

13 OCT. 2015

Décision du**portant suspension de fabrication, de mise sur le marché, d'exportation, de distribution, et d'utilisation de la colle chirurgicale stérile GRF, fabriquée et mise sur le marché par la société MICROVAL, ainsi que retrait de ce produit.**

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

Vu la directive 93/42/CEE modifiée du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux ;

Vu la cinquième partie du code de la santé publique (CSP), notamment les articles L. 5311-1, L. 5211-1, L. 5211-3, L. 5211-3-2, L. 5312-1, L. 5312-3, R. 5211-2, R. 5211-4, R. 5211-14, R. 5211-17, R. 5211-18, R. 5211-21, R. 5211-22, R. 5211-23, R. 5211-23-2, R. 5211-23-3, R. 5211-24, R. 5211-36, R. 5211-36-1, R. 5211-36-2 ;

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'inspection de la société MICROVAL réalisée par les inspecteurs de l'ANSM les 21, 22 et 23 avril 2015 dans l'établissement situé ZA du champ de Berre à Saint-Just-Malmont (Haute-Loire), 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 le courrier de l'ANSM en date du 3 août 2015 envoyé à la société MICROVAL, accompagné d'un projet de décision de police sanitaire ;

Vu le courrier de la société MICROVAL en date du 31 août 2015 envoyé à l'ANSM en réponse au projet de décision de police sanitaire ;

Considérant que la société MICROVAL fabrique et met sur le marché des « colles chirurgicales stériles GRF » ;

Considérant que ces produits, qui répondent à la définition de dispositif médical (DM) énoncée à l'article L. 5211-1 du CSP, sont des dispositifs médicaux implantables de classe III, mis sur le marché à l'état stérile ;

Considérant 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 et notamment aux points 1 à 8 de l'article 1^{er} de l'arrêté du 15 mars 2010 fixant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux ;

Considérant en premier lieu que le 1^o de l'article R. 5211-22 du CSP mentionne notamment que les dispositifs médicaux doivent être conçus et fabriqués de manière à :

- avoir des propriétés chimiques, physiques et biologiques permettant de réduire autant que possible les risques présentés par les produits contaminants et les résidus pour les patients et le personnel participant à l'utilisation des dispositifs ;
- être utilisés en toute sécurité avec toute matière avec laquelle ils peuvent entrer normalement en contact, de réduire autant que possible les risques dus aux substances qu'ils dégagent ;

Considérant que le point 7.1 de l'article 1^{er} de l'arrêté susvisé mentionne qu'une attention particulière doit être apportée au choix des matériaux utilisés, notamment en ce qui concerne la

toxicité et à la compatibilité réciproque entre les matériaux utilisés et les tissus, cellules et liquides corporels, compte tenu de la destination du dispositif ;

Considérant que le point 7.2 de l'article 1^{er} de l'arrêté susvisé mentionne que les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à minimiser le risque que présentent les contaminants et les résidus pour le personnel participant à l'utilisation ainsi que pour les patients, conformément à la destination du produit. Une attention particulière doit être portée aux tissus exposés ainsi qu'à la durée et à la fréquence d'exposition.

Considérant que le point 7.3 de l'article 1^{er} de l'arrêté susvisé mentionne que les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à pouvoir être utilisés en toute sécurité avec les matériaux, substances et gaz avec lesquels ils entrent en contact au cours de leur utilisation normale ou de procédure de routine ;

Considérant de plus qu'en application de l'article L. 5211-3-2 du CSP, l'appréciation du respect des exigences essentielles, ainsi que l'évaluation des effets indésirables et du caractère acceptable du rapport entre les bénéfices et les risques sont fondées sur des données cliniques ou des investigations cliniques ;

Considérant que la société MICROVAL a choisi de présenter une évaluation critique de la littérature scientifique pertinente tel que prévu par l'article R.5211-36 du CSP, et que la documentation technique de la société MICROVAL cite différents articles bibliographiques pour répondre aux exigences de biocompatibilité de la colle chirurgicale stérile GRF

