi que des cerfs, élans, bisons et chats.

3. Le collagène, la gélatine et le suif utilisés dans la fabrication de dispositifs médicaux remplissent au moins les conditions nécessaires pour être considérés comme propres à la consommation humaine.

4. La présente directive ne s'applique pas aux dispositifs médicaux visés au paragraphe 1 qui ne sont pas destinés à entrer en contact avec le corps humain ou qui sont destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte.

Article 2

Aux fins de la présente directive, outre les définitions figurant dans la directive 93/42/CEE, les définitions suivantes s'appliquent:

- a) «cellule»: la plus petite unité organisée de toute forme de vie capable d'avoir une existence indépendante et de se renouveler dans un environnement adapté;
- b) «tissu»: toute organisation de cellules et/ou de constituants extracellulaires;
- c) «dérivé»: tout matériel obtenu à partir d'un tissu d'origine animale par un procédé de fabrication, tel que le collagène, la gélatine ou les anticorps monoclonaux;
- d) «non viable»: inadapté au métabolisme ou à la multiplication;
- e) «agents transmissibles»: les entités pathogènes non classées, les prions ainsi que les agents de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et de la tremblante;

⁽¹⁾ JO L 189 du 20.7.1990, p. 17.

Article 3

Avant d'introduire une demande d'évaluation de conformité conformément à l'article 11, paragraphe 1, de la directive 93/42/CEE, les fabricants des dispositifs médicaux visés à l'article 1^{er}, paragraphe 1, mettent en œuvre le système d'analyse et de gestion du risque défini à l'annexe de la présente directive.

Article 4

Les États membres vérifient que les organismes notifiés conformément à l'article 16 de la directive 93/42/CEE possèdent des connaissances à jour sur les dispositifs médicaux visés à l'article 1^{er}, paragraphe 1, aux fins de l'évaluation de la conformité de ces dispositifs avec les dispositions de la directive 93/42/CEE et avec les spécifications figurant à l'annexe de la présente directive.

Si, sur la base de cette vérification, un État membre doit modifier le champ d'activité d'un organisme notifié, il en informe la Commission et les autres États membres.

Article 5

1. Les procédures d'évaluation de la conformité des dispositifs visés à l'article 1^{er}, paragraphe 1, comprennent une évaluation du respect des exigences essentielles de la directive 93/42/CEE et des spécifications figurant à l'annexe de la présente directive.

2. Les organismes notifiés évaluent la stratégie d'analyse et de gestion du risque suivie par le fabricant, et en particulier:

- a) les informations fournies par le fabricant;
- b) la justification de l'utilisation de tissus ou de dérivés d'origine animale;
- c) les résultats des études d'élimination et/ou d'inactivation ou de la recherche documentaire;
- d) le contrôle exercé par le fabricant sur les sources de matières premières, les produits finis et les sous-traitants;
- e) la nécessité de vérifier l'origine des matières, y compris des fournitures de tiers.

3. Pour l'évaluation de l'analyse et de la gestion du risque dans le cadre de la procédure d'évaluation de conformité, les organismes notifiés tiennent compte, le cas échéant, du certificat de conformité (ci-après dénommé «certificat EST») établi par la Direction européenne de la qualité du médicament pour les matériels de départ.

4. Sauf pour les dispositifs médicaux utilisant des matériels de départ pour lesquels il a été établi un certificat EST visé au paragraphe 3, les organismes nationaux demandent, par l'intermédiaire de leur autorité compétente, l'avis des autorités compétentes des autres États membres sur leur évaluation et les conclusions de l'analyse et de la gestion du risque des tissus ou des dérivés destinés à être incorporés dans le dispositif médical conformément aux indications du fabricant.

Avant d'établir une attestation d'examen CE de la conception ou une attestation d'examen CE de type, les organismes notifiés tiennent dûment compte de tout commentaire qui leur est transmis dans un délai de douze semaines à compter de la date à laquelle l'avis des autorités compétentes a été demandé.

Article 6

Les États membres prennent toutes les dispositions nécessaires pour s'assurer que les dispositifs médicaux visés à l'article 1^{er}, paragraphe 1, ne soient mis sur le marché et mis en service que s'ils sont conformes aux dispositions de la directive 93/42/CEE et aux spécifications figurant à l'annexe de la présente directive.

Article 7

1. Les détenteurs d'attestations d'examen CE de la conception ou d'examen CE de type établies avant le 1^{er} avril 2004 pour des dispositifs médicaux visés à l'article 1^{er}, paragraphe 1, doivent demander une attestation complémentaire d'examen CE de la conception ou d'examen CE de type afin de répondre aux spécifications figurant à l'annexe de la présente directive.

