KOMMISSIONENS AFGØRELSE (EU) 2018/1617

af 25. oktober 2018

om en foranstaltning truffet af Frankrig i henhold til Rådets direktiv 93/42/EØF vedrørende de medicinske udstyr »Terrafor« og »Defiligne«

(meddelt under nummer C(2018) 6943)

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Rådets direktiv 93/42/EØF af 14. juni 1993 om medicinsk udstyr ([1]), særlig artikel 8, stk. 2, og

ud fra følgende betragtninger:

1. SAGSFORLØB

(1) Den 16. august 2016 vedtog de franske myndigheder en afgørelse på grundlag af de nationale bestemmelser om gennemførelsen af Rådets direktiv 93/42/EØF (i det følgende benævnt »direktiv 93/42/EØF« eller »direktivet«) vedrørende to medicinske udstyr, som har samme sammensætning, samme administrationsvej og samme formål, som markedsføres henholdsvis under navnet »Terrafor« og »Defiligne« (i det følgene benævnt »udstyr«), og som fremstilles af »Laboratoire Claytone-Terrafor« (i det følgende benævnt »fabrikanten«).

(2) Det pågældende udstyr har form af kapsler, der indtages oralt, og som i følge indlægssedlen kan forebygge fordøjelsesbesvær, mindske fordøjelsesubehag, give fornyet fordøjelsesvelvære og mindske taljemålet. Det stof, der anvendes til fremstilling af udstyret, er »Octalite«, som er et mineralkompleks af naturlig oprindelse (ler).

(3) I henhold til de franske myndigheders afgørelse, under henvisning til direktivets væsentlige krav og i lyset af blyindholdet i udstyret kan dette udgøre en risiko for brugernes sundhed. Derfor fastsættes det i afgørelsen, at fremstilling, markedsføring, distribution, eksport og anvendelse af de medicinske udstyr »Terrafor« og »Defiligne« suspenderes, indtil de pågældende produkter er bragt i overensstemmelse med de love eller andre retsforskrifter, der finder anvendelse herpå. Derudover tilpligtes »Laboratoire Claytone-Terrafor« at trække de medicinske udstyr »Terrafor« og »Defiligne« tilbage fra alle berørte distributører.

(4) Ved brev af 4. oktober 2016 underrettede de franske myndigheder Kommissionen om deres afgørelse af 16. august 2016 inden for rammerne af direktiv 93/42/EØF.

(5) Som led i de samråd, der er omhandlet i artikel 8, stk. 2, i direktiv 93/42/EØF, opfordrede Kommissionens tjenestegrene i en e-mail af 26. oktober 2016 fabrikanten til at tilkendegive sin holdning til de franske myndigheders afgørelse.

(6) Ved brev af 30. november 2016 forelagde fabrikanten Kommissionens tjenestegrene en begrundelse, hvori fabrikanten redegør for grundene til at gøre indsigelse mod de franske myndigheders afgørelse.

(7) Den 19. december 2016 blev der efter anmodning fra fabrikanten holdt et møde mellem fabrikanten og Kommissionens tjenestegrene.

(8) I løbet af 2017 blev der udvekslet flere e-mails mellem fabrikanten og Kommissionens tjenestegrene. Navnlig opfordrede Kommissionens tjenestegrene adskillige gange fabrikanten til at kontakte de franske myndigheder for at fastlægge, hvad der skulle til for at ophæve disse myndigheders afgørelse.

(9) Pr. e-mail af 20. marts 2017 orienterede fabrikanten Kommissionen om en rapport fra laboratoriet NAMSA ([2]), hvori det efter fabrikantens opfattelse bevises, at udstyret er uskadeligt. Kommissionens tjenestegrene opfordrede adskillige gange fabrikanten til at forelægge dette dokument for de franske myndigheder, hvilket fabrikanten gjorde flere måneder senere i august 2017. Samtidig udvekslede Kommissionens tjenestegrene e-mails med de franske myndigheder for at indhente yderligere oplysninger.

([1]) EFT L 169 af 12.7.1993, s. 1.
([2]) Denne rapport har titlen »Addendum to risk assessment N°.164726 from 17 February 2017«.

(10) I juli 2017 indgav fabrikanten en klage til Den Europæiske Ombudsmand vedrørende Kommissionens forsinkelse med hensyn til at vedtage af en afgørelse. Den 5. april 2018 besluttede Ombudsmanden at henlægge sagen og konkluderede, at der ikke forelå fejl og forsømmelser i forbindelse med Kommissionens behandling af sagen.

(11) Pr. e-mail af 20. november 2017 underrettede de belgiske myndigheder Kommissionen om deres afgørelse af 28. oktober 2016 om at forbyde markedsføring, ibrugtagning, distribution og import af det medicinske udstyr »Terrafor« og om at kræve en tilbagetrækning af nævnte udstyr fra markedet.

(12) Den 7. februar 2018 blev der efter anmodning fra fabrikanten holdt et møde, hvori fabrikanten, de franske myndigheder, de belgiske myndigheder, laboratoriet NAMSA og Kommissionens tjenestegrene deltog.

