BESCHLUSS (EU) 2018/1617 DER KOMMISSION

vom 25. Oktober 2018

über eine von Frankreich zur Umsetzung der Richtlinie 93/42/EWG des Rates bezüglich der Medizinprodukte Terrafor und Defiligne getroffene Maßnahme

(Bekannt gegeben unter Aktenzeichen C(2018) 6943)

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte [1], insbesondere auf Artikel 8 Absatz 2,

in Erwägung nachstehender Gründe:

1. VERFAHREN

(1) Am 16. August 2016 verabschiedeten die französischen Behörden einen Beschluss auf Grundlage der einzelstaatlichen Bestimmungen zur Umsetzung der Richtlinie 93/42/EWG (im Folgenden „Richtlinie 93/42/EWG" oder „Richtlinie") für zwei Medizinprodukte mit der gleichen Zusammensetzung, der gleichen Verabreichungsart und dem gleichen Zweck, die unter den Bezeichnungen „Terrafor" oder „Defiligne" (im Folgenden „Produkt") vertrieben und von Laboratoire Claytone-Terrafor (im Folgenden „Hersteller") hergestellt werden.

(2) Das betreffende Produkt liegt als Kapsel zur oralen Verabreichung vor und dient der Gebrauchsanweisung zufolge „der Vorbeugung von Verdauungsbeschwerden, der Verringerung von Unwohlsein bei der Verdauung, der Wiederherstellung des Verdauungswohlgefühls und der Verringerung des Taillenumfangs". Die zur Herstellung des Produkts verwendete Substanz ist Octalite, ein Mineralkomplex natürlichen Ursprungs (Tonerde).

(3) Nach dem Beschluss der französischen Behörden sowie angesichts der grundlegenden Anforderungen der Richtlinie und unter Berücksichtigung des Bleigehalts des Produkts kann dieses ein Gesundheitsrisiko für Anwender bergen. Infolgedessen sieht der Beschluss vor, dass „die Herstellung, das Inverkehrbringen, der Vertrieb, der Export und die Nutzung der Medizinprodukte Terrafor und Defiligne … so lange ausgesetzt wird, bis die Produkte die für sie geltenden Rechts- und Verwaltungsvorschriften erfüllen"; des Weiteren „hat Laboratoire Claytone-Terrafor die Medizinprodukte Terrafor und Defiligne bei allen betroffenen Vertriebspartnern zurückzurufen".

(4) Mit Schreiben vom 4. Oktober 2016 haben die französischen Behörden der Kommission ihren Beschluss vom 16. August 2016 im Rahmen der Richtlinie 93/42/EWG mitgeteilt.

(5) Im Rahmen der Anhörungen gemäß Artikel 8 Absatz 2 der Richtlinie 93/42/EWG haben die Dienststellen der Kommission den Hersteller per E-Mail vom 26. Oktober 2016 aufgefordert, seinen Standpunkt zum Beschluss der französischen Behörden darzulegen.

(6) Mit Schreiben vom 30. November 2016 übermittelte der Hersteller den Dienststellen der Kommission eine Stellungnahme, in der auf die Gründe eingegangen wurde, aus denen der Beschluss der französischen Behörden von ihm angefochten wird.

(7) Am 19. Dezember 2016 wurde auf Initiative des Herstellers eine Sitzung mit dem Hersteller und den Dienststellen der Kommission abgehalten.

(8) Im Jahr 2017 fand ein reger E-Mail-Verkehr zwischen dem Hersteller und den Dienststellen der Kommission statt. Die Dienststellen der Kommission haben insbesondere den Hersteller wiederholt aufgefordert, sich an die französischen Behörden zu wenden, um festzustellen, welche Angaben erforderlich sind, um den Beschluss dieser Behörden aufzuheben.

(9) Mit E-Mail vom 20. März 2017 hatte der Hersteller der Kommission einen Bericht des Labors NAMSA [2] übermittelt, der nach Ansicht des Herstellers die Unbedenklichkeit des Produkts nachweist. Die Dienststellen der Kommission haben den Hersteller mehrfach aufgefordert, dieses Dokument den französischen Behörden zu übermitteln; der Hersteller ist dieser Aufforderung mehrere Monate später, im August 2017, nachgekommen. Parallel dazu haben die Dienststellen der Kommission E-Mails mit den französischen Behörden ausgetauscht, um zusätzliche Informationen einzuholen.

[1] ABl. L 169 vom 12.7.1993, S. 1.
[2] Dieser Bericht liegt unter dem Titel „Addendum to risk assessment N°.164726 from 17 February 2017" vor.

(10) Im Juli 2017 legte der Hersteller beim Europäischen Bürgerbeauftragten eine Beschwerde über Verzögerungen ein, zu denen es beim Erlass eines Beschlusses seitens der Kommission gekommen sei. Am 5. April 2018 stellte der Bürgerbeauftragte das Verfahren mit der Schlussfolgerung ein, dass es seitens der Kommission bei der Bearbeitung der Angelegenheit keine Verwaltungsmängel gegeben hat.

(11) Mit E-Mail vom 20. November 2017 teilten die belgischen Behörden der Kommission ihren Beschluss vom 28. Oktober 2016 mit, das Inverkehrbringen, die Inbetriebnahme, den Vertrieb und den Import des Medizinprodukts Terrafor zu untersagen und den Rückruf des besagten Produkts vom Markt vorzuschreiben.

(12) Am 7. Februar 2018 wurde auf Ersuchen des Herstellers eine Sitzung mit dem Hersteller, den französischen Behörden, den belgischen Behörden, dem Labor NAMSA und den Dienststellen der Kommission abgehalten.

