ODLUKA KOMISIJE (EU) 2018/1617

od 25. listopada 2018.

o mjeri koju je poduzela Francuska u skladu s Direktivom Vijeća 93/42/EEZ u pogledu medicinskih proizvoda Defilignea i Terrafora

(priopćeno pod brojem dokumenta C(2018) 6943)

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Direktivu Vijeća 93/42/EEZ od 14. lipnja 1993. o medicinskim proizvodima ([1]), a posebno njezin članak 8. stavak 2.,

budući da:

1. POSTUPAK

(1) Francuska tijela donijela su 16. kolovoza 2016. odluku na temelju nacionalnih odredbi kojima se prenosi Direktiva 93/42/EEZ (u daljnjem tekstu „Direktiva 93/42/EEZ" ili „Direktiva") koja se odnosi na dva medicinska proizvoda istog sastava, puta primjene i namjene, koji su stavljeni na tržište pod nazivima „Terrafor" ili „Defiligne" (dalje u tekstu „proizvod") i koje proizvodi laboratorij Claytone-Terrafor (dalje u tekstu „proizvođač").

(2) Predmetni je proizvod u obliku kapsula za oralnu primjenu namijenjenih, prema uputama za uporabu, „sprečavanju i smanjenju probavnih smetnji, olakšavanju probave i smanjenju opsega struka". Tvar koja se upotrebljava u proizvodnji tog proizvoda jest oktalit, mineralni kompleks prirodnog podrijetla (glina).

(3) Prema odluci francuskih tijela, uzimajući u obzir bitne zahtjeve iz Direktive i prisutnost olova u tom proizvodu, on može predstavljati rizik za zdravlje potrošača. Stoga se odlukom predviđa da se „proizvodnja, stavljanje u promet, distribucija, izvoz i uporaba medicinskih proizvoda Terrafora i Defilignea […] obustavljaju do njihova usklađivanja s relevantnim zakonima i propisima"; osim toga, „laboratorij Claytone-Terrafor mora povući medicinske proizvode Defiligne i Terrafor od svih predmetnih distributera".

(4) Dopisom od 4. listopada 2016. francuska su tijela obavijestila Komisiju o svojoj odluci od 16. kolovoza 2016. u skladu s Direktivom 93/42/EEZ.

(5) U okviru savjetovanja iz članka 8. stavka 2. Direktive 93/42/EEZ službe Komisije pozvale su proizvođača porukom e-pošte od 26. listopada 2016. da navede svoje stajalište o odluci francuskih tijela.

(6) Dopisom od 30. studenoga 2016. proizvođač je službama Komisije dostavio memorandum u kojem navodi razloge zbog kojih osporava odluku francuskih tijela.

(7) Dana 19. prosinca 2016. na zahtjev proizvođača održan je sastanak između proizvođača i službi Komisije.

(8) Tijekom 2017. proizvođač i službe Komisije razmijenili su brojne poruke e-pošte. Konkretno, službe Komisije pozvale su proizvođača u više navrata da se obrati francuskim tijelima kako bi se utvrdili elementi nužni za ukidanje njihove odluke.

(9) Porukom e-pošte od 20. ožujka 2017. proizvođač je Komisiji dostavio izvješće laboratorija NAMSA ([2]) kojim se, prema proizvođaču, dokazuje sigurnost proizvoda. Službe Komisije pozvale su proizvođača u više navrata da taj dokument proslijedi francuskim tijelima, što je proizvođač učinio nekoliko mjeseci nakon toga, u kolovozu 2017. Službe Komisije paralelno su razmijenile više poruka e-pošte s francuskim tijelima kako bi dobile dodatne informacije.

([1]) SL L 169, 12.7.1993., str. 1.
([2]) Naslov je izvješća „Dopuna procjeni rizika br. 164726 od 17. veljače 2017.".