2. Les États membres acceptent jusqu'au 30 septembre 2004 la mise sur le marché et la mise en service de dispositifs médicaux visés à l'article 1^{er}, paragraphe 1, qui sont couverts par une attestation d'examen CE de la conception ou une attestation d'examen CE de type établie avant le 1^{er} avril 2004.

Article 8

1. Les États membres adoptent et publient avant le 1^{er} janvier 2004 les dispositions nécessaires pour se conformer à la présente directive. Ils en informent immédiatement la Commission.

Ils appliquent ces dispositions à partir du 1^{er} avril 2004.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

2. Les États membres communiquent à la Commission le texte des dispositions de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Article 9

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Article 10

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 23 avril 2003.

Par la Commission

Erkki LIIKANEN

Membre de la Commission

ANNEXE

1. ANALYSE ET GESTION DU RISQUE

1.1. **Justification de l'utilisation de tissus ou de dérivés d'origine animale**

Le fabricant est tenu de justifier, sur la base de sa stratégie globale d'analyse et de gestion du risque d'un dispositif médical spécifique, la décision d'utiliser des tissus ou dérivés d'origine animale visés à l'article 1^{er} (spécification de l'espèce animale et des tissus d'origine animale), en tenant compte du bénéfice clinique escompté, du risque résiduel potentiel et des substituts appropriés.

1.2. **Procédure d'évaluation**

Afin de garantir un haut niveau de protection des patients ou des utilisateurs, le fabricant de dispositifs utilisant des tissus ou des dérivés d'origine animale visés au point 1.1 est tenu de mettre en œuvre une stratégie appropriée et bien documentée d'analyse et de gestion du risque afin de tenir compte de tous les aspects pertinents liés aux EST. Il doit identifier les dangers associés à ces tissus ou dérivés, réunir tous les documents sur les mesures prises en vue de minimiser le risque de transmission et prouver le caractère acceptable du risque résiduel lié aux dispositifs utilisant de tels types de tissus ou dérivés, compte tenu de l'utilisation prévue et du bénéfice attendu du dispositif.

La sécurité d'un dispositif, en termes de possibilités de transmission d'un agent transmissible, dépend de l'ensemble des facteurs décrits aux points 1.2.1 à 1.2.7, qui doivent être analysés, évalués et gérés. La combinaison de toutes ces mesures détermine la sécurité du dispositif.

Deux éléments clés sont à prendre en considération:

- sélection de matériels de départ (tissus ou dérivés) considérés comme appropriés au regard de leur contamination potentielle par des agents transmissibles (points 1.2.1, 1.2.2 et 1.2.3), compte tenu des traitements ultérieurs,
- application d'un processus de production permettant d'éliminer ou d'inactiver les agents transmissibles se trouvant dans les tissus ou dérivés sources contrôlés (point 1.2.4).

Il doit en outre être tenu compte des caractéristiques du dispositif et de son utilisation prévue (points 1.2.5, 1.2.6 et 1.2.7).

En mettant en œuvre la stratégie d'analyse et de gestion du risque, il y a lieu de prendre dûment en considération les avis des comités scientifiques pertinents et, le cas échéant, les avis du comité des spécialités pharmaceutiques (CSP), dont les références ont été publiées au *Journal officiel de l'Union européenne*.

1.2.1. *Les animaux en tant que source de matériel*

Le risque d'EST est lié aux espèces sources, aux races et à la nature du tissu de départ. Étant donné que l'infectiosité s'accumule sur une période d'incubation de plusieurs années, la sélection d'animaux jeunes en bonne santé est considérée comme un facteur de réduction du risque. Les animaux à risque tels que les bêtes trouvées mortes, abattues en urgence ou suspectées d'EST sont à exclure.

1.2.2. *Origine géographique*

En attendant la classification des pays en fonction de leur statut au regard de l'ESB selon le règlement (CE) n° 999/2001 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2001 établissant les règles de prévention et de lutte contre certaines encéphalopathies spongiformes transmissibles (¹), on utilise le risque géographique d'ESB (RGE) pour évaluer le risque lié au pays d'origine. Le RGE est un indicateur qualitatif de la probabilité de présence d'un ou de plusieurs bovins infectés par l'ESB, à un stade préclinique ou clinique, à un moment donné et dans un pays donné. Si cette présence est confirmée, le RGE fournit une indication du niveau d'infection tel que défini dans le tableau ci-dessous.

