PUBLIÉ LE 23/08/2023

Décision du 02/08/2023 - Suspension d’importation, de mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, de distribution en gros, de publicité et d’utilisation des dispositifs médicaux intégrant des tissus porcins fabriqués par la société BioIntegral Surgical

MESURES ADMINISTRATIVES - DÉCISIONS DE POLICE SANITAIRE - DM & DMDIV

La directrice générale 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 le Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE, et notamment son article 98 ;

Vu la cinquième partie du code de la santé publique (CSP), dans sa rédaction antérieure à l’ordonnance n°2022-582 du 20 avril 2022 portant adaptation du droit français au règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, notamment les articles L. 5211-1, L. 5211-3, L. 5213-1, L. 5311-1, L. 5312-1 ;

Vu l’ordonnance n°2022-582 du 20 avril 2022 portant adaptation du droit français au règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, et notamment son article 17 ;

Vu le nombre de cas d’endocardites à *Mycobactérie Chelonae* survenus en Europe entre 2018 et 2022 avec les dispositifs médicaux fabriqués par la société BioIntegral Surgical (3 cas en Allemagne survenus, respectivement en 2020, 2021 et 2022 - modèles NRAC, NRM et NRA, 1 cas en France survenu en janvier 2022 sur le modèle NRPC et 1 cas en Suisse survenu en 2018 sur modèle NRAC) ;

Vu l’information de sécurité envoyée par la société BioIntegral Surgical à l'ANSM l’informant de la mise en quarantaine en Europe de toutes ses valves et ses conduits valvés biologiques à l’exception des patchs péricardiques en tissus porcins en date du 14 avril 2022 ;

Vu les recommandations émises le 21 avril 2022 par l’ANSM concernant les valves cardiaques et les conduits valvés biologiques de la société BioIntegral Surgical publiées sur le site internet de l’Agence le 22 avril 2022, actualisées le 8 juin 2023 ;

Vu les avis émis respectivement par la société néerlandaise de microbiologie médicale en date du 24 Juin 2022 et par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) en date du 11 Juillet 2022 ;

Vu le courriel envoyé par l’organisme notifié Medcert à l’ANSM en date du 18 juillet 2022 l’informant du retrait des certificats CE de conformité délivrés à la société BioIntegral Surgical ;

Vu le rapport définitif et les résultats des tests du Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA) concernant les tests effectués en France sur des dispositifs médicaux fabriqués par la société BioIntegral Surgical en date du 02 mai 2023 ;

Vu le tableau fourni par de l'autorité compétente allemande, le BfArM concernant les cas de matériovigilance et des tests effectués en Allemagne sur des dispositifs médicaux fabriqués par la société BioIntegral Surgical en date du 13 avril 2023 ;

Vu le projet de décision de police sanitaire adressé par courriel et par lettre recommandée les 07 juin et 30 juin 2023 à la société BioIntegral Surgical par l’ANSM en application du paragraphe 1er de l’article 98 du règlement (UE) 2017/745 susvisé, resté sans réponse ;

Vu le projet de décision de police sanitaire adressé le 07 juin 2023 aux sociétés Assut Europe France, Assut Europe SPA, Emergo Europe et SPILF par l'ANSM en application du paragraphe 1er de l'article 98 du règlement (UE) 2017/745 susvisé ;

Vu la réponse de la société Assut Europe France adressée à l'ANSM en date du 09 juin 2023 accusant réception du projet de police sanitaire ;

Vu le courriel de la société Emergo Europe à l'ANSM en date du 13 juin 2023 accusant réception du projet de police sanitaire, informant de la transmission de ce projet à la société BioIntegral Surgical et indiquant la fin de son mandat en tant que mandataire européen de la société BioIntegral Surgical ;

Vu la réponse de la société Assut Europe SPA à l'ANSM en date du 21 juin 2023 accusant réception du projet de police sanitaire adressé le 07 juin 2023 ;

Vu le courriel de l'autorité compétente allemande, le BfArM, du 05 juillet 2023 informant du retrait des dispositifs médicaux BIS du marché allemand réalisé par le distributeur allemand ;

