KOMISSION PÄÄTÖS (EU) 2018/1617,

annettu 25 päivänä lokakuuta 2018,

Ranskan, neuvoston direktiivin 93/42/ETY mukaisesti toteuttamasta, lääkinnällisiä laitteita Terrafor ja Defiligne koskevasta toimenpiteestä

(tiedoksiannettu numerolla C(2018) 6943)

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon lääkinnällisistä laitteista 14 päivänä kesäkuuta 1993 annetun neuvoston direktiivin 93/42/ETY ([1]) ja erityisesti sen 8 artiklan 2 kohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

1. MENETTELY

(1) Ranskan viranomaiset antoivat 16 päivänä elokuuta 2016 päätöksen, joka perustui niihin kansallisiin säännöksiin, joilla direktiivi 93/42/ETY, jäljempänä 'direktiivi 93/42/ETY' tai 'direktiivi', on saatettu osaksi kansallista lainsäädäntöä. Päätös koskee kahta lääkinnällistä laitetta, joilla on sama koostumus, sama antoreitti ja samat tarkoitukset ja joita myydään nimellä "Terrafor" tai "Defiline", jäljempänä 'laite', ja joita valmistaa Laboratoire Claytone-Terrafor, jäljempänä 'valmistaja'.

(2) Kyseinen laite on suun kautta nautittavien kapseleiden muodossa, ja käyttöohjeen mukaan se ehkäisee ruuansulatushäiriöitä, vähentää ruuansulatusvaivoja, palauttaa hyvän ruuansulatuksen ja pienentää vatsan ympärysmittaa. Laitteen valmistuksessa käytetty aine on kivennäisainekompleksi octalite, joka on peräisin luonnosta (savi).

(3) Ranskan viranomaisten päätöksessä todetaan, että ottaen huomioon direktiivin olennaiset vaatimukset ja se, että laitteessa esiintyy lyijyä, laite voi aiheuttaa riskin käyttäjien terveydelle. Sen vuoksi päätöksessä säädetään, että lääkinnällisten laitteiden Terrafor ja Defiligne valmistus, markkinoille saattaminen, jakelu, vienti ja käyttö keskeytetään, kunnes kyseiset tuotteet saatetaan niihin sovellettavien lakien ja asetusten mukaisiksi. Päätöksessä säädetään myös, että Laboratoire Claytone-Terraforin on otettava lääkinnälliset laitteet Terrafor ja Defiligne takaisin kaikilta jakelijoilta, jotka niitä jakelevat.

(4) Ranskan viranomaiset ilmoittivat komissiolle 4 päivänä lokakuuta 2016 päivätyllä kirjeellä 16 päivänä elokuuta 2016 tekemästään päätöksestä direktiivin 93/42/ETY mukaisesti.

(5) Komission yksiköt pyysivät direktiivin 93/42/ETY 8 artiklan 2 kohdassa tarkoitettujen kuulemisten yhteydessä 26 päivänä lokakuuta 2016 lähetetyllä sähköpostiviestillä valmistajaa ilmaisemaan kantansa Ranskan viranomaisten päätökseen.

(6) Valmistaja toimitti komission yksiköille 30 päivänä marraskuuta 2016 päivätyllä kirjeellä muistion, jossa perustellaan, minkä vuoksi valmistaja vastustaa Ranskan viranomaisten päätöstä.

(7) Valmistajan pyynnöstä valmistaja ja komission yksiköt pitivät 19 päivänä joulukuuta 2016 yhteisen kokouksen.

(8) Valmistaja ja komission yksiköt lähettivät vuoden 2017 aikana useita sähköpostiviestejä toisilleen. Komission yksiköt kehottivat valmistajaa useita kertoja ottamaan yhteyttä Ranskan viranomaisiin sen selvittämiseksi, mitä viranomaisten päätöksen kumoaminen edellyttää.

(9) Valmistaja toimitti komissiolle 20 päivänä maaliskuuta 2017 sähköpostitse NAMSA-laboratorion laatiman raportin ([2]), joka valmistajan mukaan osoittaa laitteen vaarattomuuden. Komission yksiköt kehottivat valmistajaa useita kertoja toimittamaan kyseisen asiakirjan Ranskan viranomaisille, minkä valmistaja tekikin useita kuukausia myöhemmin elokuussa 2017. Komission yksiköt kävivät samanaikaisesti sähköpostitse kirjeenvaihtoa Ranskan viranomaisten kanssa saadakseen asiasta lisätietoja.

([1]) EYVL L 169, 12.7.1993, s. 1.
([2]) Raportin otsikkona on "Addendum to risk assessment N°.164726 from 17 February 2017".

(10) Valmistaja teki heinäkuussa 2017 Euroopan oikeusasiamiehelle kantelun komission päätöksen viivästymisestä. Oikeusasiamies päätti 5 päivänä huhtikuuta 2018 lopettaa asian käsittelyn todeten, ettei komissio ollut hallinnoinut huonosti asian käsittelyä.

(11) Belgian viranomaiset ilmoittivat komissiolle sähköpostitse 20 päivänä marraskuuta 2017 28 päivänä lokakuuta 2016 antamastaan päätöksestä kieltää lääkinnällisen laitteen Terraforin markkinoille saattaminen, käyttöönotto, jakelu ja maahantuonti ja määrätä, että laite on poistettava markkinoilta.

(12) Helmikuun 7 päivänä 2018 pidettiin valmistajan pyynnöstä kokous, johon osallistuivat valmistaja, Ranskan viranomaiset, Belgian viranomaiset, laboratorio NAMSA ja komission yksiköt.

