

**DECISION du 22 AVR. 2016**

**Fixant des conditions particulières de mise sur le marché, de stérilisation, d'importation et de distribution des dispositifs médicaux, « sondes de défibrillation implantables endocavitaires », fabriqués et stérilisés à l'oxyde d'éthylène par la société MEDTRONIC Inc, site de Villalba, Puerto Rico, mis sur le marché en France par la société MEDTRONIC Inc USA, dont le mandataire européen est la société MEDTRONIC B.V. située aux Pays-Bas, et suspendant le cas échéant certaines de ces activités.**

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

**Vu** la directive 90/385/CEE modifiée par la directive 2007/47/EC relative aux dispositifs médicaux implantables actifs ;

**Vu** la cinquième partie du code de la santé publique (CSP), notamment les articles L. 5311-1, L. 5211-1, L. 5211-3, L. 5312-1, L. 5312-2, L. 5312-3, R. 5211-4, R. 5211-14, R. 5211-17, R. 5211-24, R. 5211-39 ;

**Vu** l'arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux, pris en application de l'article R 5211-24 du CSP ;

**Vu** l'arrêté du 15 mars 2010 fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité de dispositifs médicaux définies aux articles R 5211-39 à R 5211-52, pris en application de l'article R 5211-53 du CSP ;

**Vu** la norme NF EN ISO 11135-1, Stérilisation des produits de santé - Oxyde d'éthylène - Partie 1 : exigences de développement, de validation et de contrôle de routine d'un processus de stérilisation pour des dispositifs médicaux ;

**Vu** la norme NF EN ISO 10993-7, Evaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 7 : Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène ;

**Vu** la norme NF EN ISO 10993-1, Evaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 1 : Evaluation et essais ;

**Vu** les inspections de la société MEDTRONIC Inc, réalisées les 12, 13, 14, 15 et 16 mai 2014 par les inspecteurs de l'ANSM dans l'établissement situé à Mounds View, MN (USA), et les 9, 10 et 11 juin 2014 dans l'établissement situé à Villalba, Puerto Rico (USA) visant notamment à apprécier le respect des dispositions législatives et réglementaires relatives à la mise sur le marché et à la distribution de dispositifs médicaux ;

**Vu** les rapports préliminaires d'inspection en date du 20 octobre 2014 des inspections susvisées ;

**Vu** les rapports finaux d'inspection en date du 13 avril 2015 des inspections susvisées ;

**Vu** l'injonction en date du 13 avril 2015 ;

**Vu** les réunions avec les sociétés MEDTRONIC Inc. (USA) et MEDTRONIC France au sein des locaux de l'ANSM les 4 février 2015, 25 juin 2015 et 7 mars 2016;

**Vu** les éléments de réponses reçus les 17 et 18 novembre 2014, 2 décembre 2014, 13 février 2015, 29 avril 2015, 11 et 15 mai 2015, 1<sup>er</sup> juin 2015, 29 juillet 2015, 17 août 2015, 31 août 2015, 18 septembre 2015, 5 octobre 2015, 24 février 2016 et 3 mars 2016, de la société MEDTRONIC Inc. (USA) ;

**Vu** les courriels en date du 10 juillet 2015 et 13 août 2015 de l'ANSM.

**Considérant** que la société MEDTRONIC Inc, (USA), est responsable de la mise sur le marché des dispositifs médicaux (DM) stériles : sondes de défibrillation implantable endocavitaires ;

**Considérant** que la société MEDTRONIC B.V. est mandataire européen de la société MEDTRONIC précitée ;

**Considérant** que ces produits répondent à la définition du dispositif médical énoncée à l'article L 5211-1 du CSP ; qu'en application des articles L 5211-3 et R 5211-17 du CSP, la mise sur le marché des dispositifs médicaux implique qu'ils soient conformes aux exigences essentielles qui leur sont applicables ;

**Considérant** que la société MEDTRONIC Inc, (USA) revendique l'application de la norme NF EN ISO 10993-1 pour démontrer la biocompatibilité des sondes de défibrillation implantables endocavitaires qu'elle met sur le marché, qui prévoit notamment de réaliser les tests de cytotoxicité, sensibilisation, irritation, toxicité systémique aiguë, toxicité subchronique, génotoxicité, implantation, hémocompatibilité, pyrogénicité et de prendre en compte ce qui suit après une évaluation des risques qui tient compte de la nature et de la durée d'exposition spécifiques : toxicité chronique, cancérogénicité, biodégradation, toxicocinétique, immunotoxicité, toxicité pour la reproduction/le développement ou autres toxicités particulières à un organe ;