Considérant que depuis le 26 mai 2021, le règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux susvisé est entré en application, entraînant alors l'abrogation de la Directive 93/42/CEE susvisée ;

Considérant toutefois, que l'article 122 modifié du règlement (UE) 2017/745 susvisé prévoit qu'en ce qui concerne les dispositifs visés à l'article 120, paragraphes 3 à 3 sexies et 4 du règlement 2023/607, la directive précitée continue d'être applicable dans la mesure où cela est
nécessaire à l'application desdits paragraphes ;

Considérant que la société BioIntegral Surgical, ci-après dénommée société BIS, située au Canada, fabrique les valves cardiaques et conduits valvés biologiques en tissus porcins suivants :

- Les conduits aortiques valvés sans stent No-React Bioconduit, modèle NRAC ;
- Les conduits pulmonaires No-React BioPulmonic, modèle NRPC ;
- Les conduits pulmonaires No-React Injectable BioPulmonic, modèle NRIP ;
- Les valves mitrales No-React BioMitral, modèle NRM ;
- Les valves aortiques No-React BioAortic, modèle NRA ;
- Et les patchs péricardiques No-React, modèle NRPP ;

Considérant que la société BIS est responsable de la mise sur le marché sur le territoire de l'Union Européenne des produits précités, qui ont pour finalité le remplacement et la réparation des valves mitrales, aortiques et pulmonaires, ainsi que des patchs de réparation péricardiques ; que ces produits répondent donc à la définition de dispositif médical énoncée aux articles L. 5211-1 et R. 5211-1 du CSP et relèvent de la classe III ;

Considérant que la société BIS a pour mandataire la société EMERGO EUROPE située au Pays-Bas ; que les dispositifs médicaux fabriqués par la société BIS sont distribués en France par la société Assut Europe France ;

Considérant que seuls sont mis sur le marché et distribués en France les conduits aortiques valvés sans stent No-React Bioconduit, modèle NRAC et les conduits pulmonaires No-React BioPulmonic, modèle NRPC ;

Considérant en premier lieu, qu'en application des articles L.5211-3, R. 5211-17, R. 5211-34 et 5211-39 du CSP, seuls les dispositifs médicaux conformes aux exigences essentielles concernant la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et des tiers qui leurs sont applicables peuvent être mis sur le marché, distribués et utilisés ;

Considérant à cet égard, que le point 1 du I de l'article 1er de l'arrêté du 15 mars 2010 susvisé prévoit, au titre des « exigences générales », que les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients ni la sécurité et la santé des utilisateurs et que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité ;

Considérant que la procédure d'évaluation de conformité aux exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux de classe III implique l'intervention d'un organisme notifié, auquel il appartient, préalablement à leur mise sur le marché, de délivrer un certificat CE de conformité aux exigences essentielles précitées ;

Considérant que l'organisme notifié allemand Medcert avait délivré à la société BIS pour ces dispositifs médicaux, des certificats CE de conformité délivrés au titre de la Directive 93/42/CEE susvisée ;

Considérant en deuxième lieu, que le 14 avril 2022, la société BIS a informé l'ANSM de la mise en quarantaine en Europe de toutes ses valves et conduits valvés biologiques en tissus porcins à l'exception des patchs péricardiques (modèle NRPP) ; que cette mise en quarantaine est intervenue, à la demande de l'autorité compétente allemande BfArM, suite à la mise en évidence de quatre cas d'endocardites à Mycobactéries depuis 2020 sur des modèles différents (3 cas survenus en Allemagne et 1 cas survenu en France) ;

Considérant par ailleurs que deux valves non implantées ont été analysées par le Centre National de Référence des Mycobactéries allemand ; que des traces de Mycobactéries ont été retrouvées ;

Considérant que le Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA) français, après analyse de l'explant lié au cas d'endocardite à *Mycobactérie Chelonae* déclaré en France, a confirmé la présence de *Mycobacterium chelonae* ;

Considérant enfin, qu'un cas d'endocardite à *Mycobactérie Chelonae* est survenu en Suisse en 2018 sur un patient implanté en 2017;