(13) Im März 2018 übermittelten die Dienststellen der Kommission zusätzliche schriftliche Fragen an den Hersteller, an die für ihn zuständige Konformitätsbewertungsstelle (TÜV Rheinland LGA Products GmbH) und an die belgischen und französischen Behörden, die im März und April 2018 beantwortet wurden.

2. ÜBERPRÜFUNG DER BERECHTIGUNG DER MASSNAHME

(14) Durch die Richtlinie 93/42/EWG wird ein System eingerichtet, nach dem Medizinprodukte die grundlegenden Anforderungen, die in Anhang I der Richtlinie aufgelistet sind, erfüllen müssen, die auf sie anwendbar sind (Artikel 3 Absatz 1). Der Hersteller muss den Nachweis über die Einhaltung dieser grundlegenden Anforderungen führen, indem er eines der von der Richtlinie vorgesehenen Konformitätsbewertungsverfahren befolgt, was die Anbringung der CE-Kennzeichnung auf diesen Produkten (Artikel 11 und Artikel 17 Absatz 1) ermöglicht. Produkte mit der CE-Kennzeichnung, die angibt, dass sie einer Konformitätsbewertung unterzogen wurden, können innerhalb der Union in den freien Verkehr gebracht werden (Artikel 4 Absatz 1).

(15) Allerdings heißt es in Artikel 8 (Schutzklausel) der Richtlinie 93/42/EWG: „Stellt ein Mitglied fest, dass … Produkte die Gesundheit und/oder die Sicherheit der Patienten, der Anwender oder gegebenenfalls Dritter gefährden können, auch wenn sie sachgemäß installiert, instand gehalten und ihrer Zweckbestimmung entsprechend verwendet werden, so trifft er alle geeigneten vorläufigen Maßnahmen, um diese Produkte vom Markt zurückzuziehen oder ihr Inverkehrbringen oder ihre Inbetriebnahme zu verbieten oder einzuschränken. Der Mitgliedstaat teilt der Kommission unverzüglich diese Maßnahmen mit, [und] nennt die Gründe für seine Entscheidung …“ (Artikel 8 Absatz 1). Die Kommission muss daraufhin festlegen, ob die Maßnahmen gerechtfertigt oder nicht gerechtfertigt sind (Artikel 8 Absatz 2). Insofern obliegt es den Mitgliedstaaten zu bewerten, ob ein Produkt die Gesundheit oder die Sicherheit von Personen gefährden kann, und in diesem Falle die erforderlichen Maßnahmen zu ergreifen. Eine solche Ausübung kann seitens der innerstaatlichen Behörden komplexe technische oder wissenschaftliche Einschätzungen bedeuten. Es obliegt der Kommission, die Berechtigung dieser Maßnahmen zu kontrollieren, und sich dabei insbesondere von der Berechtigung juristischer und sachlicher Gründe zu überzeugen, die dem Beschluss zugrunde lagen. In diesem Rahmen wird der Kommission eine große Einschätzungsbefugnis zuerkannt ([1]).

(16) Im vorliegenden Fall nehmen die französischen Behörden in dem Beschluss und dem Schriftstück, die beide am 4. Oktober 2016 zugestellt wurden, die Einschätzung vor, dass die betreffenden Produkte „ein Gesundheitsrisiko aufweisen können“ und „den grundlegenden Anforderungen nicht entsprechen“. Das Bestehen eines Gesundheitsrisikos und/oder eines Risikos für die Sicherheit von Personen, wie es sich insbesondere aus der Nichteinhaltung der grundlegenden Anforderungen des Anhangs I der Richtlinie 93/42/EWG ergibt, beinhaltet die Einleitung eines Schutzklauselverfahrens gemäß Artikel 8 Absatz 1 dieser Richtlinie ([2]). Daraus folgt im vorliegenden Fall, dass das Schutzklauselverfahren angewendet wird und es der Kommission obliegt festzustellen, ob die von den französischen Behörden ergriffene Maßnahme gerechtfertigt ist oder nicht.

(17) Der Beschluss der französischen Behörden sieht die Aussetzung der Herstellung, des Inverkehrbringens, des Vertriebs, des Exports und der Nutzung des Produkts vor sowie den Rückruf des Produkts bei den betroffenen Vertriebspartnern. Da die Richtlinie 93/42/EWG im Wesentlichen vorsieht, dass Medizinprodukte nur in Verkehr gebracht und/oder in Betrieb genommen werden können, wenn sie die Anforderungen der Richtlinie (Artikel 2) erfüllen, und dass die Mitgliedstaaten das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme der Produkte, die einer Konformitätsbewertung gemäß der Richtlinie (Artikel 4) unterzogen wurden, um die Erfüllung der Anforderungen nachzuweisen, nicht behindern dürfen, und da Artikel 8 der Richtlinie dem betreffenden Mitgliedstaat bei

([1]) Siehe insbesondere zur Schutzklausel der Richtlinie 2006/42/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 17. Mai 2006 über Maschinen und zur Änderung der Richtlinie 95/16/EG (ABl. L 157 vom 9.6.2006, S. 24), das Urteil des Gerichts vom 15. Juli 2015 in der Sache CSF gegen Kommission, T-337/13, ECLI:EU:T:2015:502, Rn. 46, 79 und 80.

([2]) Siehe Urteil des Gerichtshofes vom 22. April 2015, Klein gegen Kommission, C-120/14 P, ECLI:EU:C:2015:252, Rn. 71.

Bestehen eines Gesundheits- oder Sicherheitsrisikos vorschreibt, Maßnahmen zu ergreifen „um diese Produkte vom Markt zurückzuziehen oder ihr Inverkehrbringen oder ihre Inbetriebnahme zu verbieten oder einzuschränken“, und der Kommission vorschreibt, die Berechtigung solcher Maßnahmen zu überprüfen, betrifft der vorliegende Beschluss der Kommission die von den französischen Behörden zur Einschränkung des Marktpräsenz des gegenständlichen Produkts getroffene Maßnahme.