(13) I marts 2018 sendte Kommissionens tjenestegrene supplerende skriftlige spørgsmål til fabrikanten, til dennes bemyndigede organ (»TÜV Rheinland LGA Products GMBH«) samt til de belgiske og franske myndigheder, som besvarede spørgsmålene i løbet af marts og april 2018.

2. ANALYSE AF FORANSTALTNINGENS BERETTIGELSE

(14) Ved direktiv 93/42/EØF indføres der et system, i henhold til hvilket medicinsk udstyr skal opfylde de væsentlige krav i bilag I til direktivet, der gælder for det (artikel 3, stk. 1). For at bevise, at disse væsentlige krav er opfyldt, skal fabrikanten følge én af de i direktivet omhandlede overensstemmelsesvurderingsprocedurer, således at CE-mærkningen kan anbringes på udstyret (artikel 11 og artikel 17, stk. 1). Det udstyr, der er forsynet med CE-mærkning, som angiver, at udstyret har været underkastet en overensstemmelsesvurdering, kan frit omsættes inden for Unionen (artikel 4, stk. 1).

(15) Dog fastsættes følgende i artikel 8 (beskyttelsesklausul) i direktiv 93/42/EØF: »Hvis en medlemsstat konstaterer, at […] anordninger, som er korrekt anbragt, vedligeholdt og anvendt i overensstemmelse med deres formål, vil kunne bringe patienternes, brugernes eller en eventuel tredjemands sundhed og/eller sikkerhed i fare, træffer den alle nødvendige foreløbige foranstaltninger til at trække de pågældende anordninger tilbage fra markedet eller til at forbyde eller begrænse markedsføringen eller ibrugtagningen heraf. Den pågældende medlemsstat underretter straks Kommissionen om sådanne foranstaltninger og anfører grundene til beslutningen […].« (artikel 8, stk. 1). Kommissionen skal derefter træffe afgørelse om, hvorvidt foranstaltningerne er berettigede eller ej (artikel 8, stk. 2). Det er således medlemsstaterne, der skal vurdere, om et produkt risikerer at bringe menneskers sundhed i fare, og som i bekræftende fald skal træffe de nødvendige foranstaltninger. En sådan proces kan indebære, at de nationale myndigheder skal foretage komplekse tekniske eller videnskabelige vurderinger. Det tilkommer Kommissionen at kontrollere, om disse foranstaltninger er berettigede, ved navnlig at sikre sig, at de retlige og faktiske hensyn, der ligger til grund for vedtagelsen heraf, er velbegrundede. I denne forbindelse indrømmes Kommissionen en vid skønsbeføjelse ([1]).

(16) I det foreliggende tilfælde vurderer de franske myndigheder i afgørelsen og skrivelsen, som de bekendtgjorde den 4. oktober 2016, at de pågældende udstyr kan udgøre en sundhedsrisiko, og at de ikke opfylder de væsentlige krav. Det faktum, at der foreligger en risiko for menneskers sundhed og/eller sikkerhed, som navnlig skyldes manglende opfyldelse af de væsentlige krav, jf. bilag I til direktiv 93/42/EØF, indebærer iværksættelse af beskyttelsesklausulproceduren i henhold til artikel 8, stk. 1, i samme direktiv ([2]). Det følger heraf i det foreliggende tilfælde, at beskyttelsesklausulproceduren finder anvendelse, således at det tilkommer Kommissionen at kontrollere om den foranstaltning, som de franske myndigheder har truffet, er berettiget eller ej.

(17) I de franske myndigheders afgørelse fastsættes det, at fremstilling, markedsføring, distribution, eksport og anvendelse af udstyret suspenderes, og at udstyret trækkes tilbage fra de berørte distributører. Eftersom direktiv 93/42/EØF i det væsentlige fastsætter, at udstyr kun kan markedsføres og/eller ibrugtages, hvis det opfylder kravene i direktivet (artikel 2), og at medlemsstaterne ikke må hindre markedsføring og ibrugtagning af udstyr, der har været underkastet en overensstemmelsesvurdering i henhold til direktivet (artikel 4) med henblik på at bevise, at det opfylder disse krav, og eftersom direktivets artikel 8, hvis der foreligger en sundheds- eller

([1]) Jf. navnlig, for så vidt angår beskyttelsesklausulen i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2006/42/EF af 17. maj 2006 om maskiner og om ændring af direktiv 95/16/EF (EUT L 157 af 9.6.2006, s. 24), og Rettens dom af 15. juli 2015, CSF mod Kommissionen, T-337/13, ECLI:EU:T:2015:502, præmis 46, 79 og 80.

([2]) Jf. Domstolens dom af 22. april 2015, Klein mod Kommissionen, C-120/14 P, ECLI:EU:C:2015:252, præmis 71.

sikkerhedsrisiko, tilpligter den pågældende medlemsstat at træffe foranstaltninger »til at trække de pågældende anordninger tilbage fra markedet eller til at forbyde eller begrænse markedsføringen eller ibrugtagningen heraf« og tilpligter Kommissionen at kontrollere om sådanne foranstaltninger er berettigede, vedrører denne afgørelse fra Kommissionen den foranstaltning, som de franske myndigheder har truffet, idet den begrænser det pågældende udstyrs tilstedeværelse på markedet.