(13) Komission yksiköt esittivät maaliskuussa 2018 kirjallisia lisäkysymyksiä valmistajalle, sen ilmoitetulle laitokselle (TÜV Rheinland LGA Products GMBH) sekä Belgian ja Ranskan viranomaisille, jotka vastasivat kysymyksiin maalis- ja huhtikuussa 2018.

2. **TOIMENPITEEN AIHEELLISUUDEN TARKASTELU**

(14) Direktiivissä 93/42/ETY otetaan käyttöön järjestelmä, jossa lääkinnällisten laitteiden on täytettävä niihin sovellettavat, direktiivin liitteessä I esitetyt olennaiset vaatimukset (3 artiklan 1 kohta). Osoittaakseen näiden olennaisten vaatimusten täyttymisen valmistajan on noudatettava yhtä direktiivissä säädetyistä vaatimustenmukaisuuden arviointimenettelyistä, minkä perusteella laitteet voidaan varustaa CE-merkinnällä (11 artikla ja 17 artiklan 1 kohta). Laitteet, joissa oleva CE-merkintä osoittaa niille suoritetun vaatimustenmukaisuuden arvioinnin, saavat liikkua vapaasti unionissa (4 artiklan 1 kohta).

(15) Direktiivin 93/42/ETY 8 artiklassa (suojalauseke) säädetään kuitenkin, että ”jos jäsenvaltio toteaa, että […] asianmukaisesti asennetut, ylläpidetyt ja käyttötarkoituksensa mukaisesti käytetyt laitteet saattavat vaarantaa potilaiden, käyttäjien tai mahdollisesti muiden henkilöiden terveyden ja/tai turvallisuuden, sen on toteutettava kaikki tarpeelliset väliaikaiset toimenpiteet näiden laitteiden vetämiseksi markkinoilta, niiden markkinoille saattamisen tai käyttöönoton kieltämiseksi tai rajoittamiseksi. Jäsenvaltion on ilmoitettava näistä toimenpiteistä komissiolle viipymättä, [ja] selvitettävä päätöksensä syyt […]” (8 artiklan 1 kohta). Komission on sen jälkeen määritettävä, ovatko toimenpiteet perusteltuja vai eivät (8 artiklan 2 kohta). Jäsenvaltioiden tehtävänä on arvioida, voiko tuote vaarantaa ihmisten terveyden tai turvallisuuden, ja jos näin on, toteuttaa tarvittavat toimenpiteet. Tämä tehtävä voi vaatia kansallisilta viranomaisilta teknisesti tai tieteellisesti monimutkaisia arviointeja. Komission tehtävänä on valvoa, että toimenpiteet ovat perusteluja, varmistamalla erityisesti sellaisten oikeudellisten ja tosiasioihin perustuvien syiden aiheellisuuden, joiden vuoksi toimenpiteet on toteutettu. Komissiolla on tässä yhteydessä laaja harkintavalta ([1]).

(16) Tässä tapauksessa Ranskan viranomaiset katsovat 4 päivänä lokakuuta 2016 tiedoksi antamassaan päätöksessä ja ilmoituksessa, että kyseiset laitteet voivat aiheuttaa terveysriskin eivätkä täytä olennaisia vaatimuksia. Ihmisten terveyteen ja/tai turvallisuuteen kohdistuvan riskin olemassaolo, jonka erityisenä syynä on direktiivin 93/42/ETY liitteessä I tarkoitettujen olennaisten vaatimusten noudattamatta jättäminen, edellyttää suojalausekemenettelyn aloittamista mainitun direktiivin 8 artiklan 1 kohdan nojalla ([2]). Näin ollen tässä tapauksessa sovelletaan suojalausekemenettelyä, joten komission tehtävänä on määrittää, onko Ranskan viranomaisten toteuttama toimenpide perusteltu vai ei.

(17) Ranskan viranomaisten päätöksessä säädetään laitteen valmistuksen, markkinoille saattamisen, jakelun, viennin ja käytön keskeyttämisestä ja laitteen ottamisesta takaisin jakelijoilta, jotka sitä jakelevat. Koska direktiivissä 93/42/ETY säädetään pääasiassa, että lääkinnälliset laitteet voidaan saattaa markkinoille ja/tai ottaa käyttöön vain, jos ne täyttävät direktiivin (2 artiklan) vaatimukset, ja että jäsenvaltiot eivät direktiivin (4 artiklan) mukaan saa estää sellaisten laitteiden markkinoille saattamista ja käyttöön ottamista, joille on tehty vaatimustenmukaisuuden arviointi sen osoittamiseksi, että ne täyttävät vaatimukset, ja koska direktiivin 8 artiklassa edellytetään, että

([1]) Ks. koneista ja direktiivin 95/16/EY muuttamisesta 17 päivänä toukokuuta 2006 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2006/42/EY (EUVL L 157, 9.6.2006, s. 24) suojalauseketta koskeva unionin yleisen tuomioistuimen tuomio 15.7.2015, CSF v. komissio, T-337/13, ECLI:EU:T:2015:502, 46, 79 ja 80 kohta.

([2]) Ks. unionin tuomioistuimen tuomio 22.4.2015, Klein v. komissio, C-120/14 P, ECLI:EU:C:2015:252, 71 kohta.

asianomainen jäsenvaltio toteuttaa terveys- tai turvallisuusriskin esiintyessä toimenpiteitä ”näiden laitteiden vetämiseksi markkinoilta, niiden markkinoille saattamisen tai käyttöönoton kieltämiseksi tai rajoittamiseksi” ja että komissio tutkii, ovatko tällaiset toimenpiteet perusteltuja, tässä komission päätöksessä tarkastellaan Ranskan viranomaisten toteuttamaa toimenpidettä siltä osin kuin se rajoittaa laitteen markkinoillaoloa.