(10) U srpnju 2017. proizvođač je Europskom ombudsmanu podnio pritužbu u vezi s kašnjenjem Komisije u donošenju odluke. Ombudsman je 5. travnja 2018. odlučio zatvoriti predmet zaključivši da nije bilo nepravilnosti u postupanju Komisije u obradi ovog predmeta.

(11) Porukom e-pošte od 20. studenoga 2017. belgijska tijela obavijestila su Komisiju o svojoj odluci od 28. listopada 2016. o zabrani stavljanja u promet, stavljanja u uporabu, distribucije i uvoza medicinskog proizvoda Terrafora te o povlačenju tog proizvoda iz prometa.

(12) Dana 7. veljače 2018. na zahtjev proizvođača održan je sastanak između proizvođača, francuskih i belgijskih tijela, laboratorija NAMSA te službi Komisije.

(13) U ožujku 2018. službe Komisije poslale su dodatna pisana pitanja proizvođaču, njegovu prijavljenom tijelu (TÜV Rheinland LGA Products GMBH) te belgijskim i francuskim tijelima, koji su odgovorili na ta pitanja tijekom ožujka i travnja 2018.

2. **ISPITIVANJE OPRAVDANOSTI MJERE**

(14) Direktivom 93/42/EEZ uspostavlja se sustav prema kojem medicinski proizvodi moraju biti u skladu s bitnim zahtjevima propisanima u Prilogu I. te direktive koji se na njih odnose (članak 3. prvi stavak). Kako bi dokazao poštovanje tih bitnih zahtjeva, proizvođač mora primijeniti jedan od postupaka ocjenjivanja sukladnosti iz te direktive, što omogućuje stavljanje CE oznake sukladnosti na proizvode (članak 11. i članak 17. stavak 1.). Proizvodi koji nose CE oznaku sukladnosti, kojom se označava da je ocijenjena njihova sukladnost, mogu se slobodno kretati unutar Unije (članak 4. stavak 1.).

(15) Međutim, u skladu s člankom 8. (Zaštitna klauzula) Direktive 93/42/EEZ, „ako neka država članica utvrdi da proizvodi […] ispravno instalirani, održavani i upotrebljavani u skladu s njihovom namjenom, mogu ugroziti zdravlje i/ili sigurnost pacijenata, korisnika ili, gdje je to primjenjivo, drugih osoba, ona je dužna poduzeti sve odgovarajuće privremene mjere da povuče takve proizvode iz prometa ili zabrani ili ograniči njihovo stavljanje u promet ili stavljanje u uporabu. Ta država članica odmah obavješćuje Komisiju o svim takvim mjerama, [i] navodi razloge za svoju odluku […]” (članak 8. stavak 1.). Komisija tada mora utvrditi jesu li mjere opravdane ili nisu (članak 8. stavak 2.). Stoga države članice moraju procijeniti može li proizvod ugroziti zdravlje ili sigurnost ljudi i, ako je tako, poduzeti potrebne mjere. Taj postupak podrazumijeva da nacionalna tijela možda moraju provesti složene tehničke ili znanstvene ocjene. Komisija mora nadzirati opravdanost tih mjera i posebno osigurati osnovanost pravnih i činjeničnih razloga za njihovo donošenje. U tom smislu Komisija uživa znatna diskrecijska prava ([1]).

(16) U predmetnom slučaju francuska tijela u odluci i obavijesti dostavljenima 4. listopada 2016. smatraju da predmetni proizvodi „mogu predstavljati rizik za zdravlje” i „ne poštuju bitne zahtjeve”. Postojanje rizika za zdravlje i/ili sigurnost osoba, osobito zbog nepoštovanja bitnih zahtjeva iz Priloga I. Direktivi 93/42/EEZ, podrazumijeva pokretanje postupka zaštitne klauzule na temelju članka 8. stavka 1. te direktive ([2]). Iz toga slijedi da se u ovom slučaju primjenjuje postupak zaštitne klauzule te Komisija mora utvrditi je li mjera koju su poduzela francuska tijela opravdana ili ne.