(18) Aus dem von den französischen Behörden gemeldeten Beschluss und den mit den beteiligten Parteien geführten Anhörungen ergibt sich, dass die Einhaltung der grundlegenden Anforderungen der Richtlinie in Bezug auf das Nutzen-/Risiko-Verhältnis und die Minimierung von Risiken sowie die ordnungsgemäße Anwendung von Normen infrage gestellt werden.

2.1. **Nichteinhaltung der grundlegenden Anforderungen**

2.1.1. *Grundlegende Anforderungen in Bezug auf das Nutzen-/Risiko-Verhältnis*

(19) Anhang I Abschnitt 1 der Richtlinie 93/42/EWG lautet: „Die Produkte müssen so ausgelegt und hergestellt sein, dass ihre Anwendung unter den vorgesehenen Bedingungen und zu den vorgesehenen Zwecken weder den klinischen Zustand und die Sicherheit der Patienten noch die Sicherheit und die Gesundheit der Anwender oder gegebenenfalls Dritter gefährdet, wobei etwaige Risiken im Zusammenhang mit der vorgesehenen Anwendung gemessen am Nutzen für den Patienten vertretbar und mit einem hohen Maß an Gesundheitsschutz und Sicherheit vereinbar sein müssen ….“ Anhang I Abschnitt 6 der Richtlinie lautet: „Unerwünschte Nebenwirkungen dürfen unter Berücksichtigung der vorgegebenen Leistungen keine unvertretbaren Risiken darstellen.“

(20) Bezüglich der Risiken ist im Vorfeld darauf hinzuweisen, dass das Risiko durch die orale Aufnahme von Blei ausgiebig dokumentiert ist, insbesondere in den in der „Guideline for elemental impurities — Q3D“, die vom International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ([1]) erstellt wurde, genannten Veröffentlichungen, im „Report on Carcinogens, fourteenth edition“ des U.S. Department of Health and Human Services, in „Scientific opinion on lead in food“ der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) sowie in den in der Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 der Kommission ([2]) genannten Veröffentlichungen. Im vorliegenden Fall ist das Produkt bleihaltig und soll eingenommen werden.

(21) Danach ist festzuhalten, dass die Bevölkerung Blei auf zahlreichen Wegen (Luft, Wasser, Nahrungsmittel) ausgesetzt ist, sodass jede weitere Exposition wie durch die Nutzung des Produkts das Risiko im Zusammenhang mit Bleiexposition verstärkt.

(22) Im Übrigen beziehen sich die französischen Behörden auf die „Guideline for elemental impurities — Q3D“ (im Folgenden „Leitlinie ICH Q3D“), die vom International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) erstellt, von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Dezember 2014 übernommen und von ihr ab Juni 2016 auf neue Arzneimittel-Zulassungsanträge für und ab Dezember 2017 auf bestehende Zulassungen von Arzneimitteln angewendet wurde. Diese Leitlinie betrifft elementare Verunreinigungen in Medikamenten, d. h. Elemente, die dem Patienten keinen therapeutischen Nutzen bringen, sodass ihr Gehalt innerhalb von tolerierbaren Grenzen bleiben muss. Sie stellt eine zulässige tägliche Exposition für Elemente auf, die toxikologisch bedenklich sind. Für Blei ist der Leitlinie zu entnehmen, dass die Exposition gegenüber diesem Element neurologische Auswirkungen sowie Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, das Immunsystem, das Herz-Kreislauf-System und die Nieren haben kann; sie gibt eine zulässige tägliche Exposition von 5 µg pro Tag — unabhängig von der Art der Verabreichung — an.

(23) Die Analysen, auf die die französischen Behörden Bezug nehmen, geben einen Bleigehalt im Produkt von 16 bis 22,9 µg/g an. Eine Behandlung mit sechs Kapseln zu je 335 mg pro Tag (anders ausgedrückt von 2 g pro Tag), wie in der Gebrauchsanweisung des Produkts vorgesehen, entspricht einer eingenommenen Bleimenge von 32 bis 46 µg pro Tag, was den Referenzgrenzwert von 5 µg pro Tag um ein Mehrfaches übersteigt.

(24) Zur Berufung auf die Leitlinie ICH Q3D ist anzumerken, dass diese Leitlinie, auch wenn sie formal auf Arzneimittel anwendbar ist, den Gehalt von Elementen (einschließlich Blei) betrifft, die keinen therapeutischen Nutzen bieten (Verunreinigungen mit solchen Elementen) und bei Produkten, die unter anderem oral verabreicht werden, toxikologisch bedenklich sind. Sie kann daher als sachdienlich betrachtet werden, um das Risiko in Zusammenhang mit der Nutzung eines Medizinprodukts einzuschätzen, das Blei als Verunreinigung enthält und oral verabreicht wird.

([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]) Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 der Kommission vom 19. Dezember 2006 zur Festsetzung der Höchstgehalte für bestimmte Kontaminanten in Lebensmitteln (ABl. L 364 vom 20.12.2006, S. 5).