(18) Ranskan viranomaisten tiedoksi antamasta päätöksestä ja asianomaisten osapuolten kanssa käydyistä neuvotteluista ilmenee, että hyöty-haittasuhteeseen ja riskien vähimmäistämiseen liittyvien direktiivin olennaisten vaatimusten noudattaminen sekä standardien asianmukainen soveltaminen kyseenalaistetaan.

2.1 **Olennaisten vaatimusten noudattamatta jättäminen**

2.1.1 *Hyöty-haittasuhteeseen liittyvät olennaiset vaatimukset*

(19) Direktiivin 93/42/ETY liitteessä I olevassa 1 kohdassa säädetään seuraavaa: ”Laitteet on suunniteltava ja valmistettava siten, että suunnitelluissa olosuhteissa ja suunniteltuihin tarkoituksiin käytettyinä laitteet eivät vaaranna potilaiden terveydentilaa ja turvallisuutta eivätkä käyttäjien tai soveltuvissa tapauksissa muiden henkilöiden turvallisuutta ja terveyttä, edellyttäen, että niiden suunniteltuun käyttöön mahdollisesti liittyvät riskit ovat potilaalle aiheutuvaan etuun nähden hyväksyttäviä ja yhteensopivia terveyden ja turvallisuuden suojelun korkean tason kanssa.” Liitteessä I olevassa 6 kohdassa säädetään seuraavaa: ”Kaikista sivu- tai epätoivotuista vaikutuksista aiheutuvien vaarojen on oltava hyväksyttäviä suunniteltuun suorituskykyyn nähden.”

(20) Riskeistä on ennen kaikkea todettava, että lyijyn nauttimisesta aiheutuva riski on dokumentoitu laajasti erityisesti niissä julkaisuissa, joihin viitataan ihmisten käyttöön tarkoitettujen lääkkeiden rekisteröintiä koskevia vaatimuksia käsittelevän kansainvälisen harmonisointineuvoston (ICH) laatimassa ohjeistossa ”Guideline for elemental impurities – Q3D” ([1]), Yhdysvaltojen terveys- ja sosiaalipalveluministeriön raportissa ”Report on Carcinogens, fourteenth edition”, Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen (EFSA) lausunnossa ”Scientific opinion on lead in food” sekä julkaisuissa, joihin viitataan komission asetuksessa (EY) N:o 1881/2006 ([2]). Tässä tapauksessa laite sisältää lyijyä, ja se on tarkoitettu nautittavaksi.

(21) On myös huomattava, että väestö altistuu lyijylle monia eri teitä (ilman, veden ja ruuan välityksellä), minkä vuoksi lisäaltistuminen, esimerkiksi tarkasteltavana olevan laitteen välityksellä, lisää lyijylle altistumiseen liittyvää riskiä.

(22) Lisäksi Ranskan viranomaiset viittaavat ihmisten käyttöön tarkoitettujen lääkkeiden rekisteröintiä koskevia vaatimuksia käsittelevän kansainvälisen harmonisointineuvoston (ICH) laatimaan ohjeistoon ”Guideline for elemental impurities – Q3D”, jäljempänä ’ICH Q3DQ -ohjeisto’, jonka Euroopan lääkevirasto (EMA) hyväksyi joulukuussa 2014 ja jota se on soveltanut uusiin lääkkeiden myyntilupahakemuksiin kesäkuusta 2016 alkaen ja voimassa oleviin lääkkeiden myyntilupiin joulukuusta 2017 alkaen. Ohjeisto koskee lääkkeissä olevia alkuaine-epäpuhtauksia eli aineita, jotka eivät tuota terapeuttista hyötyä potilaalle, minkä vuoksi niiden määrä on pidettävä hyväksyttävissä rajoissa. Ohjeistossa vahvistetaan sallittu päivittäinen altistuminen alkuaineille, jotka ovat toksikologisesti ongelmallisia. Siinä todetaan lyijystä, että altistuminen tälle alkuaineelle voi aiheuttaa neurologisia sekä lisääntymiseen, immuniteettiin, sydämeen ja verisuoniin sekä munuaisiin kohdistuvia vaikutuksia. Ohjeistossa vahvistetaan sallituksi altistusrajaksi 5 µg/päivä antoreitistä riippumatta.

(23) Analyysit, joihin Ranskan viranomaiset viittaavat, osoittavat laitteen lyijypitoisuuden olevan 16–22,9 µg/g. Laitteen käyttöohjeen mukaan päiväannos on kuusi 335 mg:n kapselia päivässä (eli 2 g/päivä), jolloin vastaava nautitun lyijyn määrä on 32–46 µg/päivä eli monta kertaa suurempi kuin viitearvo 5 µg/päivä.

(24) ICH Q3D -ohjeiston käytöstä on todettava, että vaikka ohjeistoa sovelletaan virallisesti lääkkeisiin, se koskee kuitenkin sellaisten alkuaineiden (muun muassa lyijyn) esiintymistä, jotka eivät tuota terapeuttista hyötyä (alkuaine-epäpuhtaudet) ja jotka ovat toksikologisesti ongelmallisia suun kautta nautittavissa tuotteissa. Sen vuoksi voidaan katsoa, että ohjeistolla on merkitystä, kun arvioidaan sellaisen lääkinnällisen laitteen käyttöön liittyvää riskiä, jossa on lyijyä epäpuhtautena ja joka nautitaan suun kautta.