(18) Det følger af den afgørelse, som de franske myndigheder har bekendtgjort, og af samrådene med de berørte parter, at der er rejst tvivl om, hvorvidt de væsentlige krav i direktivet er opfyldt, for så vidt angår forholdet mellem fordele og risici og mindskelsen af risici, samt om den korrekte anvendelse af standarderne.

2.1. **Manglende opfyldelse af de væsentlige krav**

2.1.1. *Væsentlige krav vedrørende forholdet mellem fordele og risici*

(19) I bilag I, punkt 1, til direktiv 93/42/EØF fastsættes følgende: »Udstyr skal konstrueres og fremstilles på en sådan måde, at det, når det anvendes under de fastsatte forhold og med det fastsatte formål for øje, ikke forværrer patientens kliniske tilstand eller bringer vedkommendes sikkerhed i fare og heller ikke er til fare for brugerens og en eventuel tredjemands sikkerhed og sundhed, idet det forudsættes, at eventuelle risici, som kan være forbundet med udstyrets påtænkte anvendelse, er acceptable i forhold til de fordele, udstyret frembyder for patienten, og forenelige med et højt sikkerheds- og sundhedsbeskyttelsesniveau.« I direktivets bilag I, punkt 6, fastsættes følgende: »Risikoen for enhver bivirkning og uønsket følgevirkning skal stå i et acceptabelt forhold til den angivne ydeevne.«

(20) Hvad risici angår, bør det først og fremmest bemærkes, at risikoen ved indtagelse af bly er veldokumenteret, navnlig i de publikationer, der er omhandlet i »Guideline for elemental impurities — Q3D«, som er udarbejdet af »International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)« ([1]), i »Report on Carcinogens, fourteenth edition« fra USA's sundhedsministerium, i »Scientific opinion on lead in food« fra Den Europæiske Fødevaresikkerhedsautoritet (EFSA) og i de publikationer, der er omhandlet i Kommissionens forordning (EF) nr. 1881/2006 ([2]). I det foreliggende tilfælde indeholder udstyret imidlertid bly og er beregnet til indtagelse.

(21) Det bør desuden bemærkes, at befolkningen eksponeres for bly ad flere veje (luft, vand, fødevarer), således at enhver form for yderligere eksponering, som den der sker ved anvendelse af udstyret, øger den risiko, der er forbundet med eksponeringen for bly.

(22) De franske myndigheder henviser i øvrigt til »Guideline for elemental impurities — Q3D« (i det følgende benævnt »ICH Q3D-retningslinjen«), som er udarbejdet af »International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)«, som Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vedtog i december 2014, og som nævnte agentur siden juni 2016 har anvendt på nye ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler og siden december 2017 på eksisterende markedsføringstilladelser for lægemidler. Denne retningslinje vedrører elementære urenheder i lægemidlerne, dvs. elementer, der ikke bibringer patienten nogen terapeutiske fordele, hvorfor indholdet af disse urenheder skal holdes inden for acceptable grænser. Den fastsætter en tilladt daglig eksponering for de elementer, som giver anledning til toksikologiske bekymringer. Hvad bly angår, anføres det i ICH Q3D-retningslinjen, at eksponeringen for dette stof kan have indvirkning på nervesystemet, forplantningsevnen, immunsystemet, hjerte-kar-systemet og på nyrerne. Den fastsætter den tilladte daglige eksponering til 5 µg/dag, uanset administrationsvejen.

(23) I de analyser, som de franske myndigheder henviser til, konstateres der et blyindhold i udstyret på 16-22,9 µg/g. En behandling med 6 kapsler på 335 mg/dag (dvs. 2 g om dagen), som anbefalet i indlægssedlen til udstyret svarer til et dagligt blyindtag på 32-46 µg/dag, hvilket er flere gange højere end grænseværdien på 5 µg/dag.

(24) Hvad henvisningen til ICH Q3D-retningslinjen angår, bør det bemærkes, at denne retningslinje, samtidig med at den formelt finder anvendelse på lægemidler, vedrører forekomsten af elementer (deriblandt bly), som ikke bibringer nogen terapeutiske fordele (elementære urenheder), og som giver anledning til toksikologiske bekymringer i forbindelse med produkter, der bl.a. indtages oralt. Den kan derfor betragtes som relevant med hensyn til at vurdere den risiko, der er forbundet med brugen af medicinsk udstyr, der indeholder bly i uren tilstand, og som indtages oralt.

([1]) Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, »Toxicological profile for lead«, 2007; National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, »Monograph on health effects of low-level lead«, 2012.

([2]) Kommissionens forordning (EF) nr. 1881/2006 af 19. december 2006 om fastsættelse af grænseværdier for bestemte forurenende stoffer i fødevarer (EUT L 364 af 20.12.2006, s. 5).