(25) Schließlich ist festzuhalten, dass der Hersteller den Bleigehalt im Produkt nicht bestreitet. Darüber hinaus bestreitet der Hersteller eine Abgabe von Blei durch das Produkt nicht, betrachtet diese Freisetzung allerdings als gering. Des Weiteren gibt der Hersteller an, dass die Risiken, die in den von den französischen Behörden angeführten Berichten hervorgehoben werden — und zwar kardiovaskuläre, neurologische und nierenschädigende Auswirkungen von Blei beim Menschen — anhand der Angaben der Gebrauchsanweisung des Produkts berücksichtigt wurden, sodass die grundlegende Anforderung des Anhangs I Nummer 1 der Richtlinie eingehalten wird; er erkennt damit an, dass die Nutzung des Produkts Risiken birgt, betrachtet deren Niveau aber als akzeptabel. Darüber hinaus wird in einem vom Hersteller angeführten Bericht des Labors NAMSA anerkannt, dass in Zusammenhang mit Blei in dem Produkt ein Risiko existiert, dieses aber als geringfügig eingestuft.

(26) Daraus ergibt sich, dass die Nutzung des Produkts ein Risiko für die Gesundheit oder die Sicherheit von Patienten birgt und dass es dem Hersteller obliegt, dieses Risiko in Anbetracht des durch das Produkt erzielten Nutzens in vertretbaren Grenzen zu halten.

(27) Was den Nutzen anbelangt, so ist das Produkt der Gebrauchsanweisung zufolge für die „Vorbeugung von Verdauungsstörungen, Verringerung von Unwohlsein bei der Verdauung, Wiederherstellung des Verdauungswohlgefühls und Verringerung des Taillenumfangs“ bestimmt. Es sei darauf hingewiesen, dass ein Medizinprodukt gemäß Artikel 1 Absatz 2 der Richtlinie einen medizinischen Zweck voraussetzt. Im vorliegenden Fall erscheint, dass von den vier Ansprüchen der Gebrauchsanweisung nur der Punkt, der sich auf die „Vorbeugung von Verdauungsstörungen“ bezieht, eventuell als medizinisch betrachtet werden kann. Ohne weitere Angaben in der Gebrauchsanweisung oder der technischen Dokumentation und angesichts der anderen Ansprüche und der werblichen Verkaufsförderung für dieses Produkt, die auf den Erhalt eines „flachen Bauchs“ ausgerichtet sind, scheint es legitim anzunehmen, dass die besagten Verdauungsstörungen banaler Natur sind. Insgesamt erweist sich der medizinische Nutzen des Produkts als gering.

(28) Unter Berücksichtigung dieser Einzelheiten konnten die französischen Behörden zu dem Schluss kommen, dass das Produkt die grundlegenden Anforderungen der Richtlinie hinsichtlich der Verhältnismäßigkeit zwischen Risiken und Nutzen nicht erfüllt.

(29) Diese Schlussfolgerung findet ihre Bestätigung in der Nichteinhaltung der grundlegenden Anforderung bezüglich der klinischen Bewertung. Anhang I Abschnitt 6a der Richtlinie 93/42/EWG lautet: „Der Nachweis der Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen muss eine klinische Bewertung gemäß Anhang X umfassen.“ In Anhang X (Klinische Bewertung) Abschnitt 1.1 der Richtlinie wird insbesondere ausgeführt: „Der Nachweis, dass die in Anhang I Abschnitte 1 und 3 genannten merkmal- und leistungsrelevanten Anforderungen von dem Produkt bei normalen Einsatzbedingungen erfüllt werden, sowie die Beurteilung von unerwünschten Nebenwirkungen und der Annehmbarkeit des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses, auf das in Anhang I Abschnitt 6 Bezug genommen wird, müssen generell auf der Grundlage klinischer Daten erfolgen.“

(30) Im vorliegenden Fall dient das Produkt, wie oben angegeben, was den Nutzen anbelangt der „Vorbeugung von Verdauungsstörungen, Verringerung von Unwohlsein bei der Verdauung, Wiederherstellung des Verdauungswohlgefühls und Verringerung des Taillenumfangs“. Gemäß den Schlussfolgerungen des vom Labor NAMSA auf Ersuchen des Herstellers ([1]) erstellten klinischen Bewertungsberichts zur Gesamtheit der bereitstehenden Daten wurden drei klinische Ansprüche untersucht („verringert das Unwohlsein bei der Verdauung, unterstützt die Verringerung des Taillenumfangs, ermöglicht eine schnelle Verbesserung des Verdauungswohlgefühls“) und kann nur bei den beiden Ansprüchen in Zusammenhang mit der Verringerung des Unwohlsein bei der Verdauung und der Verringerung des Taillenumfangs davon ausgegangen werden, dass sie durch klinische Daten untermauert sind. Der vierte Anspruch in Zusammenhang mit der Vorbeugung von Verdauungsstörungen findet in den Schlussfolgerungen dieses klinischen Bewertungsberichts keine Erwähnung. Somit hat der Hersteller keine klinischen Daten bereitgestellt, die die Existenz aller beanspruchten positiven Auswirkungen, insbesondere einer günstigen Auswirkung hinsichtlich der Prävention von Verdauungsstörungen, stützen. Daraus folgt, dass die Bewertung der klinischen Daten die Einhaltung des Produkts der grundlegenden Anforderung im Hinblick auf das Nutzen-/Risiko-Verhältnis nicht bestätigt.

(31) Unter Berücksichtigung dieser Einzelheiten konnte der Schluss gezogen werden, dass das Produkt die grundlegende Anforderung im Hinblick auf die klinische Bewertung in Zusammenhang mit der grundlegenden Anforderung im Hinblick auf das Nutzen-/Risiko-Verhältnis nicht einhält.