([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]) Komission asetus (EY) N:o 1881/2006, annettu 19 päivänä joulukuuta 2006, tiettyjen elintarvikkeissa olevien vierasaineiden enimmäismäärien vahvistamisesta (EUVL L 364, 20.12.2006, s. 5).

(25) Lopuksi on otettava huomioon, ettei valmistaja kiistä laitteen sisältävän lyijyä. Se ei myöskään kiistä lyijyn vapautumista laitteesta, mutta se katsoo, että vapautuminen on vähäistä. Valmistaja toteaa myös, että Ranskan viranomaisten mainitsemissa raporteissa yksilöidyt riskit eli lyijyn ihmiselle aiheuttamat kardiovaskulaariset, neurologiset ja nefrotoksiset riskit on otettu huomioon laitteen käyttöohjeissa siten, että direktiivin liitteessä I olevan 1 kohdan olennainen vaatimus täyttyy. Valmistaja siis myöntää, että laitteen käyttöön liittyy riskejä, mutta se katsoo niiden olevan hyväksyttävällä tasolla. Lisäksi valmistajan mainitsemassa NAMSA-laboratorion raportissa todetaan, että laitteessa on lyijyn esiintymiseen liittyvä riski, mutta tämä riski katsotaan kuitenkin pieneksi.

(26) Näiden seikkojen perusteella laitteen käyttö aiheuttaa potilaille terveys- tai turvallisuusriskin, joka valmistajan on pidettävä hyväksyttävissä rajoissa laitteesta saatuun hyötyyn nähden.

(27) Hyödyistä todettakoon, että laitteella on käyttöohjeen mukaan tarkoitus ehkäistä ruuansulatushäiriöitä, vähentää ruuansulatusvaivoja, palauttaa hyvä ruuansulatus ja pienentää vatsan ympärysmittaa. On syytä muistaa, että direktiivin 1 artiklan 2 kohdan mukaan lääkinnällinen laite on tarkoitettu lääkinnälliseen käyttöön. Tässä tapauksessa vaikuttaa siltä, että käyttöohjeen neljästä väittämästä ainoastaan ruuansulatushäiriöiden ehkäisyä voidaan mahdollisesti pitää lääkinnällisenä käyttönä. Kun otetaan huomioon, ettei käyttöohjeissa ja teknisissä asiakirjoissa esitetä täsmennyksiä, sekä muut väittämät ja se, että laitteen mainonnassa tähdennetään ”litteän vatsan” saamista, voidaan päätellä, että kyse on lievistä ruuansulatushäiriöistä. Voidaan siis todeta, että laitteen lääkinnällinen hyöty on vähäinen.

(28) Näiden seikkojen perusteella Ranskan viranomaiset päättelivät, ettei laite täytä hyöty-haittasuhdetta koskevia direktiivin olennaisia vaatimuksia.

(29) Tätä päätelmää tukee se, ettei kliinistä arviointia koskeva olennainen vaatimus täyty. Direktiivin 93/42/ETY liitteessä I olevassa 6a kohdassa säädetään seuraavaa: ”Olennaisten vaatimusten mukaisuuden osoittamiseen on sisällytettävä liitteen X mukainen kliininen arviointi.” Liitteessä X (kliininen arviointi) olevassa 1.1 kohdassa täsmennetään seuraavaa: ”Yleensä liitteessä I olevassa 1 ja 3 kohdassa tarkoitettuja ominaisuuksia ja suorituskykyä koskevien vaatimusten mukaisuus laitteen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa on vahvistettava sekä epätoivotut sivuvaikutukset ja liitteessä I olevassa 6 kohdassa tarkoitettu hyöty-haittasuhteen hyväksyttävyys on arvioitava kliinisten tietojen perusteella.”

(30) Tässä tapauksessa, kuten edellä on hyötyjen yhteydessä todettu, laitteella on tarkoitus ehkäistä ruuansulatushäiriöitä, vähentää ruuansulatusvaivoja, palauttaa hyvä ruuansulatus ja pienentää vatsan ympärysmittaa. Päätelmissä, jotka esitetään kliinistä arviointia koskevassa raportissa [1], jonka NAMSA-laboratorio laati valmistajan pyynnöstä käyttämällä kaikkia saatavissa olevia tietoja, todetaan kuitenkin, että kolmesta tutkitusta kliinisestä väittämästä (vähentää ruuansulatusvaivoja, pienentää vatsan ympärysmittaa ja palauttaa hyvän ruuansulatuksen) kliiniset tiedot tukevat ainoastaan niitä kahta väittämää, jotka koskevat ruuansulatusvaivojen vähentämistä ja vatsan ympärysmitan pienentämistä. Ruuansulatushäiriöiden ehkäisemistä koskevaa neljättä väittämää ei mainita kliinistä arviointia koskevan raportin päätelmissä lainkaan. Valmistaja ei siis ole toimittanut kliinisiä tietoja, jotka tukisivat kaikkien väitettyjen hyötyvaikutusten ja erityisesti ruuansulatushäiriöiden ehkäisemiseen liittyvän hyötyvaikutuksen olemassaoloa. Kliinisten tietojen arviointi ei siis vahvista sitä, että laite täyttäisi direktiivissä hyöty-haittasuhteelle asetetun olennaisen vaatimuksen.

(31) Näiden seikkojen perusteella voidaan katsoa, ettei laite täytä kliinistä arviointia koskevaa olennaista vaatimusta hyöty-haittasuhdetta koskevan olennaisen vaatimuksen osalta.