Considérant de plus, que la société BIS considère que certains cas d'endocardites à*Mycobactérie Chelonae* n'ont pas à être notifiés aux autorités compétentes ; qu'il ne peut donc être exclu que des cas d'endocardites n'aient pas été signalés aux autorités compétentes;

Considérant en troisième lieu, que suite à cette mise en quarantaine, l'ANSM et le BfArM, ont fait analyser, en accord avec la société BIS, douze de ses dispositifs médicaux neufs, par les centres nationaux de référence des Mycobactéries allemand et français, en application d'un même protocole, qu'elle avait validé en amont ; qu'ainsi, 4 dispositifs médicaux ont été analysés par le centre national de référence des Mycobactéries français et 8 par le centre national de référence des Mycobactéries allemand ;

Considérant que les résultats de ces tests ont mis évidence le fait que sur les 12 dispositifs médicaux testés, 11 sont positifs à Mycobacterium chelonae, tant lors de l'examen microscopique que lors de l'étude par la biologie moléculaire, et ce bien que les cultures soient négatives ;

Considérant que la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et la société néerlandaise de microbiologie médicale estiment, bien que les cultures soient négatives, que le risque lié à l'implantation des valves cardiaques et des conduits valvés biologiques contaminés par des Mycobactéries Chelonae ne peut être écarté ;

Considérant en effet, que même si les cultures sont négatives, il ne peut jamais être garanti que ces Mycobactéries soient réellement mortes, dans la mesure où les bactéries se développent parfois mieux au sein du corps humain qu'en milieu de culture ;

Considérant par ailleurs, que trois autres dispositifs médicaux fabriqués par la société BIS, en l'occurrence des patchs péricardiques NRPP, ont été testés par le Centre National de Référence des Mycobactéries allemand ; que cette analyse par la biologie moléculaire a révélé la présence de Mycobacterium sur les trois dispositifs testés ;

Considérant en quatrième lieu, que pour le cas d'endocardite à Mycobacterium chelonae déclaré en France, le patient concerné a dû subir une chirurgie de remplacement et a été mis sous traitement antibiotique de longue durée associé à un suivi ;

Considérant que 8 nouveaux cas faisant état de la présence de*Mycobacterium chelonae* ont été rapportés, depuis la mise en quarantaine, en Allemagne dont 2 cas de décès;

Considérant qu'il résulte de ce qui précède que l'endocardite à*Mycobacterium chelonae* est susceptible d'entrainer des conséquences graves pour les patients, susceptibles de conduire à leur décès ;

Considérant en cinquième lieu, que l'ANSM a demandé au CNR-MyRMA de réaliser, selon le même protocole que celui appliqué sur les dispositifs BIS, des tests sur 8 types de valves biologiques d'origine porcine (dispositifs finaux), mises sur le marché par trois fabricants concurrents identifiés de la société BIS ; que d'après les résultats finaux de ces tests, aucune Mycobactérie n'a été observée ni au microscope ni en culture sur les 8 dispositifs ; à noter que les tissus porcins de quatre sur les huit dispositifs concurrents testés proviennent du même fournisseur de tissus porcins de la société BIS.

Considérant qu'il ressort des résultats des tests précités et des conséquences graves auxquelles sont susceptibles d'être exposés les patients par l'implantation d'un dispositif médical contenant des Mycobactéries, que les valves et conduits valvés biologiques en tissus porcins fabriqués par la société BIS présentent un risque potentiel au sens de l'article 98 du règlement (UE) 217/745 susvisé et ne doivent donc plus être implantés ;

Considérant que, pour l'ensemble de ce qui précède, les dispositifs médicaux concernés, en ce qu'ils sont susceptibles

de compromettre l'état clinique et la sécurité des patients, ne sont pas conformes à l'exigence essentielle prévue au point 1 du I de l'article 1er de l'arrêté du 15 mars 2010 susvisé ;

Considérant toutefois, que la société BIS ne souhaite pas retirer ses produits du territoire de l'Union Européenne malgré les constats précités ; qu'en effet, dans la mesure où les cultures de Mycobactéries sont négatives, la société BIS considère que ses dispositifs médicaux sont conformes à la règlementation applicable ;

