



EUROPEAN COMMISSION

Directorate-General for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs

Single Market Policy, Regulation and Implementation
Standards for Growth

Brussels, 15.7.2015

A Notification under Article 12 of Regulation (EU) No 1025/2012¹

Subject matter related to

<input type="checkbox"/>	Annual Union Work Programme for European standardisation (Art. 12, point a)
<input type="checkbox"/>	Possible future standardisation requests to the European standardisation organisations (Art. 12, point b)
<input checked="" type="checkbox"/>	Formal objections to harmonised standards (Art. 12, point c)
<input type="checkbox"/>	Identifications of ICT technical specifications (Art. 12, point d)
<input type="checkbox"/>	Delegated acts to modify Annexes I or III of Regulation (EU) No 1025/2012 (Art. 12, point e)

Title of the initiative

Formal Objection against EN ISO 10993-7:2008 Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals and EN ISO 10993-17:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances

Additional information

Legislative reference(s)	Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning Medical Devices, OJ L 169 of 12 July 1993
EN reference(s)	EN ISO 10993-7:2008 Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals (ISO 10993-7:2008) EN ISO 10993-17:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances (ISO 10993-17:2002)
Status	
Other information	This is a formal objection launched by France on 2 July 2015 against EN ISO 10993-7:2008 (as amended) and EN ISO 10993-17:2009 the references of which have been published in the Official Journal of the European Union.

Commission contact point for this notification

GROW-D4@ec.europa.eu

¹ OJ L 316, 14.11.2012, p. 12

REPRESENTATION PERMANENTE
DE LA FRANCE
AUPRES DE L'UNION EUROPEENNE

Bruxelles, le 2 juillet 2015

Le Conseiller Affaires Industrielles

EM / mg / 2015-612026
MICA / IB / 2015 / 321

Objet : Saisine du comité « normalisation » (Règlement UE n° 1025/2012)

PJ : Note des Autorités françaises et 2 annexes

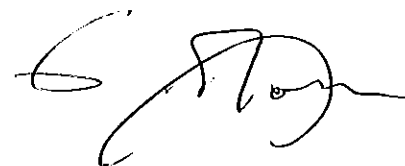
Monsieur,

J'ai l'honneur de vous faire parvenir, ci-joint, une note des Autorités françaises de saisine du Comité « Normalisation » sur les normes :

- NF EN ISO 10993-7 : 2008 - Évaluation biologique des dispositifs médicaux :
- Partie 7 : résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène,
- NF EN ISO 10993-17 : 2009 - Évaluation biologique des dispositifs médicaux :
- Partie 17 : établissement des limites admissibles des substances relargables.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération la plus distinguée.

Emmanuel MOUNIER



Monsieur Jean-François AGUINAGA
Chef d'Unité
DG GROW B 3
Commission européenne
B-1049 Bruxelles

NOTE DES AUTORITES FRANCAISES
DE SAISINE DU COMITE « NORMALISATION »
(Règlement (UE) n°1025/2012)

I- Référence de la ou les directives concernées :

- directive 93/42/CEE modifiée du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux (DM)
- L'article 5§3 de la directive 93/42/CEE prévoit la possibilité pour un État membre de contester une norme harmonisée lorsqu'elle ne satisfait pas entièrement aux exigences essentielles la concernant.

II- Références de la ou les normes concernées :

- NF EN ISO 10993-7 : 2008 - Évaluation biologique des dispositifs médicaux :- Partie 7 : résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène,
 - NF EN ISO 10993-17 : 2009 - Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 17 : établissement des limites admissibles des substances relargables.
- Les références de ces normes sont publiées au JOUE et par conséquent, ces normes confèrent présomption de conformité.

III- Précisions sur la partie de la norme contestée et sur les exigences essentielles qui sont concernées :

Parties concernées de la norme	Exigences essentielles de la directive 93/42/CEE
NF EN ISO 10993-7 : - §4.3.1 Généralités (en pj)	7.2, 7.5
NF EN ISO 10993-17 : - §6.2 Population exposée (en pj) - §6.3.2 Coefficient d'exposition concomitante (en pj)	7.1, 7.2, 7.5

IV- Indication du ou des types de produits concernés

Tous les dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène

V- Justificatifs détaillés de la contestation

V.1- Textes applicables (en lien avec les exigences essentielles applicables) : /

L'objection française se fonde sur l'insuffisance des spécifications techniques des normes NF EN ISO 10993-7 : 2008 et NF EN ISO 10993-17 : 2009 au regard des exigences essentielles 7.1, 7.2 et 7.5 de l'annexe I de la directive précitée en ce qui concerne, d'une part, la prise en compte de patient autre que l'adulte de 70 kg dans le calcul des valeurs limites de résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène et, d'autre part, le calcul de l'exposition concomitante n'est pas représentative de certaines situations cliniques.