2.1.2 *Riskien vähimmäistämiseen liittyvät olennaiset vaatimukset*

(32) Direktiivin 93/42/ETY liitteessä I olevassa 7.2 kohdassa säädetään seuraavaa: ”Laitteet on suunniteltava, valmistettava ja pakattava siten, että vähimmäistetään kuljetukseen, varastointiin ja käyttöön osallistuvalle henkilöstölle sekä potilaille vieraiden aineiden ja jäämien aiheuttama riski, tuotteen käyttötarkoituksen mukaan. Erityistä huomiota on kiinnitettävä altistuviin kudoksiin sekä altistumisen kestoon ja toistuvuuteen.” Liitteessä I olevassa 7.5 kohdassa säädetään seuraavaa: ”Laitteet on suunniteltava ja valmistettava siten, että saatetaan mahdollisimman vähäiseksi riski, joka aiheutuu aineiden vuotamisesta laitteesta. Syöpää aiheuttaviin, perimää

[1] Raportin otsikko on ”Project 164726 – Clinical evaluation report – Ventre plat devices – Version: V2 final May 24, 2016”.

vaurioittaviin tai lisääntymiselle vaarallisiin aineisiin on kiinnitettävä erityistä huomiota vaarallisten aineiden luokitusta, pakkaamista ja merkintöjä koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 27 päivänä kesäkuuta 1967 annetun neuvoston direktiivin 67/548/ETY liitteen I mukaisesti." Direktiivin 67/548/ETY ([1]) liitteestä I on tullut Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1272/2008 ([2]) liitteessä VI oleva 3 osa.

(33) Edellä esitetystä seuraa, että laitteen käyttö aiheuttaa potilaille terveys- tai turvallisuusriskin (20–26 kohta), joka valmistajan on vähimmäistettävä. Lisäksi lyijy luokitellaan asetuksen (EY) N:o 1272/2008 liitteessä VI olevassa 3 osassa lisääntymiselle vaaralliseksi aineeksi, ja myös Euroopan kemikaalivirasto (ECHA) katsoo sen olevan "erityistä huolta aiheuttava aine" ([3]). Sen vuoksi siihen on kiinnitettävä erityistä huomiota.

(34) Edellä mainitut olennaiset vaatimukset voivat edellyttää sitä, että lääkinnällisen laitteen valmistaja valitsee sellaiset raaka-aine-erät, joista aiheutuu vähiten niiden sisältämiin myrkyllisiin aineisiin liittyviä riskejä, eli määrittää haitallisen aineen pitoisuuden raaka-aine-erissä ja valitsee sellaiset erät, joissa pitoisuus on alan viimeisen kehityksen mukainen. Tässä tapauksessa laitteen koostumukseen kuuluva raaka-aine eli savi sisältää haitallisia aineita, erityisesti lyijyä, vaihtelevina pitoisuuksina, koska kyseessä on luonnosta peräisin oleva raaka-aine. Sekä Ranskan että Belgian viranomaiset ovat osoittaneet, että laitteen kapselierien lyijypitoisuus vaihtelee suuresti. Valmistajalla oli mahdollisuus määrittää eri savierien lyijypitoisuus ennen valmistusta ja valita ainoastaan sellaiset erät, joiden alhainen lyijypitoisuus olisi varmistanut, että raaka-aineesta valmistettujen kapselien pitoisuus jää alle ICH Q3D -ohjeiston kynnysarvon. Valmistajan ja sen tavarantoimittajan välisen sopimuksen mukaan raaka-aine-erät testattiin niiden lyijypitoisuuden määrittämiseksi, ja valmistaja hyväksyi erät, joiden lyijypitoisuus oli enintään 15 ppm. Tämä pitoisuus vastaa arvoa 15 µg/g. Koska 6 kapselin päiväannos vastaa yhteensä kahta grammaa, potilaiden nauttima lyijymäärä voi olla jopa 30 µg/päivä, joka on huomattavasti enemmän kuin kynnysarvo 5 µg/päivä. Näin ollen valmistaja ei ole vähimmäistänyt laitteen sisältämän lyijyn aiheuttamaa riskiä valitsemalla sellaisia raaka-aine-eriä, joista valmistetun laitteen lyijypitoisuus jäisi alle ICH Q3D -ohjeistossa vahvistetun kynnysarvon.

(35) Laitteen valmistaja voi edellä mainittujen olennaisten vaatimusten vuoksi valita myös eri raaka-aineista sellaisen raaka-aineen, jonka sisältämistä myrkyllisistä aineista aiheutuu pienimmät riskit. Direktiivin liitteessä I olevassa 7.1 kohdassa säädetäänkin, että "erityistä huomiota on kiinnitettävä käytettyjen materiaalien valintaan, erityisesti mitä tulee niiden myrkyllisyyteen […]". Tässä tapauksessa muilla raaka-aineilla, kuten aktiivihiilellä, simetikonilla tai dimetikonilla, on samanlaisia ominaisuuksia kuin savella, ja niillä voitaisiin todennäköisesti saavuttaa valmistajan ilmoittama lääkinnällinen käyttötarkoitus eli ehkäistä ruuansulatushäiriöitä. Näiden muiden raaka-aineiden ei katsota sisältävän lyijyä, minkä vuoksi ne eivät todennäköisesti aiheuta tarkasteltavana olevaan laitteeseen liittyviä riskejä. Valmistaja ei ole kuitenkaan yrittänyt löytää sellaista vaihtoehtoista raaka-ainetta, joka ei olisi myrkyllisten aineiden saastuttamaa (ks. valmistajan 30 päivänä maaliskuuta 2018 lähettämä sähköpostiviesti). Näin ollen valmistaja ei ole tällä tavoin vähimmäistänyt laitteen sisältämään lyijyyn liittyvää riskiä.