(25) Til sidst bør det bemærkes, at fabrikanten ikke anfægter, at udstyret indeholder bly. Fabrikanten anfægter desuden ikke, at udstyret frigør bly, men finder, at frigørelsesgraden er ganske lille. Fabrikanten angiver i øvrigt, at der med anvisningerne i indlægssedlen til udstyret er taget hensyn til de risici, der nævnes i de rapporter, som de franske myndigheder henviser til — dvs. den indvirkning, som bly har på menneskers hjerte-kar-system og nervesystem, og blys toksiske indvirkning på menneskers nyrer — således at det væsentlige krav i direktivets bilag I, punkt 1, er opfyldt. Fabrikanten anerkender altså, at brugen af udstyret indebærer risici, men vurderer samtidig, at disse ligger inden for en acceptabel grænse. I en rapport fra laboratoriet NAMSA, som fabrikanten henviser til, anerkendes det desuden, at blyindholdet i udstyret udgør en risiko, samtidig med at denne risiko betegnes som lille.

(26) Det følger af ovenstående, at anvendelsen af udstyret indebærer en risiko for patienternes sundhed eller sikkerhed, som det tilkommer fabrikanten at holde inden for acceptable grænser i forhold til fordelene ved udstyret.

(27) Hvad fordelene angår, har udstyret ifølge indlægssedlen til formål at forebygge fordøjelsesbesvær, mindske fordøjelsesubehag, give fornyet fordøjelsesvelvære og at mindske taljemålet. Det bør bemærkes, at medicinsk udstyr i henhold til direktivets artikel 1, stk. 2, skal have et medicinsk formål. I det foreliggende tilfælde synes det kun at være påstanden vedrørende forebyggelse af fordøjelsesbesvær, der eventuelt kan betegnes som medicinsk, blandt de fire angivelser i indlægssedlen. Idet der ikke findes nogen præciseringer i indlægssedlen eller i den tekniske dokumentation og i betragtning af de andre angivelser og reklamefremstødene for udstyret, der fokuserer på opnåelsen af en flad mave, kan det rimeligvis antages, at det pågældende fordøjelsesbesvær er ubetydeligt. Kort sagt synes de medicinske fordele ved udstyret at være begrænsede.

(28) På denne baggrund kunne de franske myndigheder konkludere, at udstyret ikke opfylder direktivets væsentlige krav vedrørende forholdet mellem risici og fordele.

(29) Denne konklusion godtgøres ved det faktum, at det væsentlige krav vedrørende den kliniske evaluering ikke er opfyldt. I bilag I, punkt 6a, til direktiv 93/42/EØF fastsættes følgende: »Påvisningen af overensstemmelse med de væsentlige krav skal omfatte en klinisk evaluering i overensstemmelse med bilag X.« I direktivets bilag X (klinisk evaluering), punkt 1.1, præciseres navnlig følgende: »Bekræftelsen af, at udstyr under normale anvendelsesforhold opfylder kravene med hensyn til karakteristika og ydeevne, jf. bilag I, punkt 1 og 3, samt vurderingen af bivirkninger og acceptabiliteten af forholdet mellem fordele og risici, jf. bilag I, punkt 6, baseres som regel på kliniske data.«

(30) I det foreliggende tilfælde har udstyret som anført ovenfor, hvad fordelene angår, til formål at forebygge fordøjelsesbesvær, mindske fordøjelsesubehag, give fornyet fordøjelsesvelvære og at mindske taljemålet. I konklusionerne i rapporten om den kliniske evaluering, som laboratoriet NAMSA har udarbejdet efter fabrikantens anmodning ([1]), og som vedrører samtlige foreliggende data, angives det imidlertid, at tre af de kliniske angivelser er blevet undersøgt (mindskelse af fordøjelsesubehag, mindskelse af taljemålet, hurtig forbedring af fordøjelsesvelværet), og at kun de to angivelser vedrørende mindskelse af fordøjelsesubehag og mindskelse af taljemålet anses for at være underbygget af kliniske data. Den fjerde angivelse vedrørende forebyggelse af fordøjelsesbesvær nævnes ikke i konklusionerne i denne rapport om den kliniske evaluering. Fabrikanten har altså ikke forelagt kliniske data, som underbygger, at alle de påståede terapeutiske virkninger findes, og navnlig, at der findes en terapeutisk virkning med hensyn til at forebygge fordøjelsesbesvær. Heraf følger, at vurderingen af de kliniske data ikke godtgør, at udstyret opfylder direktivets væsentlige krav vedrørende forholdet mellem risici og fordele.

(31) På denne baggrund kunne det konkluderes, at udstyret ikke opfylder det væsentlige krav vedrørende den kliniske evaluering, som er forbundet med det væsentlige krav vedrørende forholdet mellem risici og fordele.

2.1.2. *Væsentlige krav vedrørende mindskelse af risici*

(32) I bilag I, punkt 7.2, til direktiv 93/42/EØF fastsættes følgende: »Anordningerne skal konstrueres, fremstilles og emballeres på en sådan måde, at den risiko, som kontaminerende stoffer og reststoffer udgør for det personale, der deltager i transporten, oplagringen og anvendelsen af anordningerne, samt for patienterne, mindskes mest muligt i overensstemmelse med produktets formål. Der bør især tages hensyn til det udsatte væv samt til udsættelsens varighed og frekvens.« I direktivets bilag I, punkt 7.5, fastsættes følgende: »Udstyr skal konstrueres og fremstilles således, at de risici, som skyldes stoffer, der afgives af udstyret, begrænses i videst muligt omfang.