Considérant que la société MICROVAL n'a cependant pas démontré l'équivalence entre les produits objets des articles précités et les produits mis sur le marché par la société MICROVAL ;

Considérant par ailleurs que la société MICROVAL n'a pas réalisé d'essais de biocompatibilité sur la colle chirurgicale stérile GRF ;

Considérant à cet égard que plusieurs substances entrant dans la composition de la colle chirurgicale stérile GRF sont pourtant connues pour leur caractère non biocompatible ;

Considérant au vu de ce qui précède, que la biocompatibilité entre les différents matériaux composant la colle chirurgicale stérile GRF n'est pas démontrée ; que par conséquent, la conformité à l'article R.5211-36 et aux points 7.1, 7.2 et 7.3 de l'article 1^{er} de l'arrêté du 15 mars 2010 précité n'est pas démontrée ;

Considérant en second lieu que la colle chirurgicale stérile GRF est mise sur le marché à l'état stérile, les composants recevant un traitement par l'oxyde d'éthylène et pour certains, également un traitement par irradiation ;

Considérant que le point 8.4 de l'article 1^{er} de l'arrêté susvisé, précise que les dispositifs qui sont livrés en état stérile doivent avoir été fabriqués et stérilisés selon une méthode appropriée et validée ;

Considérant que les études ou dispositions prises par la société MICROVAL ne sont pas suffisantes pour démontrer que la méthode de stérilisation par irradiation est appropriée, ni pour le composant « adhésif » de la colle chirurgicale stérile GRF, ni pour l'ensemble de ses composants et conditionnements ;

Considérant également que les études ou dispositions prises par ladite société ne sont pas suffisantes pour démontrer la possibilité de suivre deux procédés de stérilisation différents pour certains composants de la colle chirurgicale stérile GRF ;

Considérant que le dossier de qualification du procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène ne prévoit pas de spécification du temps adéquat pour obtenir les paramètres de vides et de rinçages de

la chambre sans provoquer d'effet néfaste sur les produits ; qu'il comporte des consignes d'aération non cohérentes dans la mesure où les valeurs des paramètres de températures, de durées et d'identification de chambres d'aération divergent entre la validation de la cinétique de désorption et les rapports de validation des cycles de stérilisation ;

Considérant, concernant le procédé de stérilisation par oxyde d'éthylène :

- L'absence de justification de réalisation de qualification réduite, et de justification de périodicité de requalification, ce qui ne permet pas de démontrer l'efficacité et la reproductibilité de la qualification de performance physique et de la qualification de performance microbiologique ;
- L'absence de démonstration de la représentabilité de la charge utilisée pour la qualification de performances par rapport à la colle chirurgicale stérile GRF ;
- Qu'il n'a pas été démontré que la biocharge a été déterminée préalablement à la qualification et qu'il n'a pas été présenté de résultat d'essais de stérilité démontrant l'efficacité du procédé de stérilisation ;
- Que les traitements de stérilisation réalisés en routine ne sont pas cohérents en termes de quantités d'oxyde d'éthylène administrée, de consigne d'aération, d'équipements utilisés, de spécification d'humidité relative lors du préconditionnement, par rapport à la pratique validée et qu'en conséquence l'efficacité et le caractère approprié des traitements n'ont pas été démontrés ;

Considérant, concernant le procédé de stérilisation par irradiation, que :