Les exigences essentielles précitées prévoient :

« 7.1 : Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon à assurer les caractéristiques et les performances visées à la section I «Exigences générales». Une attention particulière doit être apportée:

- *au choix des matériaux utilisés, notamment en ce qui concerne les aspects de la toxicité et, le cas échéant, de l'inflammabilité,*
- *à la compatibilité réciproque entre les matériaux utilisés, les tissus et les cellules biologiques, ainsi que les liquides corporels en tenant compte de la destination du dispositif,*
- *le cas échéant, les résultats des recherches en biophysique ou de modélisation dont la validité a été préalablement démontrée. »*

« 7.2 : 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 au transport, au stockage et à l'utilisation ainsi que pour les patients, conformément à la destination du produit. Une attention particulière doit être donnée aux tissus exposés ainsi qu'à la durée et à la fréquence d'exposition. »

« 7.5 : Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire au minimum les risques découlant des substances dégagées par le dispositif. Une attention particulière doit être accordée aux substances carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction conformément à l'annexe I de la directive 67/548/CEE du Conseil du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. »

Ainsi, l'absence de prise en compte d'un patient autre que l'adulte de 70kg dans le calcul des valeurs limites de résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène au point 4.3.1 de la norme NF EN ISO 10993-7 : ne permet pas de respecter les exigences essentielles 7.2 et 7.5 en ce qu'il ne permet pas de « *minimiser le risque que présentent les contaminants et les résidus pour (...) les patients, conformément à la destination du produit* » et qu'il ne permet pas non plus que les dispositifs soient « *conçus et fabriqués de manière à réduire au minimum les risques découlant des substances dégagées par le dispositif* ».

Les données relatives aux calculs de l'exposition concomitante tels que prévus aux paragraphes 6.2.2 et 6.3.2 ne permettent pas de répondre aux exigences essentielles 7.1, 7.2 et 7.5 de l'annexe I de la directive 93/42/CEE car elle n'est pas représentative du nombre de DM utilisés dans certaines situations cliniques.

V.2- Argumentaire (éléments techniques de motivation et risques encourus) :

Les autorités françaises sont préoccupées par les lacunes et ambiguïtés des normes NF EN ISO 10993-7 et NF EN ISO 10993-17 qui entraînent une mise en œuvre ne permettant pas de répondre aux exigences essentielles 7.1, 7.2 et 7.5 de l'annexe I de la directive 93/42/CEE pour les fabricants qui stérilisent à l'oxyde d'éthylène des dispositifs médicaux, et en particulier pour ceux utilisés chez les nouveau-nés et nouveau-nés prématurés.

a) En ce qui concerne le calcul des limites admissibles de résidus :

La norme NF EN ISO 10993-7 présente dans sa partie normative 4.3 les limites admissibles de résidus d'oxyde d'éthylène et de 2-chloroéthanol pour un patient de masse corporelle de 70 kg. Elle renvoie à ses annexes informatives G et H pour les modalités d'établissement de ces limites. Dans ces annexes, la norme présente les équations paramétrées obtenues à l'issue d'une évaluation de la bibliographie et les valeurs des limites dans le cas d'un patient de 70 kg.

Toutefois la norme ne présente des valeurs limites prédéfinies que pour un patient de 70 kg.

Dans le cas où le patient n'est pas celui retenu par la norme, le fabricant peut adapter les valeurs limites de résidus :

- soit au prorata des valeurs données pour 70 kg dans la partie 4.3,
- soit en utilisant les résultats des équations paramétrées des annexes qui peuvent donner des valeurs limites supérieures.

Or, concernant les limites de résidus, d'une part la norme ne contient pas d'information sur l'approche à adopter pour un patient d'une masse différente de 70 kg ; les annexes G et H n'étant qu'informatives, la norme n'est donc opposable que pour la situation décrite au point 4.3 (limites données pour 70 kg).

Afin d'illustrer ce point, le tableau suivant présente ce qu'indique la norme pour les limites admissibles pour un adulte de 70 kg et les limites pouvant être calculées pour un nouveau-né de 1 kg dans le cas d'un dispositif utilisé entre 24 h à 30 jours (exposition prolongée) :

	Patient de 70 kg		Patient de 1 kg 2 interprétations possibles de la norme	
	Calcul selon l'annexe G de la norme	Valeurs présentées par la norme au §4.3.3	Calcul au prorata / 70 kg à partir du §4.3.3	Calcul selon l'annexe G de la norme
Limites admissibles d'OE / DM Exposition prolongée				
Moyenne/jour	4,2 mg/j ¹	2 mg/j	0,028 mg/j ²	0,06 mg/j ³
Max sur 24 h	4,2 mg	4 mg	0,028 mg	0,06 mg
Max sur 30 jours (moyenne/jour x 30 j)	126 mg	60 mg	0,86 mg	1,8 mg

Aussi, les limites admissibles utilisées par les fabricants ne permettent pas de garantir que le risque découlant des résidus de stérilisation dégagés par les DM est réduit à un niveau minimum lorsqu'il s'agit de DM utilisés sur des populations d'une masse différente de 70 kg.