([1]) Denne rapport bærer titlen »Project 164726 — Clinical evaluation report — Ventre plat devices — Version: V2 final May 24, 2016«.

Der skal især fokuseres på stoffer, som er klassificeret som kræftfremkaldende, mutagene eller reproduktionstoksiske i overensstemmelse med bilag I til Rådets direktiv 67/548/EØF af 27. juni 1967 om tilnærmelse af lovgivning om klassificering, emballering og etikettering af farlige stoffer.« Bilag I til Rådets direktiv 67/548/EØF ([1]) er erstattet af bilag VI, del 3, til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1272/2008 ([2]).

(33) Det følger af ovenstående, at anvendelsen af udstyret indebærer en risiko for patienternes sundhed eller sikkerhed (betragtning 20-26), som det tilkommer fabrikanten at mindske mest muligt. Bly er desuden klassificeret som reproduktionstoksisk i bilag VI, del 3, til forordning (EF) nr. 1272/2008. Det Europæiske Kemikalieagentur betragter det ligeledes som et særligt problematisk stof (»substance of very high concern«) ([3]). Der er derfor behov for at sætte særligt fokus på stoffet.

(34) I henhold til ovennævnte væsentlige krav kan en fabrikant af medicinsk udstyr forpligtes til at vælge de råstofpartier, som indebærer færrest risici med hensyn til deres indhold af giftstoffer, dvs. at kontrollere koncentrationen af et skadeligt stof i råstofpartier, og at vælge de partier, der har en koncentration, som er forenelig med det aktuelle tekniske niveau. I det foreliggende tilfælde indeholder det råstof, der indgår i udstyrets sammensætning, dvs. ler, skadelige stoffer, navnlig bly, i koncentrationer, som kan variere, da der er tale om et råstof af naturlig oprindelse. Såvel de franske som de belgiske myndigheder har påvist, at blyindholdet i udstyrets forskellige kapselpartier varierer kraftigt. Fabrikanten havde mulighed for at kontrollere blyindholdet i forskellige lerpartier forud for fremstillingen og udelukkende at vælge de partier, hvis lave blyindhold kunne have sikret, at de kapsler, der fremstilles med udgangspunkt i dette råstof, har en koncentration, der er lavere end grænseværdien i ICH Q3D-retningslinjen. I henhold til aftalen mellem fabrikanten og dennes leverandør blev råstofpartiernes blyindhold testet, og fabrikanten accepterede de partier, hvis koncentration af bly ikke overskred 15 ppm. Værdien 15 ppm svarer til 15 µg/g. Idet en daglig behandling bestående af seks kapsler svarer til 2 g, kunne mængden af bly, som patienterne indtog om dagen, nå op på 30 µg/dag, hvilket vil sige langt mere end grænseværdien på 5 µg/dag. Fabrikanten har således ikke i videst muligt omfang mindsket den risiko, der skyldes blyindholdet i udstyret, ved at vælge råstofpartier, der ville have gjort det muligt at fremstille udstyr med et blyindhold, der er mindre end den grænseværdi, der er fastsat i ICH Q3D-retningslinjen.

(35) Ovennævnte væsentlige krav kan give anledning til, at en fabrikant af et udstyr mellem flere forskellige råstoffer vælger det råstof, der indebærer færrest risici med hensyn til dets indhold af giftstoffer. I bilag I, punkt 7.1, til direktivet fastsættes således følgende: »Der bør lægges særlig vægt på: — valget af materialer, navnlig med hensyn til toksicitet […]«. I det foreliggende tilfælde er der andre råstoffer — f.eks. aktivt kul, simeticon eller dimeticon — hvis egenskaber kan sammenlignes med lers, og som sandsynligvis kunne opfylde det af fabrikanten angivne medicinske formål med udstyret, dvs. forebyggelse af fordøjelsesbesvær. Disse andre råstoffer anses ikke for at indeholde bly og ville derfor sandsynligvis ikke indebære de risici, som det pågældende udstyr udgør. Fabrikanten har dog ikke forsøgt at finde et alternativt råstof, som ikke er kontamineret af giftstoffer (jf. dennes e-mail af 30. marts 2018). Fabrikanten har således ikke i videst muligt omfang mindsket den risiko, der skyldes blyindholdet i udstyret, på denne måde.

(36) På denne baggrund kunne de franske myndigheder konkludere, at udstyret ikke opfylder direktivets væsentlige krav vedrørende mindskelse af risici.