(36) Näiden seikkojen perusteella Ranskan viranomaiset ovat päätelleet, ettei laite täytä riskien vähimmäistämistä koskevia direktiivin olennaisia vaatimuksia.

2.1.3 *Valmistajan vastalauseet, jotka koskevat olennaisten vaatimusten täyttämättä jäämistä*

(37) Valmistaja kyseenalaistaa ICH Q3D -ohjeiston käytön. Se väittää erityisesti, ettei ohjeistoa voida soveltaa aineellisista syistä, koska sitä sovelletaan lääkkeisiin, eikä ajallisista syistä, koska sitä on sovellettu uusiin lääkkeiden myyntilupahakemuksiin kesäkuusta 2016 alkaen ja voimassa oleviin lääkkeiden myyntilupiin joulukuusta 2017 alkaen, ja että ohjeiston soveltaminen on laillisuusperiaatteen ja oikeusvarmuuden periaatteiden vastaista.

(38) ICH Q3D -ohjeiston käyttö perustuu kuitenkin direktiivin 8 artiklan 1 kohtaan, jonka mukaan jäsenvaltion on toteutettava tiettyjä väliaikaisia toimenpiteitä, jos se toteaa, että lääkinnällinen laite aiheuttaa turvallisuus- ja/tai terveysriskin, eikä siinä rajoiteta seikkoja, joihin jäsenvaltio voi tukeutua osoittaakseen riskin olemassaolon. Vaikka ohjeistoa sovelletaankin virallisesti lääkkeisiin, sillä on edellä (24 kohdassa) esitetyistä syistä merkitystä määritettäessä riskiä, joka aiheutuu lyijyn esiintymisestä lääkkeen kanssa verrannollisessa lääkinnällisessä tuotteessa. Sen vuoksi vaikuttaa siltä, että ohjeiston käyttöön on oikeudelliset perusteet ja sen käyttö on ollut ennakoitavissa.

([1]) EUVL 196, 16.8.1967, s. 1

([2]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1272/2008, annettu 16 päivänä joulukuuta 2008, aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta sekä direktiivien 67/548/ETY ja 1999/45/EY muuttamisesta ja kumoamisesta ja asetuksen (EY) N:o 1907/2006 muuttamisesta (EUVL L 353, 31.12.2008, s. 1).

([3]) https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.028.273

(39) Valmistaja kyseenalaistaa riskin arviointiin käytetyn menetelmän. Se väittää erityisesti, että kyseinen menetelmä, jossa keskitytään laitteen sisältämään lyijymäärään, ei ole asianmukainen arvioitaessa, täyttyvätkö olennaiset vaatimukset, jotka koskevat laitteesta vapautuvia aineita, eikä menetelmä sovellu saveen perustuvalle laitteelle, joka ei vapauta aineitaan.

(40) Koska tässä tapauksessa ei ole tehty *in vivo* -tutkimusta, joka antaisi mahdollisuuden arvioida laitteesta tosiasiallisesti vapautuvan lyijyn määrän, laitteen sisältämään myrkylliseen aineeseen keskittyvä menetelmä antaa kuitenkin mahdollisuuden määrittää, kuinka paljon ainetta mahdollisesti vapautuu elimistöön, ja sen perusteella arvioida laitteesta vapautuvista aineista aiheutuva riski. Lisäksi on syytä mainita, ettei lyijyn jonkinlaista vapautumista laitteesta ole kiistetty (vapautuminen ilmenee etenkin valmistajan omien testien tuloksista), ja vaikka valmistaja katsoo, että lyijyä vapautuu vain vähän, menetelmä, jonka avulla valmistaja on tehnyt tämän päätelmän, voidaan kyseenalaistaa (ks. jäljempänä 47 kohta ja sitä seuraavat kohdat).

(41) Valmistaja väittää, että vapautuvan lyijyn määrä (jonka se arvioi olevan 3,126 µg/päivä 30 päivänä marraskuuta 2016 lähettämässään viestissä ja jonka arvioidaan olevan 3,96 µg/päivä NAMSA-laboratorion helmikuussa 2017 antamassa raportissa) alittaisi kuitenkin ICH Q3D -ohjeistossa mainitun kynnysarvon (5 µg/päivä), vaikka käytettäisiin ICH Q3D-ohjeistoa.

(42) Menetelmä, jota valmistaja on käyttänyt laitteesta vapautuvan lyijymäärän määrittämiseen, on kuitenkin kyseenalainen (ks. jäljempänä 47 kohta ja sitä seuraavat kohdat), eikä sen perusteella voida vahvistaa, että menetelmällä määritetty määrä on niin pieni, ettei siitä aiheudu mitään riskiä, kun otetaan huomioon ICH Q3D -ohjeisto ja muut viiteasiakirjat.

(43) Valmistaja väittää, että Ranskan viranomaisten esille ottamat (kardiovaskulaariset, neurologiset ja nefrotoksiset) riskit on otettu huomioon laitteen käyttöohjeissa annetuissa tiedoissa, joten laite on direktiivin liitteessä I olevassa 1 kohdassa asetetun olennaisen vaatimuksen mukainen. Se väittää myös, että liiallinen altistuminen lyijylle voidaan välttää valmistajan toteuttamilla toimenpiteillä, kuten käyttöohjeissa annetuilla tiedoilla, minkä vuoksi viranomaisten toimenpide, jolla muun muassa kielletään laitteen markkinoille saattaminen ja määrätään laite poistettavaksi markkinoilta, on suhteellisuusperiaatteen vastainen.