2.1.2. *Grundlegende Anforderungen in Bezug auf die Risikominimierung*

(32) Anhang I Abschnitt 7.2 der Richtlinie 93/42/EWG lautet: „Die Produkte müssen so ausgelegt, hergestellt und verpackt sein, dass die Risiken für das Transport-, Lager- und Bedienpersonal sowie die Patienten durch Schadstoffe und Rückstände bei bestimmungsgemäßer Anwendung so weit wie möglich verringert werden. Dabei ist den exponierten Geweben sowie der Dauer und Häufigkeit der Exposition besondere Aufmerksamkeit zu widmen.“ Anhang I Abschnitt 7.5 der Richtlinie lautet: „Die Produkte müssen so ausgelegt und hergestellt sein, dass die Risiken durch Stoffe, die dem Produkt entweichen, so weit wie möglich verringert werden. Besondere Aufmerksamkeit ist Stoffen zu widmen, die krebserregend, erbgutverändernd oder fortpflanzungsgefährdend

([1]) Dieser Bericht trägt den Titel „Project 164726 — Clinical evaluation report — Ventre plat devices — Version: V2 final May 24, 2016“.

entsprechend Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG des Rates vom 27. Juni 1967 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe sind …“ Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG des Rates ([1]) wurde zu Anhang VI Teil 3 der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates ([2]).

(33) Aus den obigen Ausführungen ergibt sich, dass die Nutzung des Produkts ein Risiko für die Gesundheit oder Sicherheit von Patienten birgt (Erwägungsgründe 20-26), das der Hersteller auf ein Minimum zu reduzieren hat. Darüber hinaus wird Blei in Anhang VI Teil 3 der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 als fortpflanzungsgefährdender Stoff eingestuft, auch von der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) ([3]) wird der Stoff als „besonders besorgniserregender Stoff“ betrachtet; dies rechtfertigt, dass ihm eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird.

(34) Die oben genannten grundlegenden Anforderungen können für den Hersteller eines Medizinprodukts bedeuten, dass er Ausgangsstoffchargen auszuwählen hat, die das geringste Risiko in Bezug auf die giftigen Substanzen, die sie enthalten, mit sich bringen, d. h. die Konzentration einer schädlichen Substanz in den Ausgangsstoffchargen zu überprüfen und die Chargen auszuwählen, die eine mit dem Stand der Technik vereinbare Konzentration zeigen. In diesem Falle enthält der Ausgangsstoff, der zur Zusammensetzung des Produkts gehört, nämlich Tonerde, schädliche Substanzen, insbesondere Blei in Konzentrationen, die variieren können, da es sich um einen Ausgangsstoff natürlicher Herkunft handelt. Die französischen Behörden haben ebenso wie die belgischen Behörden starke Schwankungen des Bleigehalts der verschiedenen Produktionschargen der Kapseln des Produkts herausgestellt. Der Hersteller hatte die Möglichkeit, den Bleigehalt der verschiedenen Tonerdechargen vor der Herstellung zu überprüfen und ausschließlich die Chargen auszuwählen, deren geringer Bleigehalt garantiert hätte, dass die mit diesem Rohstoff hergestellten Kapseln eine Konzentration unterhalb des in der Leitlinie ICH Q3D festgelegten Grenzwerts aufgewiesen hätten. Gemäß dem Vertrag zwischen dem Hersteller und seinem Lieferanten wurden Rohstoffchargen auf ihre Bleikonzentration getestet und der Hersteller akzeptierte Chargen, deren Bleikonzentration 15 ppm nicht überstieg. Der Wert von 15 ppm entspricht 15 µg/g. Angesichts der Tatsache, dass eine tägliche Dosis von sechs Kapseln 2 g entspricht, konnte die von den Patienten aufgenommene Bleimenge 30 µg pro Tag erreichen, also deutlich mehr als der Grenzwert von 5 µg pro Tag. Der Hersteller hat somit das mit dem Bleigehalt im Produkt verbundene Risiko nicht so weit wie möglich reduziert, indem er Rohstoffchargen auswählte, die es ermöglicht hätten, ein Produkt herzustellen, das einen unter dem von der Leitlinie ICH Q3D festgelegten Grenzwert enthielt.

(35) Die oben genannten grundlegenden Anforderungen können den Hersteller eines Produkts auch dazu bewegen, zwischen verschiedenen Ausgangsstoffen denjenigen auszuwählen, der die geringsten Risiken in Bezug auf die darin enthaltenen giftigen Substanzen birgt. Abschnitt 7.1 in Anhang I der Richtlinie lautet: „Dabei ist besonders auf folgende Punkte zu achten: Auswahl der eingesetzten Werkstoffe, insbesondere hinsichtlich der Toxizität …“. Im vorliegenden Fall weisen andere Ausgangsstoffe — wie zum Beispiel Aktivkohle, Simeticon oder Dimeticon — ähnliche Eigenschaften wie Tonerde auf und könnten den vom Hersteller für sein Produkt beanspruchten medizinischen Zweck erfüllen, und zwar „die Vorbeugung von Verdauungsbeschwerden“. Diese anderen Rohstoffe gelten nicht als bleihaltig und dürften daher nicht die Risiken nach sich ziehen, die das betreffende Produkt birgt. Allerdings hat der Hersteller keinen alternativen Ausgangsstoff gesucht, der keine Kontamination durch toxische Substanzen aufweist (siehe seine E-Mail vom 30. März 2018). Er hat somit nicht das mit dem Bleigehalt im Produkt verbundene Risiko durch diese Möglichkeit so weit wie möglich reduziert.

(36) Unter Berücksichtigung dieser Einzelheiten konnten die französischen Behörden zu dem Schluss kommen, dass das Produkt die grundlegenden Anforderungen der Richtlinie hinsichtlich der Minimierung von Risiken nicht erfüllt.