2.1.3. *Indsigelser fremsat af fabrikanten vedrørende den manglende opfyldelse af de væsentlige krav*

(37) Fabrikanten drager anvendelsen af ICH Q3D-retningslinjen i tvivl. Denne gør navnlig gældende, at ICH Q3D-retningslinjen ikke finder anvendelse ratione materiae — den finder anvendelse på lægemidler — og ikke finder anvendelse ratione temporis — den har siden juni 2016 fundet anvendelse på nye ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler og siden december 2017 på eksisterende markedsføringstilladelser for lægemidler — samt at anvendelsen heraf er i strid med legalitetsprincippet og retssikkerhedsprincippet.

(38) Anvendelsen af ICH Q3D-retningslinjen er imidlertid i overensstemmelse med direktivets artikel 8, stk. 1, som forpligter en medlemsstat til at træffe visse foreløbige foranstaltninger, hvis den konstaterer, at medicinsk udstyr udgør en risiko for patienternes sikkerhed og/eller sundhed, og som ikke begrænser de elementer, som en medlemsstat kan trække på for at påvise, at der foreligger en sådan risiko. Af ovennævnte årsager (betragtning 24) er ICH Q3D-retningslinjen, samtidig med at den formelt finder anvendelse på lægemidler, relevant med henblik på at fastslå den risiko, der skyldes blyindholdet i medicinsk udstyr, hvis situation kan sammenlignes med situationen for et lægemiddel. Det følger heraf, at anvendelsen af ICH Q3D-retningslinjen forekommer både retligt begrundet og forventelig.

([1]) EFT 196 af 16.8.1967, s. 1 (den danske specialudgave: serie I bind 1967 s. 211).
([2]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1272/2008 af 16. december 2008 om klassificering, mærkning og emballering af stoffer og blandinger og om ændring og ophævelse af direktiv 67/548/EØF og 1999/45/EF og om ændring af forordning (EF) nr. 1907/2006 (EUT L 353 af 31.12.2008, s. 1).
([3]) https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.028.273.

(39) Fabrikanten drager den metode, der er anvendt til at vurdere risikoen, i tvivl. Denne gør navnlig gældende, at denne metode, som tager udgangspunkt i den mængde bly, der findes i udstyret, ikke er relevant til at vurdere, hvorvidt de væsentlige krav vedrørende de stoffer, som afgives af et udstyr, er opfyldt, og at den ikke er tilpasset til lerholdigt udstyr, som ikke frigør sine bestanddele.

(40) I betragtning af omstændighederne i den foreliggende sag, og idet der ikke er foretaget nogen in vivo-undersøgelse, således at den mængde bly, som udstyret reelt frigør, kan vurderes, gør den metode, der tager udgangspunkt i den mængde giftstoffer, som udstyret indeholder, det imidlertid muligt at fastslå den mængde, der risikerer at blive frigjort i organismen, og dermed at vurdere den risiko, der skyldes de stoffer, som udstyret afgiver. Det bør ligeledes bemærkes, at hvis det på den ene side ikke anfægtes, at udstyret i et vist omfang afgiver bly (det er navnlig påvist ved prøvninger, som fabrikanten selv har foretaget), og hvis fabrikanten på den anden side vurderer, at denne afgivelse er af ringe betydning, kan den metode, som fabrikanten har anvendt for at nå til denne konklusion, anfægtes (jf. betragtning 47 nedenfor ff.).

(41) Fabrikanten gør gældende, at selv hvis ICH Q3D-retningslinjen blev anvendt, ville den mængde bly, der afgives (som af fabrikanten vurderes til 3,126 µg/dag i sin e-mail af 30. november 2016, og som vurderes til 3,96 µg/dag i rapporten fra laboratoriet NAMSA fra februar 2017), være mindre end den grænseværdi, der nævnes i ICH Q3D-retningslinjen (som er på 5 µg/dag).

(42) Den metode, som fabrikanten har anvendt til at fastslå den mængde bly, som afgives af udstyret, kan imidlertid anfægtes (jf. betragtning 47 nedenfor ff.) og kan derfor ikke påvise, at den mængde, der er fastslået ved hjælp af denne metode, reelt er så ubetydelig, at den ikke udgør en risiko, idet der tages hensyn til ICH Q3D-retningslinjen og andre referencedokumenter.

(43) Fabrikanten gør gældende, at der er taget hensyn til de risici (for hjerte-karsystemet, nervesystemet og de nefrotoksiske risici), som de franske myndigheder har fremhævet, i form af angivelser i indlægssedlen til udstyret, således at udstyret er i overensstemmelse med det væsentlige krav i direktivets bilag I, punkt 1. Fabrikanten gør ligeledes gældende, at overdreven eksponering for bly kan undgås ved hjælp af fabrikantens foranstaltninger, f.eks. angivelserne i indlægssedlen, således at en foranstaltning truffet af myndighederne, som bl.a. forbyder markedsføring og kræver tilbagetrækning af udstyret fra markedet, er i strid med proportionalitetsprincippet.

(44) De angivelser, som fabrikanten har tilføjet i indlægssedlen, og som begrænser brugen af udstyret for visse patientgrupper (børn, gravide kvinder og personer med nyrelidelser), kan dog ikke udelukke risikoen for blyforgiftning, som berører den samlede befolkning. En in vivo-undersøgelse, der påviser, at den mængde bly, som udstyret reelt frigør, er mindre end grænseværdien i ICH Q3D-retningslinjen, kunne bidrage til at udelukke risikoen for overdreven eksponering for bly.