(44) Valmistajan ohjeisiin lisäämät tiedot, joiden mukaan laitteen käyttöä on rajoitettava tietyissä potilasryhmissä (lapset, raskaana olevat naiset ja munuaissairaat), eivät kuitenkaan poista kaikkiin käyttäjiin kohdistuvaa lyijymyrkytyksen riskiä. Liiallisen lyijyaltistuksen riski olisi helpompi poistaa, jos tehtäisiin *in vivo* -tutkimus, joka osoittaisi, että laitteesta tosiasiallisesti vapautuvan lyijyn määrä alittaa ohjeistossa asetetun kynnysarvon.

(45) Suhteellisuusperiaate otetaan huomioon direktiivin 93/42/ETY 8 artiklan 1 kohdassa, jossa edellytetään tarpeellisten väliaikaisten toimenpiteiden toteuttamista laitteen poistamiseksi markkinoilta tai sen markkinoille saattamisen kieltämiseksi tai rajoittamiseksi, jos laitteesta todetaan aiheutuvan riski ihmisten terveydelle ja/tai turvallisuudelle. Tästä seuraa tarkasteltavana olevassa tapauksessa, että toimenpide, jossa vaaditaan laitteen markkinoille saattamisen keskeyttämistä ja laitteen ottamista takaisin jakelijoilta, kunnes laite saadaan säännösten mukaiseksi, on direktiivin 8 artiklan 1 kohdan ja suhteellisuusperiaatteen mukainen, jos Ranskan viranomaiset osoittavat tällaisen riskin olemassaolon.

(46) Valmistajan esittämät väitteet eivät ole esitettyjen seikkojen valossa sellaisia, että niiden perusteella voitaisiin kyseenalaista Ranskan viranomaisten toteamus, jonka mukaan laite ei täytä direktiivin tiettyjä olennaisia vaatimuksia.

2.2 **Standardien virheellinen soveltaminen**

(47) Direktiivin 93/42/ETY 8 artiklan 1 kohdan mukaan riski, joka edellyttää jäsenvaltioiden toteuttavan toimenpiteitä, voi johtua myös direktiivin 5 artiklassa tarkoitettujen standardien virheellisestä soveltamisesta, kun näitä standardeja väitetään sovelletun.

(48) Valmistaja väittää, että laite on arvioitu ja sen on katsottu olevan sellaisten tiettyjen yhdenmukaistettujen, lääkinnällisten laitteiden biologisesta arvioinnista annettujen standardien (erityisesti standardien EN ISO 10993–1 2009/AC: 2010, EN ISO 10993–12 2012, EN ISO 10993–17 2009 ja EN ISO 10993–18 2009) mukainen, jotka vastaavat tiettyjä direktiivin olennaisia vaatimuksia ja joiden viitetiedot on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*, minkä vuoksi on syytä olettaa, että laite on kyseisten olennaisten vaatimusten mukainen.

(49) Näissä lääkinnällisten laitteiden biologista arviointia koskevissa standardeissa todetaan erityisesti, että käytettävässä menetelmässä on jäljiteltävä lääkinnällisen laitteen todellisia käyttöolosuhteita ja että voi olla tarpeen tehdä muita kuin standardeissa kuvattuja testejä, kuten seuraavissa määräyksissä esitetään.

— Standardi EN ISO 10993–1 2010: terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden biologinen arviointi – arviointi ja testaus riskinhallintajärjestelmän puitteissa

Standardin johdannossa todetaan, että tässä lähestymistavassa tutkitaan ja arvioidaan kaikki saatavilla olevat tiedot ja tarvittaessa valitaan ja suoritetaan lisätestejä, jolloin voidaan suorittaa kattava arviointi kunkin lääkinnällisen laitteen aiheuttamista biologisista vasteista laitteen käyttöturvallisuutta ajatellen; biologinen arviointi perustuu muun muassa *in vitro*- ja *in vivo* -testimenetelmiin ja eläinmalleihin; ISO 10993 -standardin tavoitteena ei ole tarjota jäykkää testimenetelmäkokonaisuutta hyväksymis- ja epäämisperusteineen; standardin käytössä olisi otettava huomioon kaikki laitteeseen liittyvät tekijät, sen suunniteltu käyttö ja lääkinnällisiä laitteita koskeva nykytietämys perehtymällä tieteelliseen kirjallisuuteen ja aiempiin kliinisiin kokemuksiin.

Standardin 4.4 kohdassa todetaan, että biologiseen arviointiin tarvittavien testien ja tietojen valinnassa ja arvioinnissa on otettava huomioon materiaalien kemiallinen koostumus, altistumisolosuhteet sekä ihmiskehon laitteelle tai sen osille altistumisen luonne, aste, toistumistiheys ja kesto, jotta voidaan luokitella laitteet ja helpottaa asianmukaisten testien valintaa. Biologisen arvioinnin tarkkuus määräytyy ensisijaisesti altistumisen luonteen, asteen, keston ja toistumistiheyden sekä materiaalille määritettyjen vaarojen perusteella.

Standardin 6.1 kohdassa todetaan, että riskinarvioinnin tulokset voivat johtaa siihen päätelmään, että materiaalien ominaisuuksia on kuvattava tarkemmin, esimerkiksi silloin, kun varmuusmarginaalin ei katsota riittävän tapauksissa, joissa kemikaali vapautuu kokonaan. Tällaisissa tapauksissa voidaan käyttää kliinistä altistumista simuloivaa uuttotestiä sen arvioimiseksi, missä määrin kemialliselle ainesosalle altistutaan.