2.1.3. *Einwände des Herstellers in Bezug auf die Nichteinhaltung der grundlegenden Anforderungen*

(37) Der Hersteller stellt die Anwendung der Leitlinie ICH Q3D infrage. Er macht insbesondere geltend, dass die Leitlinie aus sachlichen Gründen — sie gilt für Arzneimittel — und aus zeitlichen Gründen — sie gilt für neue Arzneimittel-Zulassungsanträge ab Juni 2016 und für bestehende Zulassungen für Arzneimittel ab Dezember 2017 — nicht anwendbar ist, und dass ihr Anwendung den Prinzipien der Legalität und der Rechtssicherheit widerspricht.

(38) Allerdings ist die Berufung auf die Leitlinien ICH Q3D im Rahmen des Artikels 8 Absatz 1 der Richtlinie zu sehen, der einem Mitgliedstaat vorschreibt, gewisse vorläufige Maßnahmen zu treffen, wenn er feststellt, dass ein Medizinprodukt ein Risiko für die Sicherheit und/oder die Gesundheit birgt, und der die Bestandteile nicht einschränkt, auf die sich ein Mitgliedstaat stützen kann, um die Existenz dieses Risikos nachzuweisen. Im Übrigen erweist sich die Leitlinie, die formal auf Arzneimittel anwendbar ist, aus den oben erwähnten Gründen (Erwägungsgrund 24) als relevant, um das mit dem Vorhandensein von Blei in einem Medizinprodukt verbundene Risiko festzustellen, welches mit einem Arzneimittel vergleichbar ist. Daraus ist zu folgern, dass die Bezugnahme auf die Leitlinie sowohl juristisch begründet als auch vorhersehbar erscheint.

([1]) ABl. 196 vom 16.8.1967, S. 1.
([2]) Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen (ABl. L 353 vom 31.12.2008, S. 1).
([3]) https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.028.273

(39) Der Hersteller stellt die zur Bewertung des Risikos verwendete Methode infrage. Er macht insbesondere geltend, dass diese Methode, die sich auf die im Produkt enthaltene Bleimenge stützt, zur Bewertung der Einhaltung der grundlegenden Anforderungen nicht relevant ist, die sich auf Substanzen beziehen, die von einem Produkt abgegeben werden, und dass sie für ein Produkt auf Tonerdebasis nicht angemessen ist, das seine Elemente nicht freisetzt.

(40) Da es keine *In-vivo*-Studie gibt, die es ermöglichen würde, die tatsächlich aus dem Produkt herausgelöste Bleimenge zu abzuschätzen, erlaubt es allerdings die Methode, die sich auf die Menge der im Produkt enthaltenen toxischen Substanzen stützt, unter den vorliegenden Umständen, die Menge festzulegen, die im Organismus herausgelöst werden kann und damit das Risiko der vom Produkt abgegebenen Substanzen zu bewerten. Es ist auch darauf hinzuweisen, dass einerseits die Existenz einer gewissen Bleiabgabe durch das Produkt nicht bestritten wird (sie ergibt sich insbesondere aus Tests, die der Hersteller selbst durchgeführt hat) und dass andererseits, auch wenn die Bedeutung dieser Abgabe vom Hersteller als gering erachtet wird, die Methode, die von ihm eingesetzt wurde, um zu dieser Schlussfolgerung zu gelangen, anfechtbar ist (siehe Erwägungsgründe 47 ff.).

(41) Der Hersteller macht geltend, dass selbst bei Heranziehung der Leitlinie ICH Q3D die abgegebene Bleimenge (die er in seinem Schreiben vom 30. November 2016 mit 3,126 µg pro Tag beziffert und die im Bericht des Labors NAMSA vom Februar 2017 auf 3,96 µg pro Tag geschätzt wird) unter dem in der Leitlinie ICH Q3D aufgeführten Grenzwert (von 5 µg pro Tag) liegt.

(42) Allerdings ist die Methode, die vom Hersteller zur Festlegung der vom Produkt abgegebenen Bleimenge angewandt wird, anfechtbar (siehe Erwägungsgründe 47 ff.) und lässt daher nicht die Behauptung zu, dass die mithilfe dieser Methode festgelegte Menge derart niedrig sei, dass sie unter Berücksichtigung der Leitlinie ICH Q3D und anderer Bezugsdokumente keinerlei Risiko berge.

(43) Der Hersteller macht geltend, dass die von den französischen Behörden hervorgehobenen (kardiovaskuläre, neurologische und nierenschädigende) Risiken über Angaben berücksichtigt wurden, die in der Gebrauchsanweisung des Produkts aufgeführt werden, sodass das Produkt der grundlegenden Anforderung des Anhangs I Abschnitt 1 der Richtlinie entspricht. Er macht des Weiteren geltend, dass eine übermäßige Bleiexposition durch Maßnahmen des Herstellers, wie Angaben in der Gebrauchsanweisung, vermieden werden kann, sodass eine behördliche Maßnahme, die unter anderem das Inverkehrbringen untersagt und den Rückruf des Produkts vom Markt vorschreibt, dem Grundsatz der Verhältnismäßigkeit widerspricht.

(44) Allerdings lassen die Angaben, die der Hersteller der Gebrauchsanweisung hinzugefügt hat und die den Einsatz des Produkts bei manchen Patienten (Kinder, Schwangere und Nierenkranke) einschränken, keine Aufhebung eines die Gesamtbevölkerung betreffenden Bleivergiftungsrisikos zu. Eine *In-vivo*-Studie, durch die nachgewiesen würde, dass die tatsächlich aus dem Produkt herausgelöste Bleimenge unter dem Grenzwert der Leitlinie liegt, würde dazu beitragen, das Risiko einer zu großen Bleiexposition auszuschließen.