(17) U odluci francuskih tijela predviđa se obustava „proizvodnje, stavljanja u promet, distribucije, izvoza i uporabe” proizvoda te povlačenje proizvoda od predmetnih distributera. Budući da se Direktivom 93/42/EEZ predviđa da se medicinski proizvodi mogu staviti u promet i/ili u uporabu samo ako poštuju zahtjeve Direktive (članak 2.) i da države članice ne smiju stvarati nikakve prepreke stavljanju u promet ili stavljanju u uporabu proizvoda čija je sukladnost ocijenjena u skladu s Direktivom kako bi se dokazalo da poštuju zahtjeve (članak 4.) i s obzirom na to da se člankom 8. Direktive predmetnoj državi članici nalaže da, ako postoji rizik za zdravlje ili sigurnost,

([1]) Vidjeti posebno, u pogledu zaštitne klauzule Direktive 2006/42/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 17. svibnja 2006. o strojevima o izmjeni Direktive 95/16/EZ (SL L 157, 9.6.2006., str. 24.), presudu Suda od 15. srpnja 2015., CSF protiv Komisije, T-337/13, ECLI:EU:T:2015:502, točke 46., 79. i 80.

([2]) Presuda Suda od 22. travnja 2015., Klein protiv Komisije, C-120/14 P, ECLI:EU:C:2015:252, točka 71.

poduzme mjere da „povuče takve proizvode iz prometa ili zabrani ili ograniči njihovo stavljanje u promet ili stavljanje u uporabu" te Komisiji nalaže da ispita opravdanost tih mjera, ova Odluka Komisije odnosi se na mjeru francuskih tijela kojom se ograničava prisutnost predmetnog proizvoda na tržištu.

(18) Iz odluke koju su dostavila francuska tijela i savjetovanja sa zainteresiranim stranama proizlazi da se dovodi u pitanje poštovanje bitnih zahtjeva Direktive koji se odnose na omjer koristi i rizika i svođenje rizika na najmanju moguću mjeru te na ispravnu primjenu normi.

2.1. **Nepoštovanje bitnih zahtjeva**

2.1.1. *Bitni zahtjevi koji se odnose na omjer koristi i rizika*

(19) U točki 1. Priloga I. Direktivi 93/42/EEZ utvrđeno je sljedeće: „Proizvodi moraju biti projektirani i proizvedeni tako da, korišteni u predviđenim uvjetima i za predviđenu namjenu, ne ugrožavaju kliničko stanje ni sigurnost pacijenata, ni sigurnost ni zdravlje korisnika ni, gdje je primjenjivo, drugih osoba, uz uvjet da svi rizici koji se eventualno povezuju s njihovom uporabom tvore prihvatljive rizike u usporedbi s koristi za pacijenta i uključuju visoku razinu zaštite zdravlja i sigurnosti […]". U točki 6. Priloga I. toj direktivi utvrđeno je sljedeće: „Svaki štetni događaj mora predstavljati prihvatljivi rizik u usporedbi s namijenjenim učincima."

(20) Kada je riječ o riziku, treba prije svega reći da je rizik od unosa olova u velikoj mjeri dokumentiran, posebno u publikacijama navedenima u „Smjernicama o elementarnim nečistoćama – Q3D", koje je sastavilo Međunarodno vijeće za usklađivanje tehničkih zahtjeva za lijekove za ljudsku uporabu (ICH) ([1]), u „Izvješću o karcinogenim tvarima, četrnaesto izdanje" američkog Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi, u „Znanstvenom mišljenju o olovu u hrani" Europske agencije za sigurnost hrane (EFSA) i u publikacijama iz Uredbe Komisije (EZ) br. 1881/2006 ([2]). U ovom slučaju proizvod sadržava olovo i namijenjen je prehrani ljudi.

(21) Nadalje, treba napomenuti da je stanovništvo izloženo olovu na mnogo načina (preko zraka, vode, hrane) te se svakim dodatnim izlaganjem, kao onim nastalim zbog uporabe predmetnog proizvoda, povećava rizik povezan s izloženošću olovu.