Testien kuvausta koskevassa standardin 6.2.2 kohdassa todetaan, että testien kannalta on olennaista tarkastella kutakin laitetta sen omien ominaisuuksien perusteella. Lisätestit, joita ei mainita liitteen A taulukossa, voivat olla tarpeellisia (6.2.2.1 kohta), samoin kuin *in vivo* -testit materiaalin biohajoavuuden arvioimiseksi (6.2.2.13 kohta), ja toksikokineettisiä tutkimuksia on harkittava, jos on varmaa tai todennäköistä, että lääkinnällisestä laitteessa vapautuu huomattavia määriä mahdollisesti myrkyllisiä tai reaktiivisia liukenemis- ja hajoamistuotteita kliinisen käytön aikana (6.2.2.14 kohta).

Standardin informatiivinen liite A, jonka sisältämässä taulukossa kuvataan biologisia arviointikokeita, jotka on otettava huomioon tarkasteltaessa, minkä luonteista kosketus ihmiskehoon on ja kuinka kauan se kestää, ei nimenomaisesti koske suun kautta otettavia lääkinnällisiä laitteita. Siinä todetaan, ettei taulukossa A.1 anneta tarkistusluetteloa vaan kehys arviointiohjelman laatimiselle ja että kehyksen lisäksi on otettava huomioon riskinarvioinnin perusteella suoritettavat testit.

— Standardi EN ISO 10993–12 2012: terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden biologinen arviointi – näytteen preparointi ja vertailuaineet

Standardin 10.3.2 kohdassa, joka koskee uutto-olosuhteita ja -menetelmiä, todetaan, että uutto on suoritettava käyttämällä asianmukaista uuttoliuotinta aika- ja lämpötilaolosuhteissa, joilla voidaan simuloida liiallista altistumista, jos se on mahdollista. Täydellinen liuotus voi olla tarpeen.

Näytteen uuttoperiaatteita koskevassa standardin informatiivisessa liitteessä C olevassa C.1 kohdassa todetaan, että ihannetapauksessa uutto-olosuhteet ja uutteen käyttö testijärjestelmissä eivät kuvasta ainoastaan tuotteen todellisia käyttöolosuhteita vaan myös testien tarkoitusta ja ennakoitavuutta ja että biologiset testit suoritetaan vaarojen havaitsemiseksi ja riskien arvioimiseksi liioitelluissa ja/tai todellisissa käyttöolosuhteissa. Liioiteltua tai täydellistä uuttoa mukautetaan vaarallisten ilmiöiden havaitsemiseksi.

— Standardi EN ISO 10993–18 2009 terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden biologinen arviointi – materiaalien kemiallinen karakterisointi

Standardin 5 kohdassa todetaan, että tuotteen ainesosista aiheutuvien riskien arvioimiseksi on välttämätöntä kerätä tiedot, jotka osoittavat, missä laajuudessa ainesosia vapautuu lopputuotteen todellisissa käyttöolosuhteissa.

(50) Tässä tapauksessa vaikuttaa siltä, että valmistaja on käyttänyt menetelmää, joka ei kuvasta laitteen todellisia käyttöolosuhteita. Erityisesti vapautuvan lyijyn määrän määrittämiseen käytetty menetelmä, jossa uuttoliuoksen tilavuus on ollut ainoastaan 12 ml vettä ja jossa on käytetty pelkästään hapotettua vettä ilman bolusta ja asianmukaista (dynaamista) ympäristöä, ei edusta laitteen todellisia käyttöolosuhteita eli nauttimista suuremman nestemäärän kera, boluksen esiintymistä sekä kulkua koko ruuansulatuskanavan läpi. Lisäksi vaikuttaa siltä, ettei valmistaja ole käyttänyt muuta testimenetelmää eikä varsinkaan ihmiskokeita (*in vivo*) verenkierrossa tosiasiallisesti esiintyvän lyijymäärän määrittämiseksi. Tämän perusteella valmistaja ei ole osoittanut, että vapautuvan lyijyn määrä on pieni ja/tai alle ICH Q3D -ohjeiston kynnysarvon.

(51) Edellä esitetyn perusteella voidaan katsoa, että direktiivin 5 artiklassa tarkoitettuja standardeja, joita on väitetty sovelletun, on sovellettu virheellisesti, minkä vuoksi ei voida sulkea pois riskiä, joka liittyy lyijyn esiintymiseen laitteessa.

2.3 **Päätelmät**

(52) Ranskan viranomaisten ilmoittamaan päätökseen liittyvien tietojen, asianomaisten osapuolten kuulemisten ja kaikkien edellä mainittujen seikkojen perusteella Ranskan viranomaisilla on ollut aihetta todeta, että laite saattaa vaarantaa ihmisten terveyden ja/tai turvallisuuden, ja toteuttaa väliaikainen toimenpide, jotta laitetta ei enää saatettaisi markkinoille ja jotta se otettaisiin markkinoilla takaisin jakelijoilta,

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN PÄÄTÖKSEN:

1 artikla

Ranskan viranomaisten 16 päivänä elokuuta 2016 toteuttama toimenpide, joka koskee lääkinnällisten laitteiden Terrafor ja Defiligne markkinoille saattamisen keskeyttämistä ja poistamista markkinoilta, on perusteltu.

2 artikla

Tämä päätös on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 25 päivänä lokakuuta 2018.

Komission puolesta
Elżbieta BIEŃKOWSKA
Komission jäsen