(45) In Artikel 8 Absatz 1 der Richtlinie 93/42/EWG wird dem Grundsatz der Verhältnismäßigkeit dadurch Rechnung getragen, dass bei Feststellung eines Risikos für die Gesundheit und/oder die Sicherheit von Personen das Ergreifen von geeigneten vorläufigen Maßnahmen vorgeschrieben wird, um diese Produkte vom Markt zurückzuziehen oder ihr Inverkehrbringen zu verbieten oder einzuschränken. Im vorliegenden Falle folgt daraus, dass, sofern die französischen Behörden ein solches Risiko ermitteln, eine Maßnahme, die darin besteht, eine Aussetzung des Inverkehrbringens des Produkts und den Rückruf des Produkts bei den Vertriebspartnern bis hin zu einer Erfüllung der Verwaltungsvorschriften aufzuerlegen, dem Artikel 8 Absatz 1 der Richtlinie und dem Grundsatz der Verhältnismäßigkeit gleichermaßen entspricht.

(46) Angesichts dessen sind die vom Hersteller vorgebrachten Einwände nicht dazu angetan, die von den französischen Behörden getroffene Feststellung einer Nichteinhaltung bestimmter grundlegender Anforderungen der Richtlinie infrage zu stellen.

2.2. **Unzureichende Erfüllung der Normen**

(47) Aus Artikel 8 Absatz 1 der Richtlinie 93/42/EWG ergibt sich, dass das Risiko, aufgrund dessen den Mitgliedstaaten Maßnahmen vorgeschrieben werden, insbesondere auf eine unzureichende Erfüllung der Normen gemäß Artikel 5 der Richtlinie zurückzuführen sein kann, deren Anwendung vorausgesetzt wird.

(48) Der Hersteller macht geltend, dass das Produkt bewertet und als mit manchen harmonisierten Normen zur biologischen Bewertung von Medizinprodukten konform befunden wurde (insbesondere den Normen EN ISO 10993-1 2009/AC: 2010, EN ISO 10993-12 2012, EN ISO 10993-17 2009 und EN ISO 10993-18 2009), die bestimmten grundlegenden Anforderungen der Richtlinie entsprechen und deren Referenz im *Amtsblatt der Europäischen Union* veröffentlicht wurde, sodass davon ausgegangen werden kann, dass das Produkt den grundlegenden Anforderungen entspricht.

(49) Diese Normen zur biologischen Bewertung von Medizinprodukten sehen insbesondere vor, dass die eingesetzte Methode die tatsächlichen Einsatzbedingungen des Medizinprodukts reproduziert und dass es notwendig sein kann, andere als die in den Normen beschriebenen Prüfungen durchzuführen, wie aus den nachstehendaufgeführten Bestimmungen hervorgeht.

— Norm EN ISO 10993-1 2010: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Beurteilung und Prüfung im Rahmen eines Risikomanagementverfahrens

In der Einleitung der Norm heißt es insbesondere: „Dieser Ansatz kombiniert die Überprüfung und Bewertung vorhandener Daten aus sämtlichen Quellen mit, falls notwendig, der Auswahl und Anwendung von zusätzlichen Prüfungen, wodurch eine vollständige Beurteilung ermöglicht wird, die hinsichtlich der biologischen Reaktionen auf jedes Medizinprodukt betreffs seiner Gebrauchssicherheit erfolgen muss“, ferner „Biologische Prüfungen beruhen unter anderem auf *In-vitro-* und *Ex-vivo*-Prüfverfahren sowie auf Tiermodellen“ und „Dieser Teil der ISO 10993 ist nicht dafür vorgesehen, eine starre Vorgabe von Prüfverfahren, schließlich von Bestanden/Nicht-Bestanden-Kriterien, bereitzustellen“. Die Norm ist „unter Berücksichtigung aller Faktoren, die für das Medizinprodukt relevant sind, seines bestimmungsgemäßen Gebrauchs und des aktuellen Kenntnisstandes über das Medizinprodukt aus der wissenschaftlichen Literatur und bisheriger klinischer Erfahrung“ zu verwenden.

Absatz 4.4 der Norm lautet: „Bei der Auswahl von Prüfungen und Daten, die zur biologischen Beurteilung erforderlich sind, und deren Interpretation, muss die chemische Zusammensetzung der Materialien ebenso berücksichtigt werden wie die Bedingungen, die Art, der Grad, die Häufigkeit und die Dauer des Kontaktes des Medizinproduktes oder von dessen Bestandteilen mit dem Körper; welche die Einteilung von Produkten ermöglicht und die Auswahl von geeigneten Prüfverfahren erleichtert … Die bei der biologischen Beurteilung notwendige Strenge wird grundsätzlich durch die Art, den Grad, die Dauer und die Häufigkeit der Exposition und die für das Material festgestellten Gefährdungen bestimmt.“

In Absatz 6.1 der Norm heißt es: „Die Ergebnisse der Risikobeurteilung können zu der Schlussfolgerung führen, dass eine zusätzliche Materialcharakterisierung notwendig ist, zum Beispiel, wenn die Sicherheitsspanne nicht angemessen berücksichtigt wird, falls die gesamte Menge einer bestimmten Chemikalie herausgelöst wurde. In derartigen Fällen kann eine geeignete Extraktionsprüfung, die die klinische Exposition simuliert, durchgeführt werden, um den Grad der klinischen Exposition durch den chemischen Bestandteil abzuschätzen.“

In Absatz 6.2.2 der Norm zur Beschreibung der Prüfungen wird insbesondere ausgeführt: „Für die Prüfung ist es unerlässlich, dass jedes Produkt für sich betrachtet wird. Zusätzliche Prüfungen, die nicht in der Tabelle [des Anhangs A] angegeben sind, können notwendig sein“ (Absatz 6.2.2.1), ferner „Zur Beurteilung des biologischen Abbaus eines Materials sind möglicherweise *In-vivo*-Prüfungen erforderlich.“ (Absatz 6.2.2.13), „Toxikokinetische Untersuchungen müssen in Betracht gezogen [werden], wenn … wesentliche Mengen potentiell toxischer oder reaktiver Abbauprodukte und herauslösbarer Substanzen wahrscheinlich oder bekannterweise während der klinischen Anwendung aus dem Medizinprodukt in den Organismus freigesetzt werden“ (6.2.2.14).