- La validation n'a pas été réalisée avec des charges représentatives, notamment en termes de densité ; qu'aucune démonstration acceptable d'équivalence avec la colle chirurgicale stérile GRF n'a été apportée ; que de plus, le positionnement des dosimètres ne démontre pas une représentativité du volume de la charge ; qu'en conséquence cette validation ne permet pas de démontrer la représentativité en matière de dose reçue par la colle chirurgicale stérile GRF ;
- Les contrôles de l'efficacité et de vérification de la dose stérilisante ont été réalisés selon un échantillonnage et une fréquence dont la représentativité n'a pas été démontrée et ne correspondant pas à la technique généralement reconnue ; que les contrôles ne permettent donc pas de s'assurer de l'absence de résistance aux radiations de la charge biologique présente sur le produit ;
- Les traitements de stérilisation réalisés en routine ne sont pas cohérents en termes de plan de charge et de points de contrôles par rapport à la pratique validée et qu'en conséquence l'efficacité et le caractère approprié des traitements n'ont pas été démontrés ;

Considérant en conclusion que les deux procédés de stérilisation mis en œuvre par la société MICROVAL n'ont donc pas fait l'objet d'une validation conforme aux exigences de la technique généralement reconnue ;

Considérant en troisième lieu que le point 8.5 de l'article 1^{er} de l'arrêté précité, précise que les dispositifs destinés à être stérilisés doivent être fabriqués dans des conditions qui assurent les contrôles appropriés (par exemple, contrôle de l'environnement) ;

Considérant que la hotte à flux laminaire utilisée pour le remplissage des tubes d'adhésifs n'est pas placée dans une zone où l'atmosphère est contrôlée, et qu'en conséquence les conditions de

fabrication sont insuffisantes pour permettre le contrôle de l'environnement de fabrication du composant adhésif de la colle chirurgicale stérile GRF ;

Considérant au vu de ce qui précède que l'obtention de l'état stérile ne peut être démontrée pour les dispositifs médicaux précités mis sur le marché par la société MICROVAL ; que par conséquent, leur conformité aux exigences essentielles n'est pas démontrée ;

Considérant en quatrième et dernier lieu que les points 4 et 5 de l'article 1^{er} de l'arrêté susvisé mentionnent respectivement que les caractéristiques et les performances des dispositifs concernés ne doivent pas être altérées au point de compromettre l'état clinique et la sécurité des patients et, le cas échéant, d'autres personnes pendant la durée de vie des dispositifs prévue par les indications du fabricant lorsque les dispositifs sont soumis aux contraintes pouvant survenir dans les conditions normales d'utilisation ; qu'ils doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de façon que leurs caractéristiques et leurs performances en vue de leur utilisation prévue ne soient pas altérées au cours du stockage et du transport effectué conformément aux instructions et aux informations fournies par le fabricant ;

Considérant à cet égard qu'aucune étude ou disposition n'a été prise pour démontrer la stabilité du produit lors de sa conservation dans le corps humain ;

Considérant au vu de ce qui précède, que la conformité aux points 4 et 5 de l'article 1^{er} de l'arrêté du 15 mars 2010 précité n'est pas démontrée ;

Considérant au vu de ce qui précède que la colle chirurgicale stérile GRF, mise sur le marché par la société MICROVAL, est en infraction aux dispositions législatives et réglementaires qui lui sont applicables ;

Considérant qu'il convient donc de suspendre la fabrication, la mise sur le marché, l'exportation, la distribution, et l'utilisation de la colle chirurgicale stérile GRF fabriquée et mise sur le marché par la société MICROVAL ; qu'il convient de procéder à son retrait ;

Décide

Article 1 – La fabrication, la mise sur le marché, l'exportation, la distribution, et l'utilisation de la colle chirurgicale stérile GRF, fabriquée et mise sur le marché par la société MICROVAL, sont suspendues jusqu'à la mise en conformité de ces produits avec la réglementation qui leur est applicable ;

Article 2 – La société MICROVAL est tenue de procéder au retrait du produit visé à l'article 1, en tout lieu où il se trouve et de procéder à la diffusion de la présente décision auprès de toutes les personnes physiques ou morales susceptibles de détenir le produit concerné par celle-ci.

Article 3 – Le Directeur de l'inspection et la Directrice des dispositifs médicaux thérapeutiques et des produits cosmétiques 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.

François HEBERT

Directeur général adjoint