**Considérant** que le point 3.2 d) de l'article 2 de l'arrêté du 15 mars 2010 fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité, prévoit que le fabricant doit établir une documentation comprenant en particulier une description adéquate des techniques d'inspection et d'assurance de la qualité au niveau de la fabrication, et notamment les procédés et procédures qui seront utilisés en matière de stérilisation ;

**Considérant** que le point 9 de l'article 2 de l'arrêté du 15 mars 2010 fixant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux implantables actifs, précise que les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon à assurer les caractéristiques et les performances qui leur sont applicables, notamment en tenant compte de la toxicité, d'une part des résidus d'oxyde d'éthylène après stérilisation et d'autre part en apportant une attention particulière au choix des matériaux utilisés ;

**Considérant** que la société MEDTRONIC Inc, site de Villalba, Puerto Rico, revendique l'application des normes NF EN ISO 11135-1 et NF EN ISO 10993-7 pour démontrer la conformité des dispositifs médicaux concernés aux procédures de certification, notamment le respect du point précité ;

**Considérant** que la norme NF EN ISO 11135-1 prévoit notamment que soit établie une validation du procédé de stérilisation, permettant à la stérilisation d'être accomplie en routine de manière maîtrisée et fiable avec des paramètres dont l'efficacité a été démontrée de façon reproductible ;

**Considérant** que la société MEDTRONIC Inc, revendique la conformité à la norme NF EN ISO 10993-7 en ce qui concerne les taux de résidus d'oxyde d'éthylène par la réalisation des courbes de dissipation de l'oxyde d'éthylène ;

**Considérant** que l'inspection susvisée a cependant révélé que :

- l'ensemble des tests de biocompatibilité n'a pas été réalisé sur des produits finis stérilisés à l'oxyde d'éthylène : d'une part, les tests qui ont été réalisés sur les matériaux même stérilisés ne permettent pas d'établir la biocompatibilité des produits finis et, d'autre part les tests qui ont été réalisés sur ces derniers sont insuffisants pour répondre aux exigences de la norme ; la biocompatibilité ne peut donc être évaluée dans sa totalité ;
- la validation complète (Qualification Installation (QI), Qualification Opérationnelle (QO), Qualification de Performances Physiques (QPP) et Qualification de Performances Microbiologiques (QPM)) au regard de l'état de l'art en vigueur n'a été conduite pour chaque stérilisateur selon la norme ISO 11135-1 revendiquée ;
- la validation du procédé de désorption des résidus d'oxyde d'éthylène concernant les sondes de défibrillation implantables endocavitaires n'a pas été réalisée.

**Considérant** que les éléments de réponse apportés par la société MEDTRONIC Inc. (USA) concernant la démonstration de la biocompatibilité des sondes de défibrillation implantables endocavitaires ne permettent pas de conclure à la biocompatibilité des produits finis ;

**Considérant** en particulier que la stratégie proposée en vue de démontrer la biocompatibilité présente les insuffisances suivantes :

- l'analyse proposée reposant sur la biocompatibilité des matériaux reste insuffisante pour évaluer l'ensemble des risques et la sécurité globale des dispositifs médicaux, car elle ne prend pas en compte le produit fini, ni son lieu d'implantation ;
- le choix de l'évaluation du risque par la méthodologie de l'analyse des extraits destinée à identifier les substances relarguées par le dispositif médical ne permet pas de remplacer tous les tests de biocompatibilité car celle-ci n'est pas exhaustive et ne permet donc pas d'exclure tous les risques associés à toutes les substances présentes dans ces extraits.
- l'utilisation de l'historique clinique des dispositifs médicaux n'est pas suffisante à elle seule pour justifier de la biocompatibilité des dispositifs médicaux.

**Considérant** que les éléments de réponse apportés concernant la validation de stérilisation sur le site de Villalba, Puerto Rico sont insuffisants dans la mesure où chaque équipement dédié à la stérilisation des dispositifs médicaux à l'oxyde d'éthylène n'a pas été validé pour établir la conformité aux exigences précitées, conformément aux dispositions de la norme revendiquée, notamment sur la périodicité et l'incomplétude de qualifications de performances QPP et QPM et que le plan d'actions correctives mis en œuvre par MEDTRONIC n'est pas encore finalisé ;

**Considérant** que les éléments de réponse apportés concernant la qualification des aérateurs destinés à l'élimination des résidus d'oxyde d'éthylène après la stérilisation sur le site de Villalba, Puerto Rico sont insuffisants dans la mesure où chaque équipement dédié à l'élimination des résidus d'oxyde d'éthylène des dispositifs médicaux n'a pas été qualifié pour établir la conformité des performances aux exigences précitées, conformément aux dispositions de la norme revendiquée et que le plan d'actions correctives mis en œuvre par MEDTRONIC n'est pas encore finalisé ;