¹ Limite admissible = 0,30 mg/kg/j x 70 kg x 0,2 = 4,2 mg/j

² Limite admissible = 1 kg x 2 mg/j / 70 kg = 0,028 mg/j

³ Limite admissible = 0,30 mg/kg/j x 1 kg x 0,2 = 0,06 mg/j

Aussi le point 4.3 de la norme NF EN ISO 10993-7 ne permet pas d'assurer la conformité des dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène aux exigences essentielles 7.2 et 7.5 de l'annexe I de la directive 93/42/CEE en ce sens qu'il ne permet pas de « *minimiser le risque que présentent les contaminants et les résidus pour (...) les patients, conformément à la destination du produit* » et qu'il ne permet pas non plus que les dispositifs soient « *conçus et fabriqués de manière à réduire au minimum les risques découlant des substances dégagées par le dispositif* ».

b) *En ce qui concerne le calcul de l'exposition concomitante et les masses corporelles de référence :*

La norme NF EN ISO 10993-7 reprend l'approche décrite dans la norme NF EN ISO 10993-17, notamment en ce qui concerne la population exposée et le coefficient d'utilisation du dispositif médical.

Ainsi, dans son paragraphe 6.2.2 relatif aux nouveau-nés et aux enfants, la norme NF EN ISO 10993-17 considère uniquement le nouveau-né de 3,5 kg, ignorant ainsi la population des nouveau-nés de masse corporelle plus faible comme par exemple les prématurés.

Dans son paragraphe 6.3.2, la norme NF EN ISO 10993-17 présente le mode de calcul du coefficient d'exposition concomitante. La mise en œuvre des calculs présentés est impossible dans la mesure où le fabricant n'a pas connaissance pour les produits qu'ils ne fabriquent pas, de certaines des données nécessaires à ces calculs, telles que les quantités de résidus des dispositifs. La norme propose certes une valeur par défaut utilisable de ce paramètre qui correspond à l'utilisation concomitante de 5 dispositifs stérilisés à l'oxyde d'éthylène, mais ce choix n'apparaît pas comme représentatif de certaines situations cliniques du nouveau-né prématuré.

En effet, si l'on considère le cas du nouveau-né prématuré de masse corporelle de 1 kg, soumis à une alimentation fractionnée en 12 prises sur 24h, cette procédure implique l'utilisation de multiples dispositifs :

- La sonde de nutrition entérale, installée pour quelques jours en général,
- Le prolongateur, changé à chaque prise, soit 12 en 24h,
- La seringue de nutrition, nouvelle à chaque prise, soit 12 en 24h.

En complément, ce nouveau-né peut être assisté par des dispositifs assurant la fonction respiratoire, il peut avoir une perfusion pour l'administration de médicaments ou pour compléter l'alimentation. Dans ce cas, le nombre de DM stérilisés à l'OE concomitants sur 24h est largement supérieur à 5.

Aussi les paragraphes 6.2.2 et 6.3.2 ne permettent pas de répondre aux exigences essentielles 7.1, 7.2 et 7.5 de l'annexe I de la directive 93/42/CE en ce sens qu'ils ne prennent en compte qu'une partie de la population susceptible d'être exposée à des dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène et n'est pas représentatif du nombre de DM utilisés dans certaines situations cliniques .

Compte tenu :

- que la détermination des valeurs limites est rendue difficile pour des patients autres que ceux de 70 kg car, d'une part la norme NF EN ISO 10993-7 ne contient qu'une valeur opposable pour un patient de 70kg et d'autre part, les annexes G et H dédiées à l'établissement des limites ne sont qu'informatives,
- et qu'en outre la norme NF EN ISO 10993-17, parties 6.2.2 et 6.3.2, présente des lacunes dans le calcul de l'exposition concomitante en ignorant certaines situations cliniques et qu'elle ne considère pas les nouveau-nés de faible masse ou les nouveau-nés prématurés,

les autorités françaises considèrent que la formulation de ces normes n'est pas suffisamment explicite et précise pour la prise en compte de la masse corporelle du patient et de la concomitance.

VI- Mesures demandées

Il est demandé la suspension de la présomption de conformité des paragraphes 4.3.1 de la norme EN ISO 10993-7 et des points 6.2 et 6.3.2 de la norme EN ISO 10993-17.

Un mandat doit donc être donné au CEN pour amender les parties contestées de la norme afin de d'une part, de permettre le calcul des limites de résidus de stérilisation à d'oxyde d'éthylène, pour des populations d'une masse différente de 70 kg et, d'autre part, de permettre le calcul du facteur d'exposition concomitante en cohérence avec la situation clinique des patients dans les services de soins.