Niveau de RGE	Présence d'un ou de plusieurs bovins cliniquement ou précliniquement porteurs de l'agent de l'ESB dans une région géographique ou un pays
I	Très peu probable
II	Peu probable mais non exclue
III	Probable, mais non confirmée ou confirmée à un moindre niveau
IV	Confirmée à un niveau supérieur

(¹) JO L 147 du 31.5.2001, p. 1.

Certains facteurs influencent le risque géographique d'infection par l'ESB lié à l'utilisation de tissus ou de dérivés en provenance de pays donnés. Ces facteurs sont définis à l'article 2.3.13.2, point 1, du code zoosanitaire international de l'Office international des épizooties (OIE), disponible sur le site www.oie.int/eng/normes/Mcode/A_00067.htm.

Le comité scientifique directeur a évalué le risque géographique d'ESB (RGE) dans plusieurs pays tiers et États membres et fera une telle évaluation pour tous les pays ayant demandé la détermination de leur statut au regard de l'ESB, en tenant compte des principaux facteurs de l'OIE.

1.2.3. Nature du tissu de départ

Le fabricant doit tenir compte de la classification des risques liés aux différents types de tissus de départ. La sélection de tissus d'origine animale doit être soumise au contrôle et à l'inspection individuelle d'un vétérinaire et la carcasse de l'animal doit être certifiée propre à la consommation humaine.

Le fabricant doit garantir que tout risque de contamination croisée au moment de l'abattage est exclu.

Le fabricant ne doit pas sélectionner de tissus ou de dérivés d'origine animale classifiés comme présentant une infectiosité EST potentielle élevée, à moins que l'utilisation de tels matériels ne soit nécessaire dans des circonstances exceptionnelles, compte tenu de l'importance du bénéfice pour le patient et de l'absence de tout tissu de départ de remplacement.

Les dispositions du règlement (CE) n° 1774/2002 établissant des règles sanitaires applicables aux sous-produits animaux non destinés à la consommation humaine doivent en outre être appliquées.

1.2.3.1. Ovins et caprins

Une classification de l'infectiosité des tissus des ovins et des caprins a été établie sur la base des connaissances actuelles d'après le titrage des agents transmissibles dans les tissus et les liquides corporels provenant d'ovins et de caprins naturellement atteints de tremblante. Un tableau a été présenté dans l'avis adopté les 22 et 23 juillet 1999 par le comité scientifique directeur (CSD) sur la politique d'élevage et de génotypage des ovins (*The policy of breeding and genotyping of sheep*), en tant qu'annexe⁽¹⁾, et mis à jour dans l'avis adopté par le CSD les 10 et 11 janvier 2002 sur la distribution de l'infectiosité EST dans les tissus des ruminants (*TSE infectivity distributed in ruminant tissues — State of knowledge December 2001*)⁽²⁾.

Cette classification pourra être révisée à la lumière de nouvelles connaissances scientifiques (par exemple sur la base des avis pertinents des comités scientifiques, du comité des spécialités pharmaceutiques et des mesures de la Commission régissant l'emploi de matériels présentant des risques d'EST). Un inventaire des références aux documents/avis pertinents sera publié au *Journal officiel de l'Union européenne* et une liste sera établie lorsqu'une décision de la Commission aura été prise.

1.2.3.2. Bovins

Les matériels à risque spécifiés (MRS) définis dans le règlement (CE) n° 999/2001 sont à considérer comme présentant une infectiosité EST potentielle élevée.

1.2.4. Inactivation ou élimination des agents transmissibles

1.2.4.1. Pour les dispositifs qui ne peuvent résister à un processus d'inactivation/élimination sans subir des dégradations inacceptables, le fabricant doit s'appuyer principalement sur le contrôle du matériel de départ.

1.2.4.2. Pour les autres dispositifs, si le fabricant affirme que les procédés de fabrication sont en mesure d'éliminer ou d'inactiver les agents transmissibles, il devra en apporter la preuve par une documentation appropriée.

Des informations pertinentes tirées de recherches documentaires et d'analyses appropriées de la littérature scientifique peuvent servir à justifier les facteurs d'inactivation/élimination, lorsque les processus spécifiques visés dans la littérature sont comparables à ceux qui sont utilisés pour le dispositif. Ces recherches et ces analyses devraient également couvrir les avis scientifiques éventuellement adoptés par un comité scientifique de l'Union européenne. Ces derniers serviront de référence en cas d'avis contradictoires.