(22) Osim toga, francuska tijela upućuju na „Smjernice o elementarnim nečistoćama – Q3D" (dalje u tekstu: „Smjernice ICH Q3D"), koje je sastavilo Međunarodno vijeće za usklađivanje tehničkih zahtjeva za lijekove za ljudsku uporabu (ICH), a koje je Europska agencija za lijekove (EMA) donijela u prosincu 2014. te ih od lipnja 2016. primjenjuje na nove zahtjeve za odobrenje za stavljanje u promet lijekova, a od prosinca 2017. na postojeća odobrenja za stavljanje u promet lijekova. Te se Smjernice odnose na elementarne nečistoće u lijekovima, odnosno na elemente koji ne pridonose liječenju pacijenta, stoga njihova razina mora biti unutar prihvatljivih granica. U Smjernicama je određena dopuštena dnevna izloženost za elemente koji uzrokuju zabrinutost u pogledu toksičnosti. Za olovo je navedeno da izloženost tom elementu može utjecati na neurološki, reproduktivni, imunološki i kardiovaskularni sustav te na bubrege; dopuštena dnevna izloženost određena je na 5 μg dnevno, neovisno o putu primjene.

(23) Prema analizama na koje se pozivaju francuska tijela udio olova u proizvodu iznosi od 16 do 22,9 μg/g. Doza od šest kapsula od 335 mg dnevno (što znači 2 g dnevno), kako je navedeno u uputama za uporabu proizvoda, odgovara količini od 32 do 46 μg konzumiranog olova dnevno, čime se višestruko premašuje referentna granična vrijednost od 5 μg dnevno.

(24) U pogledu primjene Smjernica ICH Q3D treba istaknuti da se one, iako se službeno primjenjuju na lijekove, odnose na prisutnost elemenata (uključujući olovo) koji ne pridonose liječenju (elementarne nečistoće) i koji uzrokuju zabrinutost u pogledu toksičnosti proizvoda koji se unose, među ostalim, oralnim putem. Stoga se mogu smatrati relevantnima za procjenu rizika povezanog s uporabom medicinskog proizvoda koji sadržava olovo kao nečistoću i koji se unosi oralnim putem.

([1]) Agencija za otrovne tvari i registar bolesti, Služba za javno zdravstvo, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi SAD-a, „Toksikološka analiza olova", 2007.; Nacionalni toksikološki program, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi SAD-a, „Studija o učincima niskih razina olova na zdravlje", 2012.

([2]) Uredba Komisije (EZ) br. 1881/2006 od 19. prosinca 2006. o utvrđivanju najvećih dopuštenih količina određenih kontaminanata u hrani (SL L 364, 20.12.2006., str. 5.).

(25) Naposljetku, treba napomenuti da proizvođač ne osporava prisutnost olova u proizvodu. Štoviše, proizvođač ne osporava činjenicu da proizvod ispušta olovo, iako smatra da je to ispuštanje na vrlo niskoj razini. Osim toga, proizvođač navodi da su rizici utvrđeni u izvješćima na koja upućuju francuska tijela – odnosno kardiovaskularni, neurološki i nefrotoksični učinci olova kod ljudi – uzeti u obzir u napomenama u uputama za uporabu proizvoda te je time osigurano poštovanje bitnih zahtjeva iz točke 1. Priloga I. Direktivi; on time priznaje da uporaba proizvoda predstavlja rizik, no smatra da je razina rizika prihvatljiva. Štoviše, u izvješću laboratorija NAMSA koje navodi proizvođač potvrđuje se da postoji rizik zbog prisutnosti olova u proizvodu, no smatra se niskim.

(26) Iz navedenog slijedi da uporaba proizvoda uključuje rizik za zdravlje ili sigurnost pacijenata koji proizvođač mora zadržati unutar prihvatljivih granica s obzirom na koristi proizvoda.