Der Anhang A (informativ) der Norm, der eine Tabelle mit den für die Art und Dauer des Kontaktes mit dem menschlichen Körper zu Rate zu ziehenden Prüfungen zur biologischen Beurteilung enthält, deckt die einzunehmenden Medizinprodukte nicht ausdrücklich ab. Hier wird erläutert: „Tabelle A.1 ist ein Rahmen für die Entwicklung eines Bewertungsprogramms und keine Checkliste“ und „Zusätzlich zu dem in Tabelle A.1 dargelegten Rahmen sollte noch Folgendes [und zwar die durchzuführenden Prüfungen] berücksichtigt werden, basierend auf einer Risikobeurteilung (…)“.

— Norm EN ISO 10993-12 2012: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Probenvorbereitung und Referenzmaterialien

Unter Absatz 10.3.2 der Norm zu Extraktionsbedingungen und -methoden heißt es: „Die Extraktion ist mit geeigneten Extraktionsmedien und unter geeigneten Zeit/Temperatur-Bedingungen durchzuführen, um nach Möglichkeit eine intensivierte Einwirkung zu simulieren. Eine vollständige Auflösung kann zweckmäßig sein.“

In Anhang C (informativ) der Norm über die Grundsätze zur Extraktion von Prüfmustern gibt unter Abschnitt C.1 heißt es insbesondere: „Die Extraktionsbedingungen und Anwendung des Extrakts im Prüfsystem sollten deshalb idealerweise nicht nur die tatsächlichen Anwendungsbedingungen der Medizinprodukte, sondern auch den Zweck und Vorhersagbarkeit der Prüfungen widerspiegeln.“, „Biologische Prüfungen werden durchgeführt, um Gefährdungen und schätzbare Risiken unter intensivierten und/oder tatsächlichen Anwendungsbedingungen zu identifizieren (…), die intensivierte und erschöpfende Extraktion ist für die Gefährdungsidentifizierung angebracht.“

— Norm EN ISO 10993-18 2009: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Chemische Charakterisierung von Werkstoffen

Unter Absatz 5 der Norm heißt es insbesondere: „Es ist jedoch erforderlich, Informationen zu gewinnen, die das Ausmaß zeigen, in dem die Bestandteile unter den tatsächlichen Anwendungsbedingungen des Endprodukts verfügbar sind, um das durch sie entstehende Risiko abschätzen zu können.“

(50) Im vorliegenden Fall zeigt sich, dass der Hersteller eine Prüfmethode verwendet hat, die die tatsächlichen Einsatzbedingungen des Produkts nicht abbildet. Insbesondere ist die verwendete Methode zur Erfassung der herausgelösten Bleimenge, bei der nur 12 ml Wasser als Extraktionsvolumen und ausschließlich angesäuertes Wasser ohne Nahrungsbolus und ohne entsprechendes (dynamisches) Umfeld verwendet wurde, nicht repräsentativ für die tatsächlichen Einsatzbedingungen des Produkts, und zwar die orale Aufnahme mit größerer Flüssigkeitsmenge, das Vorliegen eines Nahrungsbolus und der Weg des gesamten Komplexes durch den Verdauungstrakt. Darüber hinaus zeigt sich, dass der Hersteller keine andere Prüfmethode, insbesondere Prüfungen am Menschen (*in vivo*), hinzugezogen hat, die eine Festlegung des Bleigehalts ermöglichen, der tatsächlich im Blutkreislauf zu finden ist. Daraus folgt, dass der Hersteller nicht ermittelt hat, dass die herausgelöste Bleimenge gering und/oder unter dem Referenzgrenzwert der Leitlinie ICH Q3D liegt.

(51) Angesichts dieser Informationen konnte der Schluss gezogen werden, dass eine unzulängliche Anwendung der Normen gemäß Artikel 5 der Richtlinie, deren Anwendung behauptet wird, vorliegt, sodass das mit dem Vorhandensein von Blei im Produkt verbundene Risiko nicht beseitigt wurde.

2.3. **Schlussfolgerung**

(52) Auf Grundlage der Informationen, die dem von den französischen Behörden notifizierten Beschluss zu entnehmen waren, der mit den beteiligten Parteien durchgeführten Anhörungen und unter Berücksichtigung sämtlicher vorstehenden Erwägungen konnten die französischen Behörden zu der Schlussfolgerung gelangen, dass das Produkt die Gesundheit und/oder Sicherheit von Personen beeinträchtigen könnte, und infolgedessen eine vorläufige Maßnahme treffen, damit das Produkt nicht mehr in Verkehr gebracht und auf der Ebene der Vertriebspartner vom Markt zurückgezogen wird —

HAT FOLGENDEN BESCHLUSS ERLASSEN:

Artikel 1

Die von den französischen Behörden am 16. August 2016 bezüglich der Medizinprodukte Terrafor und Defiligne ergriffene Maßnahme, die das Inverkehrbringen aussetzt und den Rückruf dieser Produkte vom Markt betrifft, ist gerechtfertigt.

Artikel 2

Dieser Beschluss ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Brüssel, den 25. Oktober 2018

Für die Kommission
Elżbieta BIEŃKOWSKA
Mitglied der Kommission