**Considérant** que les éléments de réponse apportés concernant la validation de la cinétique de désorption de résidus d'oxyde d'éthylène sur le site de Villalba, Puerto Rico sont insuffisants pour établir la conformité aux exigences précitées, dans la mesure où l'ensemble des dispositifs médicaux n'a pas été validés conformément aux dispositions de la norme revendiquée ; fait notamment défaut la démonstration de la reproductibilité et de la répétabilité dans l'ensemble des aérateurs ;

**Considérant** enfin, que le plan d'actions correctives mis en œuvre par MEDTRONIC n'est pas encore finalisé ;

**Considérant** au vu de ce qui précède, que la conformité aux dispositions législatives et réglementaires qui sont applicables aux sondes de défibrillation implantables endocavitaires fabriquées et stérilisées par la société MEDTRONIC Inc, site de Villalba, Puerto Rico, mises sur le marché en France par la société MEDTRONIC Inc, (USA), dont le mandataire européen est la société MEDTRONIC B.V située aux Pays-Bas n'est pas démontrée ;

**Considérant** qu'il convient donc, le cas échéant, de suspendre leur mise sur le marché, leur importation et leur distribution, si au terme d'un délai de 12 mois la société MEDTRONIC n'a pas satisfait à l'obligation de démontrer d'une part la validation du procédé de stérilisation et de la cinétique de désorption des résidus d'oxyde d'éthylène, d'autre part la biocompatibilité, et que les dispositifs médicaux concernés ne sont toujours pas conformes à la réglementation applicable ;

**Considérant** qu'il en résulte la nécessité, dans l'attente de la mise en conformité des dispositifs médicaux précités à la réglementation applicable, de soumettre la mise sur le marché, la stérilisation, l'importation et la distribution des dispositifs médicaux dénommés « sondes de défibrillation implantables endocavitaires » fabriqués et stérilisés par la société MEDTRONIC Inc, site de Villalba, Puerto Rico, mis sur le marché en France par la société MEDTRONIC Inc. (USA) dont le mandataire européen est la société MEDTRONIC B.V située aux Pays-Bas, à des conditions particulières, à savoir la réalisation de contrôles supplémentaires.

### **Décide**

**Article 1<sup>er</sup>** – Dans un délai maximal de 9 mois à compter de la publication de la présente décision, la société MEDTRONIC Inc. (USA), dont le mandataire européen est la société MEDTRONIC B.V située aux Pays-Bas met en conformité avec la réglementation applicable les dispositifs médicaux « sondes de défibrillation implantables endocavitaires », en transmettant au directeur général de l'ANSM les preuves de la validation du procédé de stérilisation, de la validation de la cinétique de désorption des résidus d'oxyde d'éthylène et de la démonstration de la biocompatibilité.

**Article 2** – A défaut du respect des dispositions de l'article 1<sup>er</sup>, la mise sur le marché, l'importation et la distribution des dispositifs médicaux précités, stérilisés à l'oxyde d'éthylène, sont suspendues, dans un délai de 12 mois à compter de la publication de la présente décision et jusqu'à la mise en conformité de ces produits au regard de la législation et de la réglementation en vigueur.

**Article 3** – La mise sur le marché, la stérilisation, l'importation, et la distribution des dispositifs médicaux cités à l'article 1<sup>er</sup> sont conditionnées, à la réalisation des contrôles ponctuels supplémentaires suivants :

- contrôle de la biocharge pour chaque lot et chaque référence des dispositifs médicaux à stériliser ;
- utilisation des indicateurs biologiques bandelettes à lecture à 7 jours au sein de la charge à stériliser ;
- réalisation d'essais de stérilité, pour chaque référence des dispositifs médicaux de chaque charge à stériliser; les essais sont réalisés avec les 2 milieux de culture définis à la Pharmacopée Européenne (Thioglycolate et Hydrolysate de caséine et de soja) ;
- contrôle des résidus d'oxyde d'éthylène pour chaque référence et chaque lot de chaque charge et pour les dispositifs médicaux stérilisés ;

L'ANSM est informée sans délai de tout résultat non conforme obtenu lors des contrôles ponctuels supplémentaires réalisés.

**Article 4** – La directrice des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques et le directeur de l'inspection sont chargés chacun en ce qui le concerne de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Journal Officiel de la République Française.

Dr Dominique MARTIN

Directeur général