(45) Artikel 8, stk.1, i direktiv 93/42/EØF tager højde for proportionalitetsprincippet ved at fastsætte, at der skal der træffes nødvendige og foreløbige foranstaltninger vedrørende tilbagetrækning fra markedet, forbud mod eller begrænsning af markedsføring, hvis der konstateres en risiko for menneskers sundhed og/eller sikkerhed. Heraf følger i det foreliggende tilfælde, at såfremt de franske myndigheder påviser en sådan risiko, er en foranstaltning, der består i at kræve suspendering af markedsføringen af udstyret og tilbagetrækning af udstyret fra distributørerne, indtil det bringes i overensstemmelse med forskrifterne, både i overensstemmelse med direktivets artikel 8, stk. 1, og med proportionalitetsprincippet.

(46) På denne baggrund kan de indsigelser, som fabrikanten har fremsat, ikke bevirke, at der kan rejses tvivl om de franske myndigheders konstatering af udstyrets manglende opfyldelse af visse af direktivets væsentlige krav.

2.2. **Ukorrekt anvendelse af standarderne**

(47) Det følger af artikel 8, stk. 1, i direktiv 93/42/EØF, at en risiko, der bevirker, at medlemsstaterne forpligtes til at træffe foranstaltninger, navnlig kan skyldes en ukorrekt anvendelse af de standarder, der nævnt i direktivets artikel 5, og som hævdes at være anvendt.

(48) Fabrikanten gør gældende, at udstyret er blevet vurderet og erklæret i overensstemmelse med visse harmoniserede standarder vedrørende biologisk vurdering af medicinsk udstyr (navnlig standard EN ISO 10993-1 2009/AC:2010, EN ISO 10993-12 2012, EN ISO 10993-17 2009 og EN ISO 10993-18 2009), som svarer til visse af direktivets væsentlige krav, og hvis reference er blevet offentliggjort i Den Europæiske Unions Tidende, således at det skal antages, at udstyret er i overensstemmelse med de pågældende væsentlige krav.

(49) Disse standarder vedrørende biologisk vurdering af medicinsk udstyr fastsætter navnlig, at den anvendte metode skal afspejle de reelle anvendelsesforhold for det medicinske udstyr, og at det kan være nødvendigt at foretage flere prøvninger end dem, der er beskrevet i standarderne, som det fremgår af nedenstående bestemmelser.

— Standard EN ISO 10993-1:2010: Biologisk vurdering af medicinsk udstyr — Del 1: Vurdering og prøvning inden for rammerne af et risikoledelsessystem

I standardens indledning angives navnlig følgende: hvis det er nødvendigt, kombinerer denne tilgang gennemgang og vurdering af samtlige eksisterende data med udvælgelse og iværksættelse af supplerende prøvninger, hvilket gør det muligt at foretage en komplet vurdering af den biologiske respons for det enkelte medicinske udstyr med hensyn til dets anvendelsessikkerhed; biologisk vurdering bygger bl.a. på in vitro- og in vivo-prøvningsmetoder og på dyremodeller; ISO 10993 har ikke til formål at fastsætte et ubøjeligt sæt prøvningsmetoder med kriterier for godkendelse og forbud; og tilgangen skal anvendes under hensyntagen til samtlige faktorer med relevans for udstyret, den påtænkte anvendelse heraf og den aktuelle viden om det medicinske udstyr, som er opnået ved gennemgang af videnskabelig litteratur og tidligere kliniske forsøg.

I standardens punkt 4.4 angives det navnlig, at der ved valget af de nødvendige prøvninger og data i forbindelse med en biologisk vurdering og fortolkningen heraf skal tages hensyn til materialernes kemiske sammensætning, herunder eksponeringsforhold, samt typen, graden, frekvensen og varigheden af eksponeringen af organismen for udstyret eller for dets bestanddele, for at udstyret kan klassificeres, så det bliver lettere at vælge de egnede prøvninger. Den nødvendige grundighed i forbindelse med biologisk vurdering fastlægges primært i kraft af typen, graden, varigheden og frekvensen af eksponeringen og de farer, der er identificeret for materialet.

I standardens punkt 6.1 angives det navnlig, at resultaterne af risikoanalysen kan føre til den konklusion, at en supplerende karakterisering af materialerne er nødvendig, f.eks. når sikkerhedsmarginen ikke betragtes som tilstrækkelig, hvis den samlede mængde af et kemisk stof blev frigjort. I sådanne tilfælde kan en ekstraktionsprøvning, der simulerer en klinisk eksponering, tjene til at vurdere den kliniske eksponeringsgrad for den kemiske bestanddel.