(27) Kada je riječ o koristima, prema uputama za uporabu proizvod je namijenjen „sprečavanju i smanjenju probavnih smetnji, olakšavanju probave i smanjenju opsega struka". Valja podsjetiti da u skladu s člankom 1. stavkom 2. Direktive medicinski proizvod podrazumijeva medicinsku namjenu. U ovom slučaju čini se da se od četiri namjene navedene u uputama samo ona koja se odnosi na „sprečavanje probavnih smetnji" može eventualno smatrati medicinskom. U nedostatku pojašnjenja u uputama za uporabu ili tehničke dokumentacije te uzimajući u obzir druge namjene i oglašavanje proizvoda koje je usmjereno na postizanje „ravnog trbuha", može se pretpostaviti da je riječ o probavnim smetnjama manjeg značaja. Sve u svemu, korist proizvoda u medicinskom smislu nije značajna.

(28) S obzirom na to, francuska tijela mogla su zaključiti da proizvod ne poštuje bitne zahtjeve Direktive u pogledu odnosa rizika i koristi.

(29) Taj je zaključak potvrđen u pogledu nepoštovanja bitnog zahtjeva o kliničkoj ocjeni. U točki 6.a Priloga I. Direktivi 93/42/EEZ utvrđeno je sljedeće: „Dokaz o sukladnosti s bitnim zahtjevima mora sadržavati kliničku ocjenu u skladu s Prilogom X". U točki 1.1. Priloga X. (klinička ocjena) Direktive utvrđeno je sljedeće: „Općenito je pravilo da se potvrda o sukladnosti s obzirom na zahtjeve vezano uz svojstva i učinkovitost iz odjeljaka 1. i 2. Priloga I. u uobičajenim uvjetima uporabe proizvoda i ocjena neželjenih popratnih pojava i prihvatljivost omjera koristi/rizika iz odjeljka 5. Priloga I., moraju temeljiti na kliničkim podacima."

(30) U ovom slučaju, kao što je prethodno navedeno, kada je riječ o koristima, proizvod je namijenjen „sprečavanju i smanjenju probavnih smetnji, olakšavanju probave i smanjenju opsega struka". Međutim, u zaključcima izvješća o kliničkoj ocjeni koje je sastavio laboratorij NAMSA na zahtjev proizvođača ([1]) i na temelju svih raspoloživih podataka, navodi se da su ispitane tri kliničke namjene („smanjuje probavne smetnje, pomaže u smanjenju opsega struka, omogućuje brzo poboljšanje probave") i da su kliničkim podacima potkrijepljene samo dvije namjene, one koje se odnose na smanjenje probavnih smetnji i smanjenje opsega struka. Četvrta namjena koja se odnosi na sprečavanje probavnih smetnji nije navedena u zaključcima tog izvješća o kliničkoj ocjeni. Proizvođač stoga nije dostavio kliničke podatke kojima bi se potkrijepili svi navedeni korisni učinci, a posebno oni koji se odnose na sprečavanje probavnih smetnji. Iz toga slijedi da ocjena kliničkih podataka ne potvrđuje je li proizvod u skladu s bitnim zahtjevom koji se odnosi na omjer koristi i rizika.

(31) S obzirom na prethodno navedeno, moglo se zaključiti da proizvod nije u skladu s bitnim zahtjevom koji se odnosi na kliničku ocjenu, u vezi s bitnim zahtjevom koji se odnosi na omjer koristi i rizika.

2.1.2. *Bitni zahtjevi povezani sa svođenjem rizika na najmanju moguću mjeru*

(32) U točki 7.2. Priloga I. Direktivi 93/42/EEZ utvrđeno je sljedeće: „Proizvodi moraju biti projektirani, proizvedeni i zapakirani tako da opasnost od kontaminacije i ostataka po osobe uključene u prijevoz, skladištenje i uporabu proizvoda kao i pacijenta bude na najmanjoj mjeri vodeći računa o namjeni proizvoda. Posebna pozornost mora se pridavati izloženim tkivima, te trajanju i učestalosti izloženosti." U točki 7.5. Priloga I. toj direktivi utvrđeno je sljedeće: „Proizvodi moraju biti projektirani i proizvedeni tako da se dovedu na najmanju moguću mjeru rizici od tvari koje izlaze iz proizvoda. Posebna se pažnja pridaje tvarima koje su kancerogene, mutagene ili toksične za

([1]) Naslov je tog izvješća „Project 164726 – Clinical evaluation report – Ventre plat devices – Version: V2 final May 24, 2016".

reprodukciju u skladu s Prilogom I. Direktivi Vijeća 67/548/EEZ od 27. lipnja 1967. o usklađivanju zakona i drugih propisa vezano uz razvrstavanje, pakiranje i označavanje opasnih tvari […]". Prilog I. Direktivi Vijeća 67/548/EEZ ([1]) postao je dio 3. Priloga VI. Uredbi (EZ) br. 1272/2008 Europskog parlamenta i Vijeća ([2]).

(33) Iz navedenog slijedi da uporaba proizvoda uključuje rizik za zdravlje ili za sigurnost pacijenata (uvodne izjave od 20. do 26.) koji proizvođač mora svesti na najmanju moguću mjeru. Osim toga, olovo je u skladu s dijelom 3. Priloga VI. Uredbi (EZ) br. 1272/2008 razvrstano u reproduktivno toksične tvari, a Europska agencija za kemikalije (ECHA) također smatra da je ono „posebno zabrinjavajuća tvar" ([3]); iz navedenog slijedi da je olovu potrebno posvetiti posebnu pozornost.

(34) Na temelju navedenih bitnih zahtjeva proizvođač određenog medicinskog proizvoda mogao bi odabrati serije sirovina koje predstavljaju najmanji rizik u pogledu toksičnih tvari koje sadržavaju, tj. mogao bi provjeriti koncentraciju štetne tvari u serijama sirovina i odabrati serije u kojima je koncentracija tih tvari u skladu s najnovijim spoznajama. U ovom slučaju sirovina koja ulazi u sastav proizvoda, tj. glina, sadržava štetne tvari, konkretno olovo, u različitim koncentracijama jer je riječ o sirovini prirodnog podrijetla. Francuska i belgijska tijela utvrdila su znatne varijacije udjela olova u različitim serijama kapsula proizvoda. Proizvođač je prije proizvodnje imao priliku provjeriti udio olova u različitim serijama gline i odabrati samo serije s niskim udjelom olova, čime bi se zajamčilo da će koncentracija olova u kapsulama proizvedenima iz te sirovine biti niža od graničnih vrijednosti određenih u Smjernicama ICH Q3D. Prema ugovoru između proizvođača i njegova dobavljača serije sirovina testirane su na koncentraciju olova i proizvođač je prihvatio serije u kojima je koncentracija olova bila niža od 15 ppm. Udio od 15 ppm jednak je koncentraciji od 15 µg/g. Uzimajući u obzir da dnevna doza od 6 kapsula odgovara masi od 2 g, dnevna količina olova koju pacijenti unose može dostići 30 µg, odnosno znatno više od granične vrijednosti od 5 µg dnevno. Prema tome, proizvođač nije sveo na najmanju moguću mjeru rizik povezan s prisutnošću olova u proizvodu odabirom serija sirovina iz kojih bi se mogli proizvesti proizvodi s udjelom olova nižim od graničnih vrijednosti određenih u Smjernicama ICH Q3D.

(35) Na temelju navedenih bitnih zahtjeva proizvođač određenog proizvoda mogao bi među različitim sirovinama odabrati one koja predstavljaju najmanji rizik s obzirom na toksične tvari koje sadržavaju. U točki 7.1. Priloga I. Direktivi predviđeno je da se „posebna pozornost mora […] pridavati izboru korištenih materijala, posebno u odnosu na toksičnost […]". U ovom slučaju i druge sirovine, primjerice aktivni ugljen, simetikon ili dimetikon, imaju slična svojstva kao glina i mogle bi se upotrijebiti za istu medicinsku namjenu koju proizvođač navodi za svoj proizvod, tj. za „sprečavanje probavnih smetnji". Te druge sirovine ne sadržavaju olovo i stoga ne mogu dovesti do rizika do kojih dovodi predmetni proizvod. Međutim, proizvođač nije potražio alternativnu sirovinu koja nije kontaminirana toksičnim tvarima (vidjeti njegovu poruku e-pošte od 30. ožujka 2018.). Prema tome, on na taj način nije sveo na najmanju moguću mjeru rizik povezan s prisutnošću olova u proizvodu.

(36) S obzirom na to, francuska tijela mogla su zaključiti da proizvod ne poštuje bitne zahtjeve Direktive koji se odnose na svođenje rizika na najmanju moguću mjeru.

2.1.3. *Prigovori koje je uložio proizvođač u pogledu nepoštovanja bitnih zahtjeva*

(37) Proizvođač dovodi u pitanje primjenu Smjernica ICH Q3D. On osobito naglašava da se Smjernice ne mogu primijeniti *ratione materiae* (jer se primjenjuju na lijekove) i *ratione temporis* (jer se od lipnja 2016. primjenjuju na nove zahtjeve za odobrenje za stavljanje u promet lijekova, a od prosinca 2017. na postojeća odobrenja za stavljanje u promet lijekova) te da je njihova primjena u suprotnosti s načelima zakonitosti i pravne sigurnosti.

(38) Međutim, primjena Smjernica ICH Q3D temelji se na članku 8. stavku 1. Direktive, kojim se propisuje da je država članica dužna poduzeti sve odgovarajuće privremene mjere ako utvrdi da medicinski proizvod predstavlja rizik za zdravlje i/ili sigurnost te se ne ograničavaju instrumenti kojima se država članica može poslužiti kako bi dokazala postojanje rizika. Osim toga, zbog navedenih su se razloga (uvodna izjava 24.) Smjernice, iako se službeno primjenjuju na lijekove, pokazale relevantnima za utvrđivanje rizika povezanog s olovom u medicinskom proizvodu koji je sličan lijeku. Iz toga proizlazi da je primjena Smjernica pravno utemeljena i predvidljiva.

([1]) SL 196, 16.8.1967., str. 1
([2]) Uredba (EZ) br. 1272/2008 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa (SL L 353, 31.12.2008., str. 1.).
([3]) https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.028.273.

(39) Proizvođač dovodi u pitanje metodu procjene rizika. Ističe da ta metoda, koja se temelji na količini olova u predmetnom proizvodu, nije relevantna za ocjenu sukladnosti s bitnim zahtjevima koji se odnose na tvari koje proizvod izlučuje te da nije prilagođena za ocjenjivanje proizvoda od gline, koji ne ispuštaju te elemente.

(40) Međutim, u danim okolnostima i u nedostatku studije *in vivo* kojom bi se procijenila stvarna količina olova koju proizvod izlučuje, predmetna metoda, koja se temelji na utvrđenoj količini toksične tvari sadržane u proizvodu, omogućuje utvrđivanje količine koja bi se mogla izlučiti u organizam i, prema tome, procjenu rizika od tvari koje proizvod ispušta. Potrebno je napomenuti da se, s jedne strane, ne osporava da proizvod ispušta određenu količinu olova (što je utvrđeno prije svega testovima koje je proveo sam proizvođač), no s druge strane, iako proizvođač smatra da je razina ispuštanja niska, metoda kojom je došao do tog zaključka upitna je (vidjeti uvodnu izjavu 47. i dalje).

(41) Proizvođač ističe da bi i u slučaju primjene Smjernica ICH Q3D količina ispuštenog olova (koju on u svojem dopisu od 30. studenoga 2016. procjenjuje na 3,126 µg na dan, a koja je u izvješću laboratorija NAMSA iz veljače 2017. procijenjena na 3,96 µg na dan) bila niža od granične vrijednosti iz Smjernica ICH Q3D (koja iznosi 5 µg na dan).