Considérant que la société BIS a précisé que des investigations et des tests ont été menés par des laboratoires canadiens indépendants, en plus des tests réalisés en Europe ; que cependant les résultats de ces tests n'ont jamais été transmis et ne permettent donc pas de démontrer l'absence de Mycobactéries ;

Considérant que les dispositifs médicaux précités, ont été rapatriés en Italie par la société italienne Assut Europe SPA dans l'attente de la levée de la quarantaine instaurée le 14 avril 2022 et de la possibilité de redistribuer en Europe lesdits produits ;

Considérant en sixième lieu, que l'ON Medcert a informé l'ANSM par le courriel datant du 18 juillet 2022 susvisé, avoir retiré le 15 juillet 2022 les certificats CE de conformité précités, suite à la décision commerciale de la société BIS de ne plus mettre sur le marché européen les dispositifs médicaux précités ;

Considérant donc que les dispositifs médicaux précités ne peuvent plus être importés et mis sur le marché européen depuis le 15 juillet 2022 ;

Considérant toutefois, que des valves mitrales (modèle NRM), que des valves aortiques (modèle NRA) ainsi que des patchs péricardiques (modèle NRPP) fabriquées par la société BIS (modèles non distribués en France), ont été analysées par le centre national de référence des Mycobactéries allemand et se sont révélées positives à la Mycobactérie ;

Considérant que si les conduits pulmonaires (modèle NRIP) fabriqués par la société BIS (modèle non distribué en France) n'ont pas été analysés par les centres nationaux de référence des Mycobactéries allemand et français, la valve porcine utilisée dans la fabrication de ces conduits est cependant la même que celle utilisée dans la fabrication des conduits pulmonaires modèle NRPC ; or, que selon les résultats des tests réalisés par le CNR-MyRMA, les valves des NRPC sont fortement positives ;

Considérant ainsi que si la quarantaine venait à être levée, il ne peut être exclu que ces modèles de valves, qui sont susceptibles d'être contaminés par des Mycobactéries, soient à nouveau distribués sur le territoire français ;

Considérant qu'il convient donc de prendre une mesure afin que la mise à disposition de l'ensemble des valves et conduits valvés biologiques en tissus porcins fabriqués par la société BIS soit suspendue conformément à l'article 98 du règlement (UE) 2017/745 susvisé, afin de protéger la santé et la sécurité des patients, des utilisateurs ou de toute autre personne ;

Considérant qu'il convient en conséquence de suspendre l'importation, la mise sur le marché, la distribution en gros, la publicité et l'utilisation des dispositifs médicaux précités intégrant des tissus porcins fabriqués par la société BioIntegral Surgical jusqu'à leur mise en conformité avec la réglementation applicable ;

Décide :

Article 1er : L'importation, la mise sur le marché, la distribution en gros, la publicité et l'utilisation des conduits aortiques valvés No-React Bioconduit, modèle NRAC, des conduits pulmonaires No-React BioPulmonic, modèle NRPC, des valves mitrales No-React BioMitral, modèle NRM, des valves aortiques No-React BioAortic, modèle NRA, des conduits pulmonaires No-React Injectable BioPulmonic modèle NRIP et les patchs péricardiques No-React modèle NRPP fabriqués par la société BioIntegral Surgical sont suspendues jusqu'à leur mise en conformité avec les dispositions qui leur sont applicables.

Article 2 : Le Directeur des Dispositifs Médicaux, des Cosmétiques et des Dispositifs de Diagnostic in Vitro et le Directeur de l'inspection sont chargés chacun en ce qui le concerne de l'exécution de la présente décision qui sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Dr Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale de l'ANSM

En lien avec cette information



PUBLIÉ LE 23/08/2023

L’ANSM suspend l’importation, la mise sur le marché, la distribution, la publicité et l’utilisation des dispositifs médicaux fabriqués par la société BioIntegral Surgical

SURVEILLANCE
MATÉRIOVIGILANCE