Si les recherches documentaires ne fournissent pas une justification suffisante, le fabricant doit réaliser une étude spécifique sur l'activation et/ou l'élimination sur une base scientifique, en tenant compte des éléments suivants:

- risque identifié lié aux tissus,
- identification des agents modèles pertinents,
- raison du choix de combinaisons particulières d'agents modèles,

⁽¹⁾ Disponible sur le site Internet de la Commission (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html).

⁽²⁾ Disponible sur le site Internet de la Commission (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html).

- détermination du stade choisi pour éliminer et/ou inactiver les agents transmissibles,
- calcul des facteurs de réduction.

Un rapport final doit identifier les paramètres et les limites de fabrication critiques pour l'efficacité du processus d'inactivation ou d'élimination.

Des procédures bien établies doivent être appliquées pour garantir que les paramètres de traitement validés sont respectés pendant la fabrication courante.

1.2.5. Quantités de tissus de départ ou de dérivés nécessaires à la production d'une unité de dispositif médical

Le fabricant doit évaluer la quantité de tissus bruts ou de dérivés d'origine animale nécessaire à la production d'une unité du dispositif médical. En cas de mise en œuvre d'un procédé de purification, le fabricant doit évaluer si ce dernier est en mesure de concentrer les niveaux d'agents transmissibles présents dans les tissus de départ ou les dérivés d'origine animale.

1.2.6. Tissus ou dérivés d'origine animale entrant en contact avec les patients et les utilisateurs

Le fabricant doit prendre en considération:

- i) la quantité de tissus ou de dérivés d'origine animale;
- ii) la zone de contact: surface, type (par exemple: peau, muqueuse, cerveau, etc.) et état (par exemple: état sain ou endommagé);
- iii) le type de tissus ou dérivés entrant en contact avec les patients et/ou les utilisateurs;
- iv) le temps pendant lequel le dispositif est destiné à rester en contact avec le corps (y compris effet de bio-résorption).

Il convient de tenir compte du nombre de dispositifs médicaux susceptibles d'être utilisés dans le cadre d'une procédure donnée.

1.2.7. Voie d'administration

Le fabricant doit tenir compte de la voie d'administration recommandée dans les informations concernant le produit, depuis le risque le plus élevé jusqu'au plus faible.

1.3. Révision de l'évaluation

Le fabricant doit établir et maintenir en place une procédure systématique de révision des informations obtenues sur ses dispositifs médicaux ou sur des dispositifs similaires au cours de la phase suivant celle de la production. Les informations doivent être évaluées pour déterminer leur éventuelle pertinence en matière de sécurité; il s'agit, en particulier, de savoir:

- a) si des risques non reconnus antérieurement ont été détectés;
- b) si le risque estimé dû à un quelconque danger n'est plus acceptable;
- c) si l'évaluation originale a été par ailleurs invalidée.

Si l'un des points mentionnés ci-dessus s'applique, les résultats de l'évaluation seront pris en compte dans le processus de gestion du risque.

À la lumière de ces informations nouvelles, une révision des mesures de gestion du risque appliquées au dispositif médical doit être envisagée (notamment réexamen de la raison du choix d'un tissu ou d'un dérivé d'origine animale). S'il est possible que le risque résiduel ou son degré d'acceptabilité se soit modifié, il faut réévaluer et justifier l'impact sur les mesures de contrôle du risque mises en œuvre antérieurement.

Les résultats de cette évaluation doivent être justifiés à l'aide de documents.

2. ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE LA CLASSE III PAR LES ORGANISMES NOTIFIÉS

En ce qui concerne les dispositifs relevant de la classe III d'après la règle 17 ⁽¹⁾ de l'annexe IX de la directive 93/42/CEE, les fabricants doivent fournir aux organismes notifiés visés à l'article 4 de la présente directive toutes les données permettant une évaluation de leur stratégie d'analyse et de gestion du risque. Tout nouveau renseignement sur les risques d'EST recueilli par le fabricant et pertinent pour ses dispositifs doit être envoyé pour information à l'organisme notifié.

Tout changement concernant les procédés de sélection, de collecte, de traitement et d'inactivation/élimination susceptible de modifier les résultats du dossier de gestion du risque établi par le fabricant doit être signalé à l'organisme notifié en vue d'une approbation complémentaire avant sa mise en œuvre.

⁽¹⁾ Tous les dispositifs fabriqués à partir de tissus ou de dérivés d'origine animale rendus non viables, à l'exception des dispositifs destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte.