DÉCISION (UE) 2018/1617 DE LA COMMISSION

du 25 octobre 2018

relative à une mesure prise par la France en application de la directive 93/42/CEE du Conseil et concernant les dispositifs médicaux Terrafor et Defiligne

[notifiée sous le numéro C(2018) 6943]

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu la directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux ([1]), et notamment son article 8, paragraphe 2,

considérant ce qui suit,

1. PROCÉDURE

(1) Le 16 août 2016, les autorités françaises ont adopté une décision fondée sur des dispositions nationales transposant la directive 93/42/CEE (ci-après la «directive 93/42/CEE» ou la «directive») et portant sur deux dispositifs médicaux ayant la même composition, la même voie d'administration et les mêmes finalités, commercialisés sous les noms de «Terrafor» ou «Defiligne» (ci-après le «dispositif»), et fabriqués par le Laboratoire Claytone-Terrafor (ci-après le «fabricant»).

(2) Le dispositif en cause se présente sous la forme de gélules administrées par voie orale et permettant, selon la notice d'utilisation, «la prévention des troubles digestifs, la diminution de l'inconfort digestif, le rétablissement du confort digestif et la diminution du périmètre abdominal». La substance utilisée dans la fabrication du dispositif est l'Octalite, un complexe minéral d'origine naturelle (argile).

(3) Selon la décision des autorités françaises, au vu des exigences essentielles issues de la directive, et compte tenu de la présence de plomb dans le dispositif, celui-ci peut présenter un risque pour la santé des utilisateurs. En conséquence, la décision prévoit que «la fabrication, la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation des dispositifs médicaux Terrafor et Defiligne […] sont suspendues, jusqu'à la mise en conformité des produits avec les dispositions législatives et réglementaires qui leur sont applicables»; en outre, «le laboratoire Claytone-Terrafor est tenu de procéder au retrait des dispositifs médicaux Terrafor et Defiligne auprès de tous les distributeurs concernés».

(4) Par lettre du 4 octobre 2016, les autorités françaises ont notifié à la Commission leur décision du 16 août 2016 dans le cadre de la directive 93/42/CEE.

(5) Dans le cadre des consultations visées à l'article 8, paragraphe 2, de la directive 93/42/CEE, par message électronique du 26 octobre 2016, les services de la Commission ont invité le fabricant à indiquer sa position vis-à-vis de la décision des autorités françaises.

(6) Par lettre du 30 novembre 2016, le fabricant a communiqué aux services de la Commission un mémorandum exposant les raisons pour lesquelles il conteste la décision des autorités françaises.

(7) Le 19 décembre 2016, à la demande du fabricant, s'est tenue une réunion entre le fabricant et les services de la Commission.

(8) Durant l'année 2017, de nombreux messages électroniques ont été échangés entre le fabricant et les services de la Commission. Les services de la Commission ont notamment invité le fabricant à plusieurs reprises à contacter les autorités françaises en vue de déterminer les éléments qui seraient nécessaires pour lever la décision de ces autorités.

(9) Par message électronique du 20 mars 2017, le fabricant a communiqué à la Commission un rapport du laboratoire NAMSA ([2]) démontrant, selon le fabricant, l'innocuité du dispositif. Les services de la Commission ont invité à plusieurs reprises le fabricant à transmettre ce document aux autorités françaises, ce que le fabricant a fait plusieurs mois plus tard, en août 2017. Parallèlement, les services de la Commission ont échangé des messages électroniques avec les autorités françaises afin d'obtenir des informations complémentaires.

([1]) JO L 169 du 12.7.1993, p. 1.
([2]) Ce rapport est intitulé «Addendum to risk assessment No164726 from 17 February 2017».

(10) En juillet 2017, le fabricant a introduit auprès du Médiateur européen une plainte relative au retard de la Commission dans l'adoption d'une décision. Le 5 avril 2018, le Médiateur a décidé de clore l'affaire en concluant qu'il n'y avait pas de mauvaise administration de la part de la Commission dans le traitement de ce dossier.

(11) Par message électronique du 20 novembre 2017, les autorités belges ont notifié à la Commission leur décision du 28 octobre 2016 d'interdire la mise sur le marché, la mise en service, la distribution et l'importation du dispositif médical Terrafor, et d'imposer le retrait dudit dispositif du marché.

(12) Le 7 février 2018, à la demande du fabricant, s'est tenue une réunion impliquant le fabricant, les autorités françaises, les autorités belges, le laboratoire NAMSA et les services de la Commission.

(13) Au mois de mars 2018, les services de la Commission ont adressé des questions écrites complémentaires au fabricant, à son organisme notifié (TÜV Rheinland LGA Products GmbH) et aux autorités belges et françaises, qui ont répondu à ces questions durant les mois de mars et avril 2018.

2. EXAMEN DU CARACTÈRE JUSTIFIÉ DE LA MESURE

(14) La directive 93/42/CEE établit un système par lequel les dispositifs médicaux doivent satisfaire aux exigences essentielles figurant à l'annexe I de la directive qui leur sont applicables (article 3, premier alinéa). Le fabricant, pour prouver le respect de ces exigences essentielles, doit suivre l'une des procédures d'évaluation de la conformité prévues par la directive, ce qui permet l'apposition du marquage CE sur les dispositifs (article 11 et article 17, paragraphe 1). Les dispositifs portant le marquage CE indiquant qu'ils ont été soumis à une évaluation de leur conformité peuvent librement circuler au sein de l'Union (article 4, paragraphe 1).

(15) Cependant, conformément à l'article 8 (clause de sauvegarde) de la directive 93/42/CEE, «lorsqu'un État membre constate que des dispositifs […] correctement installés, entretenus et utilisés conformément à leur destination risquent de compromettre la santé et/ou la sécurité des patients, des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes, il prend toutes mesures utiles provisoires pour retirer ces dispositifs du marché, interdire ou restreindre leur mise sur le marché ou leur mise en service. L'État membre notifie immédiatement ces mesures à la Commission, [et] indique les raisons de sa décision […]» (article 8, paragraphe 1). La Commission doit alors déterminer si les mesures sont ou non justifiées (article 8, paragraphe 2). Ainsi, il revient aux États membres d'évaluer si un produit risque de compromettre la santé ou la sécurité des personnes et, dans l'affirmative, de prendre les mesures qui s'imposent. Un tel exercice peut impliquer, de la part des autorités nationales, des appréciations complexes d'ordre technique ou scientifique. Il appartient à la Commission de contrôler le caractère justifié de ces mesures, en s'assurant en particulier du bien-fondé des raisons juridiques et factuelles ayant motivé leur adoption. Dans ce cadre, un large pouvoir d'appréciation est reconnu à la Commission ([1]).

(16) En l'espèce, dans la décision et la note notifiées le 4 octobre 2016, les autorités françaises estiment que les dispositifs en cause «peuvent présenter un risque pour la santé» et «ne respectent pas les exigences essentielles». Or, l'existence d'un risque pour la santé et/ou la sécurité des personnes, résultant notamment du non-respect des exigences essentielles visées à l'annexe I de la directive 93/42/CEE, implique l'engagement d'une procédure de clause de sauvegarde au titre de l'article 8, paragraphe 1, de cette directive ([2]). Il s'ensuit que, dans le cas présent, la procédure de clause de sauvegarde s'applique, de sorte qu'il revient à la Commission de déterminer si la mesure prise par les autorités françaises est ou non justifiée.

(17) La décision des autorités françaises prévoit la suspension de «la fabrication, la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation» du dispositif et le retrait du dispositif après des distributeurs concernés. Dès lors que la directive 93/42/CEE prévoit en substance que les dispositifs médicaux ne peuvent être mis sur le marché et/ou mis en service que s'ils satisfont aux exigences de la directive (article 2) et que les États membres ne peuvent faire obstacle à la mise sur le marché et à la mise en service des dispositifs qui, afin de prouver le respect des exigences, ont été soumis à une évaluation de leur conformité conformément à la directive (article 4), et dès lors

([1]) Voyez notamment, concernant la clause de sauvegarde de la directive 2006/42/CE du Parlement européen et du Conseil du 17 mai 2006 relative aux machines et modifiant la directive 95/16/CE (JO L 157 du 9.6.2006, p. 24), l'arrêt du Tribunal du 15 juillet 2015, CSF c. Commission, T-337/13, ECLI:EU:T:2015:502, points 46, 79 et 80.

([2]) Voyez l'arrêt de la Cour du 22 avril 2015, Klein c. Commission, C-120/14 P, ECLI:EU:C:2015:252, point 71.

que l'article 8 de la directive impose à l'État membre concerné, en présence d'un risque pour la santé ou la sécurité, de prendre des mesures «pour retirer ces dispositifs du marché, interdire ou restreindre leur mise sur le marché ou leur mise en service» et impose à la Commission de vérifier le caractère justifié de telles mesures, la présente décision de la Commission porte sur la mesure des autorités françaises en ce qu'elle restreint la présence sur le marché du dispositif en cause.

(18) Il résulte de la décision notifiée par les autorités françaises et des consultations menées avec les parties intéressées que sont remis en cause le respect des exigences essentielles de la directive relatives au rapport bénéfices/risques et à la minimisation des risques, ainsi que la bonne application des normes.

2.1. **Non-respect des exigences essentielles**

2.1.1. *Exigences essentielles relatives au rapport bénéfices/risques*

(19) L'annexe I, point 1, de la directive 93/42/CEE dispose: «Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues, leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients ni la sécurité et la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité […]». L'annexe I, point 6, de la directive dispose: «Tout effet secondaire et indésirable doit constituer un risque acceptable au regard des performances assignées».

(20) En ce qui concerne les risques, il convient avant tout d'indiquer que le risque engendré par l'ingestion de plomb est largement documenté, notamment dans les publications citées par la «Guideline for elemental impurities — Q3D» établie par l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ([1]), dans le «Report on Carcinogens, fourteenth edition» du Département américain de la santé et des services humains, dans la «Scientific opinion on lead in food» de l'Autorité européenne pour la sécurité alimentaire (EFSA) et dans les publications citées par le règlement (CE) n° 1881/2006 de la Commission ([2]). Or, dans le cas présent, le dispositif contient du plomb et est destiné à être ingéré.

(21) Ensuite, il convient de noter que la population est exposée au plomb par de nombreuses voies (air, eau, aliments), de sorte que toute exposition supplémentaire, comme celle engendrée par l'utilisation du dispositif, accroît le risque lié à l'exposition au plomb.

(22) Par ailleurs, les autorités françaises se réfèrent à la «Guideline for elemental impurities — Q3D» (ci-après la «Guideline ICH Q3D»), établie par l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), adoptée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en décembre 2014 et appliquée par celle-ci aux nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à partir de juin 2016, et aux autorisations de mise sur le marché existantes de médicaments à partir de décembre 2017. Cette Guideline concerne les impuretés élémentaires dans les médicaments, à savoir des éléments qui n'apportent pas de bénéfice thérapeutique au patient, de sorte que leur niveau doit rester dans des limites acceptables. Elle établit une exposition quotidienne autorisée pour les éléments qui sont sources de préoccupations toxicologiques. Pour le plomb, la Guideline indique que l'exposition à cet élément peut causer des effets neurologiques, reproductifs, immunitaires, cardiovasculaires et rénaux; elle établit l'exposition quotidienne autorisée à 5 µg par jour, quelle que soit la voie d'administration.

(23) Les analyses auxquelles se réfèrent les autorités françaises font état d'un taux de plomb dans le dispositif de 16 à 22,9 µg/g. Un traitement de 6 gélules de 335 mg par jour (autrement dit de 2 g par jour), comme prévu dans la notice d'utilisation du dispositif, correspond à une quantité de plomb ingérée de 32 à 46 µg par jour, ce qui est plusieurs fois supérieur au seuil de référence de 5 µg par jour.

(24) A propos du recours à la Guideline ICH Q3D, il convient de remarquer que cette Guideline, tout en s'appliquant formellement aux médicaments, concerne la présence d'éléments (en ce compris le plomb) n'apportant pas de bénéfice thérapeutique (impuretés élémentaires) et engendrant des préoccupations toxicologiques dans des produits administrés entre autres par voie orale. Elle peut donc être considérée comme pertinente pour évaluer le risque lié à l'utilisation d'un dispositif médical qui contient du plomb à l'état d'impureté et qui est administré par voie orale.

([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]) Règlement (CE) n° 1881/2006 de la Commission du 19 décembre 2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires (JO L 364 du 20.12.2006, p. 5).

(25) Enfin, il convient de noter que le fabricant ne conteste pas la présence de plomb dans le dispositif. De plus, le fabricant ne conteste pas une libération de plomb par le dispositif, tout en considérant que cette libération est faible. Par ailleurs, le fabricant indique que les risques relevés par des rapports cités par les autorités françaises — à savoir les effets cardiovasculaires, neurologiques et néphrotoxiques du plomb chez l'homme — ont été pris en compte via des indications figurant dans la notice d'utilisation du dispositif, de sorte que l'exigence essentielle de l'annexe I, point 1, de la directive est respectée; il reconnaît ainsi que l'utilisation du dispositif présente des risques, tout en considérant que ceux-ci ont un niveau acceptable. De plus, un rapport du laboratoire NAMSA cité par le fabricant reconnaît l'existence d'un risque lié à la présence de plomb dans le dispositif, tout en qualifiant ce risque de bas.

(26) Il résulte de ces éléments que l'utilisation du dispositif comporte un risque pour la santé ou la sécurité des patients, qu'il appartient au fabricant de maintenir dans des limites acceptables au regard des bénéfices apportés par le dispositif.

(27) En ce qui concerne les bénéfices, selon la notice d'utilisation, le dispositif est destiné à «la prévention des troubles digestifs, la diminution de l'inconfort digestif, le rétablissement du confort digestif et la diminution du périmètre abdominal». Il convient de rappeler que, conformément à l'article 1er, paragraphe 2, de la directive, un dispositif médical suppose une finalité médicale. En l'espèce, il apparaît que, parmi les quatre revendications de la notice, seule celle ayant trait à «la prévention des troubles digestifs» peut éventuellement être qualifiée de médicale. En l'absence de précisions dans la notice d'utilisation ou la documentation technique, et au vu des autres revendications et de la promotion publicitaire faite pour le dispositif centrée sur l'obtention d'un «ventre plat», il est permis de penser que les troubles digestifs en question sont d'ordre banal. En somme, le bénéficie médical du dispositif s'avère faible.

(28) Compte tenu de ces éléments, les autorités françaises pouvaient considérer que le dispositif ne respecte pas les exigences essentielles de la directive tenant au rapport entre les risques et les bénéfices.

(29) Celle conclusion trouve une confirmation dans le non-respect de l'exigence essentielle relative à l'évaluation clinique. L'annexe I, point 6 *bis*, de la directive 93/42/CEE dispose: «La démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique conformément à l'annexe X». L'annexe X (évaluation clinique), point 1.1, de la directive précise notamment: «En règle générale, la confirmation du respect des exigences concernant les caractéristiques et performances visées aux points 1 et 3 de l'annexe I dans des conditions normales d'utilisation d'un dispositif ainsi que l'évaluation des effets indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice/risque visé au point 6 de l'annexe I doivent être fondées sur des données cliniques».

(30) En l'espèce, comme indiqué ci-dessus, en ce qui concerne les bénéfices, le dispositif est destiné à «la prévention des troubles digestifs, la diminution de l'inconfort digestif, le rétablissement du confort digestif et la diminution du périmètre abdominal». Or, dans les conclusions du rapport d'évaluation clinique réalisé par le laboratoire NAMSA à la demande du fabricant ([1]), et portant sur l'ensemble des données disponibles, il est indiqué que trois revendications cliniques ont été étudiées («réduit l'inconfort digestif, aide à la diminution de la circonférence de la taille, permet une amélioration rapide du confort digestif») et que seules les deux revendications liées à la réduction de l'inconfort digestif et à la diminution de la circonférence de la taille sont considérées comme étayées par des données cliniques. La quatrième revendication liée à la prévention des troubles digestifs n'est pas mentionnée dans les conclusions de ce rapport d'évaluation clinique. Le fabricant n'a donc pas communiqué de données cliniques qui appuient l'existence de tous les effets bénéfiques revendiqués, et notamment l'existence d'un effet bénéfique en termes de prévention des troubles digestifs. Il s'ensuit que l'évaluation des données cliniques ne confirme pas le respect par le dispositif de l'exigence essentielle tenant au rapport entre bénéfices et risques.

(31) Compte tenu de ces éléments, il pouvait être considéré que le dispositif ne respecte pas l'exigence essentielle tenant à l'évaluation clinique, en lien avec l'exigence essentielle tenant au rapport entre bénéfices et risques.

2.1.2. *Exigences essentielles relatives à la minimisation des risques*

(32) L'annexe I, point 7.2, de la directive 93/42/CEE dispose: «Les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à minimiser le risque que présentent les contaminants et les résidus pour le personnel participant au transport, au stockage et à l'utilisation ainsi que pour les patients, conformément à la destination du produit. Une attention particulière doit être donnée aux tissus exposés ainsi qu'à la durée et à la fréquence d'exposition». L'annexe I, point 7.5, de la directive dispose: «Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire au minimum les risques découlant des substances dégagées par le dispositif. Une attention particulière doit être accordée aux substances carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction

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

conformément à l'annexe I de la directive 67/548/CEE du Conseil du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses […]». L'annexe I de la directive 67/548/CEE du Conseil ([1]) est devenue l'annexe VI, partie 3, du règlement (CE) nº 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil ([2]).

(33) Il résulte des éléments mentionnés ci-dessus que l'utilisation du dispositif comporte un risque pour la santé ou la sécurité des patients (points 20-26), qu'il appartient au fabricant de réduire au minimum. En outre, le plomb est qualifié de substance toxique pour la reproduction par l'annexe VI, partie 3, du règlement (CE) nº 1272/2008; il est également considéré comme une «substance of very high concern» par l'European Chemical Agency (ECHA) ([3]); ceci justifie qu'une attention particulière lui soit accordée.

(34) Les exigences essentielles précitées peuvent impliquer pour le fabricant d'un dispositif médical de choisir les lots de matière première présentant le moins de risques quant aux substances toxiques qu'ils contiennent, c'est-à-dire de vérifier la concentration d'une substance nocive dans les lots de matière première et de sélectionner les lots présentant la concentration qui soit compatible avec l'état de l'art. En l'espèce, la matière première entrant dans la composition du dispositif, à savoir l'argile, contient des substances nocives, notamment du plomb, dans des concentrations qui peuvent varier puisqu'il s'agit d'une matière première d'origine naturelle. Les autorités françaises comme les autorités belges ont mis en évidence une forte variation de la teneur en plomb des différents lots de gélules du dispositif. Le fabricant avait la possibilité de vérifier la teneur en plomb des différents lots d'argile avant la fabrication et de sélectionner uniquement les lots dont la faible teneur en plomb aurait garanti que les gélules fabriquées à partir de cette matière première aient une concentration inférieure au seuil de la Guideline ICH Q3D. Or, selon le contrat entre le fabricant et son fournisseur, les lots de matière première étaient testés au regard de leur concentration en plomb et le fabricant acceptait les lots dont la concentration en plomb ne dépassait pas 15 ppm. Le taux de 15 ppm est équivalent à 15 µg/g. Sachant qu'un traitement journalier de 6 gélules correspond à 2 g, la quantité de plomb ingérée par les patients pouvait atteindre 30 µg par jour, soit bien plus que seuil de 5 µg par jour. Le fabricant n'a donc pas réduit autant que possible le risque lié à la présence de plomb dans le dispositif en sélectionnant des lots de matière première qui auraient permis de fabriquer un dispositif contenant un taux de plomb inférieur au seuil fixé par la Guideline ICH Q3D.

(35) Les exigences essentielles précitées peuvent aussi amener le fabricant d'un dispositif à choisir, entre différentes matières premières, celle qui présente le moins de risques quant aux substances toxiques qu'elle contient. En effet, le point 7.1 de l'annexe I de la directive prévoit qu'«une attention particulière doit être apportée au choix des matériaux utilisés, notamment en ce qui concerne les aspects de toxicité […]». En l'espèce, d'autres matières premières - telles que par exemple le charbon activé, la siméticone ou le diméticone - présentent des propriétés similaires à l'argile et pourraient être susceptibles d'atteindre la finalité médicale revendiquée par le fabricant pour son dispositif, à savoir «la prévention de troubles digestifs». Ces autres matières premières ne sont pas réputées contenir du plomb et donc ne sont pas susceptibles d'entraîner les risques qu'entraine le dispositif en cause. Cependant, le fabricant n'a pas recherché une matière première alternative ne présentant pas de contamination par des substances toxiques (voir son message électronique du 30 mars 2018). Il n'a donc pas réduit autant que possible le risque lié à la présence de plomb dans le dispositif par ce moyen.

(36) Compte tenu de ces éléments, les autorités françaises pouvaient considérer que le dispositif ne respecte pas les exigences essentielles de la directive tenant à la minimisation des risques.

2.1.3. *Objections soulevées par le fabricant concernant le non-respect des exigences essentielles*

(37) Le fabricant remet en cause l'utilisation de la Guideline ICH Q3D. Il fait valoir en particulier que la Guideline est inapplicable ratione materiae — elle s'applique aux médicaments — et ratione temporis — elle s'applique aux nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à partir de juin 2016 et aux autorisations de mise sur le marché de médicaments existantes à partir de décembre 2017 — et que son application va à l'encontre des principes de légalité et de sécurité juridique.

(38) Cependant, le recours à la Guideline ICH Q3D s'inscrit dans le cadre de l'article 8, paragraphe 1, de la directive, qui impose à un État membre de prendre certaines mesures provisoires s'il constate qu'un dispositif médical présente un risque pour la sécurité et/ou la santé, et qui ne limite pas les éléments sur lesquels l'État membre peut s'appuyer pour démontrer l'existence de ce risque. Par ailleurs, pour les raisons mentionnées ci-dessus (point 24), tout en étant formellement applicable aux médicaments, la Guideline s'avère pertinente pour constater le risque lié à la présence de plomb dans un dispositif médical dont la situation est similaire à celle d'un médicament. Il s'ensuit que le recours à la Guideline apparaît comme à la fois fondé juridiquement et prévisible.

([1]) JO 196 du 16.8.1967, p. 1.
([2]) Règlement (CE) nº 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (JO L 353 du 31.12.2008, p. 1).
([3]) https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.028.273.

(39) Le fabricant remet en cause la méthode utilisée pour évaluer le risque. Il fait valoir en particulier que cette méthode, qui se fonde sur la quantité de plomb contenue dans le dispositif, n'est pas pertinente pour évaluer le respect des exigences essentielles qui se réfèrent aux substances dégagées par un dispositif, et qu'elle n'est pas adaptée à un dispositif à base d'argile, qui ne libère pas ses éléments.

(40) Cependant, dans les circonstances de l'espèce, en l'absence d'étude in vivo permettant d'évaluer la quantité de plomb relarguée réellement par le dispositif, la méthode se fondant sur la quantité de substance toxique contenue dans le dispositif permet de déterminer la quantité susceptible d'être relarguée dans l'organisme et donc d'évaluer le risque provenant des substances dégagées par le dispositif. Il convient également d'indiquer, d'une part, que l'existence d'un certain dégagement de plomb par le dispositif n'est pas contestée (elle résulte notamment de tests faits par le fabricant lui-même), et d'autre part, que si l'importance de ce dégagement est considérée comme faible par le fabricant, la méthode employée par le fabricant pour parvenir à cette conclusion est contestable (voyez ci-dessous, points 47 et s.).

(41) Le fabricant fait valoir que, même si la Guideline ICH Q3D était utilisée, la quantité de plomb dégagée (qu'il évalue à 3,126 µg par jour dans son courrier du 30 novembre 2016, et qui est estimée à 3,96 µg par jour dans le rapport du laboratoire NAMSA de février 2017) serait inférieure au seuil mentionné dans la Guideline ICH Q3D (qui est de 5 µg par jour).

(42) Cependant, la méthode employée par le fabricant pour déterminer la quantité de plomb dégagée par le dispositif est contestable (voir ci-dessous, points 47 et s.) et ne permet donc pas d'affirmer que la quantité déterminée au moyen de cette méthode est à ce point basse qu'elle ne constitue aucun risque, en prenant en considération la Guideline ICH Q3D et d'autres documents de référence.

(43) Le fabricant fait valoir que les risques (cardiovasculaires, neurologiques et néphrotoxiques) relevés par les autorités françaises ont été pris en compte via des indications figurant dans la notice d'utilisation du dispositif, de sorte que le dispositif est conforme à l'exigence essentielle de l'annexe I, point 1, de la directive. Il fait également valoir qu'une exposition excessive au plomb peut être évitée par des mesures du fabricant telles que des indications dans la notice d'utilisation, de sorte qu'une mesure des autorités qui, entre autres, interdit la mise sur le marché et impose le retrait du marché du dispositif, est contraire au principe de proportionnalité.

(44) Cependant, les indications ajoutées dans la notice par le fabricant et restreignant l'utilisation du dispositif chez certains patients (enfants, femmes enceintes et personnes souffrant d'une maladie des reins) ne permettent pas de lever le risque d'intoxication par le plomb qui concerne l'ensemble de la population. Une étude in vivo qui mettrait en évidence que la quantité de plomb réellement relarguée par le dispositif est inférieure au seuil de la Guideline contribuerait à écarter le risque d'une exposition excessive au plomb.

(45) L'article 8, paragraphe 1, de la directive 93/42/CEE tient compte du principe de proportionnalité en prévoyant que le fait de constater un risque pour la santé et/ou la sécurité de personnes impose la prise de mesures utiles et provisoires de retrait du marché ou d'interdiction ou de restriction de la mise sur le marché. Il s'ensuit dans le cas présent que, si les autorités françaises mettent en évidence un tel risque, une mesure consistant à imposer la suspension de la mise sur le marché du dispositif et le retrait du dispositif auprès des distributeurs, jusqu'à la mise en conformité avec la réglementation, est à la fois conforme à l'article 8, paragraphe 1, de la directive et au principe de proportionnalité.

(46) Compte tenu de ces éléments, les objections soulevées par le fabricant ne sont pas de nature à remettre en cause le constat posé par les autorités françaises du non-respect par le dispositif de certaines exigences essentielles de la directive.

2.2. **Mauvaise application des normes**

(47) Il résulte de l'article 8, paragraphe 1, de la directive 93/42/CEE que le risque imposant aux États membre de prendre des mesures peut notamment résulter d'une mauvaise application des normes visées à l'article 5 de la directive et dont l'application est prétendue.

(48) Le fabricant fait valoir que le dispositif a été évalué et jugé conforme à certaines normes harmonisées relatives à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux (en particulier les normes EN ISO 10993-1 2009/AC: 2010, EN ISO 10993-12 2012, EN ISO 10993-17 2009 et EN ISO 10993-18 2009) qui correspondent à certaines exigences essentielles de la directive et dont la référence a été publiée au *Journal officiel de l'Union européenne*, de sorte que le dispositif doit être présumé conforme aux exigences essentielles en cause.

(49) Ces normes relatives à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux prévoient notamment que la méthode employée doit reproduire les conditions réelles d'utilisation du dispositif médical et qu'il peut être nécessaire d'effectuer d'autres essais que ceux décrits dans les normes, comme le montrent les dispositions reprises ci-dessous.

— Norme EN ISO 10993-1 2010: évaluation biologique des dispositifs médicaux — évaluations et essais au sein d'un processus de gestion du risque

L'introduction de la norme indique notamment que «cette approche combine l'examen et l'évaluation de toutes les données existantes avec, si nécessaire, la sélection et la mise en œuvre d'essais complémentaires, ce qui permet d'accomplir une évaluation complète des réponses biologiques pour chaque dispositif médical, en rapport avec sa sécurité d'emploi»; que «l'évaluation biologique est fondée, entre autres, sur des méthodes d'essai in vitro et in vivo et sur des modèles animaux»; que «l'ISO 10993 n'est pas destinée à fournir un ensemble rigide de méthodes d'essai avec critères d'acceptation et de refus»; qu'elle doit être utilisée «en tenant compte de tous les facteurs concernant le dispositif, son emploi prévu et les connaissances en cours sur le dispositif médical apportées par la consultation de la littérature scientifique et des expériences cliniques antérieures».

Le point 4.4 de la norme indique notamment que «le choix des essais et les données nécessaires dans une évaluation biologique et leur interprétation doivent tenir compte de la composition chimique des matériaux, incluant les conditions d'exposition, ainsi que de la nature, du degré, de la fréquence et de la durée d'exposition du corps humain au dispositif ou à ses constituants, afin de permettre la classification des dispositifs pour faciliter la sélection des essais appropriés […]. La rigueur nécessaire dans l'évaluation biologique est principalement déterminée par la nature, le degré, la durée et la fréquence de l'exposition et des dangers identifiés pour le matériau».

Le point 6.1 de la norme indique notamment que «les résultats de l'évaluation des risques peut [sic] mener à la conclusion qu'une caractérisation supplémentaire des matériaux est nécessaire, par exemple lorsque la marge de sécurité n'est pas considérée comme suffisante si la totalité d'un produit chimique devait être relarguée. Dans de tels cas, un essai d'extraction simulant une exposition clinique peut servir à estimer le degré d'exposition clinique du constituant chimique».

Le point 6.2.2 de la norme, relatif à la description des essais, indique notamment qu'«il est indispensable pour les essais que chaque dispositif soit considéré suivant ses capacités propres. Des essais complémentaires non mentionnés dans le tableau [de l'annexe A] peuvent être nécessaires» (point 6.2.2.1), que «des essais in vivo peuvent être nécessaires pour évaluer la biodégradation d'un matériau» (point 6.2.2.13) et que «des études toxicocinétiques doivent être envisagées si […] il y a certitude ou probabilité de libération de quantités substantielles de produits relargables et de dégradation potentiellement toxiques ou réactifs depuis le dispositif médical vers le corps au cours de l'usage clinique» (6.2.2.14).

L'annexe A (informative) de la norme, qui inclut un tableau décrivant les essais d'évaluation biologique à prendre en considération au regard de la nature du contact avec le corps humain et de la durée du contact, ne couvre pas expressément les dispositifs médicaux ingérables. Elle indique que «le tableau A.1 fournit un cadre pour l'élaboration d'un programme d'évaluation et non une liste de contrôle» et que «en plus du cadre donné dans le tableau A.1, il convient de prendre en compte ce qui suit [à savoir les essais à réaliser] d'après une évaluation des risques […]».

— Norme EN ISO 10993-12 2012: évaluation biologique des dispositifs médicaux — préparation des échantillons et matériaux de référence

Le point 10.3.2 de la norme, qui traite des conditions et méthodes d'extraction, indique notamment qu'il faut «réaliser l'extraction en utilisant le solvant d'extraction approprié et les conditions de temps/température permettant de simuler une exposition exagérée quand cela est possible. Il se peut que la dissolution complète soit appropriée».

L'annexe C (informative) de la norme, relative aux principes d'extraction de l'échantillon, point C.1, indique notamment que «dans l'idéal, il convient que les conditions d'extraction et l'application de l'extrait aux systèmes d'essai reflètent non seulement les conditions réelles d'utilisation du produit, mais aussi la finalité et la prévisibilité des essais» et que «les essais biologiques sont réalisés pour identifier les phénomènes dangereux et estimer les risques dans des conditions d'utilisation exagérées et/ou réelles […]. L'extraction exagérée ou l'extraction exhaustive sont adaptées pour l'identification des phénomènes dangereux».

— Norme EN ISO 10993-18 2009: évaluation biologique des dispositifs médicaux — caractérisation chimique des matériaux

Le point 5 de la norme indique notamment que «pour évaluer les risques émanant des éléments constitutifs du produit, il est cependant nécessaire de recueillir les informations permettant de démontrer l'étendue de la disponibilité des éléments constitutifs dans les conditions d'utilisation réelles du produit fini».

(50) En l'espèce, il apparaît que le fabriquant a utilisé une méthode d'essai qui ne reflète pas les conditions réelles d'utilisation du dispositif. En particulier, la méthode employée pour déterminer la quantité de plomb relarguée, qui consiste à utiliser seulement 12 ml d'eau comme volume d'extraction et à utiliser uniquement de l'eau acidifiée sans bol alimentaire ni environnement adéquat (dynamique), n'est pas représentative des conditions réelles d'utilisation du dispositif, à savoir l'ingestion avec une plus grande quantité de liquide, la présence d'un bol alimentaire et le parcours de l'ensemble du tractus digestif. En outre, il apparaît que le fabricant n'a pas eu recours à une autre méthode d'essai, et notamment à des essais chez l'homme (in vivo) permettant d'établir le taux de plomb que l'on retrouve réellement dans la circulation sanguine. Il s'ensuit que le fabricant n'établit pas que la quantité de plomb relarguée est faible et/ou inférieure au seuil de référence de la Guideline ICH Q3D.

(51) Compte tenu de ces éléments, il pouvait être considéré qu'a été faite une mauvaise application des normes visées à l'article 5 de la directive et dont l'application est prétendue, de sorte que n'a pas été écarté le risque lié à la présence de plomb dans le dispositif.

2.3. **Conclusion**

(52) Sur la base des informations issues de la décision notifiée par les autorités françaises, des consultations menées avec les parties intéressées et compte tenu de l'ensemble des considérations qui précèdent, il s'avère que les autorités françaises pouvaient considérer que le dispositif risque de compromettre la santé et/ou la sécurité des personnes, et en conséquence pouvaient prendre une mesure provisoire pour que le dispositif ne soit plus mis sur le marché et soit retiré du marché au niveau des distributeurs,

A ADOPTÉ LA PRÉSENTE DÉCISION:

Article premier

La mesure prise par les autorités françaises le 16 août 2016 concernant les dispositifs médicaux Terrafor et Defiligne, en ce qu'elle suspend la mise sur le marché et prévoit le retrait du marché de ces dispositifs, est justifiée.

Article 2

Les États membres sont destinataires de la présente décision.

Fait à Bruxelles, le 25 octobre 2018.

Par la Commission
Elżbieta BIEŃKOWSKA
Membre de la Commission