I standardens punkt 6.2.2 angives det i forbindelse med beskrivelsen af prøvningerne navnlig, at det i forbindelse med prøvningerne er strengt nødvendigt, at hvert enkelt udstyr vurderes ud fra sine egne egenskaber. Det kan være nødvendigt at foretage supplerende prøvninger, som ikke er nævnt i tabellen [i bilag A] (punkt 6.2.2.1), det kan være nødvendigt at foretage in vivo-prøvninger for at vurdere den biologiske nedbrydning af et materiale (punkt 6.2.2.13), og der skal foretages toksikokinetiske undersøgelser, hvis det er sikkert eller sandsynligt, at der frigøres væsentlige mængder udvaskede stoffer, og at der forekommer potentielt giftig eller reaktiv forurening fra det medicinske udstyr til organismen ved klinisk brug (6.2.2.14).

Standardens bilag A (orienterende) omfatter ikke eksplicit medicinsk udstyr, der er beregnet til indtagelse. Det indeholder en tabel med beskrivelser af de prøvninger i forbindelse med biologisk vurdering, til hvilke der skal tages hensyn, for så vidt angår typen af kontakt med organismen og varigheden heraf. Det angives heri, at tabel A.1 udgør en ramme for udarbejdelsen af et vurderingsprogram og ikke en kontrolliste, samt at der foruden den ramme, der fastsættes i tabel A.1, bør tages hensyn til følgende [nemlig de prøvninger, der skal foretages] efter en risikoanalyse.

— Standard EN ISO 10993-12 2012: Biologisk vurdering af medicinsk udstyr — Del 12: Prøveforberedelse og referencematerialer

I standardens punkt 10.3.2, som omhandler ekstraktionsforhold og -metoder, angives det navnlig, at ekstraktion skal foretages ved anvendelse af det relevante ekstraktionsmiddel og under de tids- eller temperaturforhold, der gør det muligt at simulere en overdreven eksponering, når dette er muligt. Det er muligt, at det er hensigtsmæssigt at opløse prøven helt.

I standardens bilag C (orienterende) vedrørende principperne for ekstraktion af prøven angives det i punkt C.1 navnlig, at ekstraktionsforholdene og anvendelsen af prøven i prøvningssystemerne ideelt bør afspejle både de reelle anvendelsesforhold for produktet og formålet med og forudsigeligheden af prøvningerne, samt at biologiske prøvninger foretages for at identificere farlige fænomener og vurdere risici under overdrevne og/eller reelle anvendelsesforhold. Overdreven eller fuldstændig ekstraktion tilpasses med henblik på identificeringen af farlige fænomener.

— Standard EN ISO 10993-18:2009: Biologisk vurdering af medicinsk udstyr — Del 18: Kemisk karakterisering af materialer

I standardens punkt 5 angives det navnlig, at det for at vurdere de risici, der skyldes produktets grundbestanddele, imidlertid er nødvendigt at indsamle oplysninger, der kan påvise omfanget af indholdet af disse grundbestanddele under de reelle anvendelsesforhold for det færdige produkt.

(50) I det foreliggende tilfælde fremgår det, at fabrikanten har anvendt en prøvningsmetode, som ikke afspejler de reelle anvendelsesforhold for udstyret. Navnlig afspejler den metode, der er anvendt til at fastslå den mængde bly, der frigøres, og som består i at bruge blot 12 ml vand som ekstraktionsvolumen og udelukkende at bruge vand tilsat syre uden en mængde tygget føde eller det rette miljø (dynamisk), ikke de reelle anvendelsesforhold for udstyret, dvs. at det indtages med en større mængde væske, at der findes en mængde tygget føde, og at det løber igennem hele fordøjelseskanalen. Fabrikanten har tilsyneladende ikke anvendt en anden prøvningsmetode, og navnlig prøvninger på mennesker (in vivo), som kan fastslå det blyindhold, der reelt overføres til blodbanen. Heraf følger, at fabrikanten ikke fastslår, at den mængde bly, der frigøres, er lille og/eller mindre end grænseværdien i ICH Q3D-retningslinjen.

(51) På denne baggrund kunne det konkluderes, at der er foretaget en ukorrekt anvendelse af de standarder, der nævnt i direktivets artikel 5, og som hævdes at være anvendt, således at den risiko, der skyldes blyindholdet i udstyret, ikke er blevet udelukket.

2.3. **Konklusion**

(52) På grundlag af oplysningerne i den afgørelse, som de franske myndigheder har meddelt, samt høringerne med de berørte parter, og idet der tages hensyn til samtlige ovenstående betragtninger, godtgøres det, at de franske myndigheder kunne konkludere, at udstyret risikerer at bringe menneskers sundhed og/eller sikkerhed i fare, og at de derfor kunne træffe en foreløbig foranstaltning, således at udstyret ikke længere markedsføres og trækkes tilbage fra markedet på distributørplan —

VEDTAGET DENNE AFGØRELSE:

Artikel 1

Den foranstaltning, som de franske myndigheder traf den 16. august 2016 vedrørende de medicinske udstyr »Terrafor« og »Defiligne«, og som suspenderer markedsføringen og kræver tilbagetrækning af disse udstyr fra markedet, er berettiget.

Artikel 2

Denne afgørelse er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 25. oktober 2018.

På Kommissionens vegne
Elżbieta BIEŃKOWSKA
Medlem af Kommissionen