(42) Međutim, metoda koju je upotrijebio proizvođač kako bi utvrdio količinu olova koju je ispustio proizvod upitna je (vidjeti u nastavku uvodnu izjavu 47. i dalje) i njome se ne može potvrditi da je količina utvrđena tom metodom toliko niska da ne predstavlja nikakav rizik, uzimajući u obzir Smjernice ICH Q3D i druge referentne dokumente.

(43) Proizvođač ističe da su rizici na koje upućuju francuska tijela (kardiovaskularni, neurološki i nefrotoksični) uzeti u obzir u napomenama u uputama za uporabu proizvoda te je time osigurano poštovanje bitnih zahtjeva iz točke 1. Priloga I. Direktivi. Također ističe da je prekomjernu izloženost olovu moguće spriječiti mjerama koje je proizvođač upotrijebio, primjerice napomenama u uputama za uporabu, tako da su mjere nadležnih tijela kojima se, među ostalim, zabranjuje stavljanje u promet proizvoda i zahtijeva njegovo povlačenje iz prometa u suprotnosti s načelom proporcionalnosti.

(44) Međutim, napomene koje je proizvođač uvrstio u upute za uporabu proizvoda kojima se ograničava uporaba proizvoda kod određenih pacijenata (djeca, trudnice i osobe koje pate od bubrežnih bolesti) ne omogućuju izbjegavanje rizika od trovanja olovom koji se odnosi na cjelokupno stanovništvo. Studija *in vivo*, kojom bi se potvrdilo da je količina olova koja je stvarno izlučena iz proizvoda ispod granične vrijednosti utvrđene Smjernicama, pridonijela bi izbjegavanju rizika od prekomjerne izloženosti olovu.

(45) U članku 8. stavku 1. Direktive 93/42/EEZ uzima se u obzir načelo proporcionalnosti odredbom da se u slučaju utvrđivanja rizika za zdravlje i/ili sigurnost osoba obvezno poduzimaju odgovarajuće privremene mjere povlačenja proizvoda iz prometa ili zabrane ili ograničavanja njegova stavljanja u promet. U ovom slučaju to znači da ako francuska tijela utvrde postojanje takvog rizika, mjera kojom se obustavlja stavljanje proizvoda u promet i proizvod povlači od distributera, sve do njegova usklađivanja s propisima, u skladu je s člankom 8. stavkom 1. Direktive i načelom proporcionalnosti.

(46) Uzimajući u obzir navedeno, prigovori koje je uložio proizvođač nisu takve prirode da bi mogli dovesti u pitanje zaključak francuskih tijela da proizvod ne poštuje određene bitne zahtjeve Direktive.

2.2. **Pogrešna primjena normi**

(47) Iz članka 8. stavka 1. Direktive 93/42/EEZ slijedi da rizik zbog kojeg su države članice dužne poduzeti mjere može biti posljedica pogrešne primjene normi iz članka 5. Direktive u mjeri u kojoj se tvrdi da su te norme primijenjene.

(48) Proizvođač ističe da je proizvod bio ocijenjen i da je utvrđeno da je u skladu s usklađenim normama u području biološke procjene medicinskih proizvoda (konkretno s normama EN ISO 10993-1 2009/AC: 2010, EN ISO 10993-12 2012, EN ISO 10993-17 2009 i EN ISO 10993-18 2009) koje odgovaraju određenim bitnim zahtjevima Direktive i na koje je upućivanje objavljeno u *Službenom listu Europske unije*, tako da se treba smatrati da proizvod poštuje predmetne bitne zahtjeve.

(49) Tim normama u području biološke procjene medicinskih proizvoda predviđeno je, među ostalim, da se upotrijebljenom metodom moraju reproducirati stvarni uvjeti primjene medicinskog proizvoda te da može biti potrebno provesti druge testove uz one koji su navedeni u normama, na što upućuju sljedeće odredbe.

— Norma EN ISO 10993-1 2010: biološka procjena medicinskih proizvoda – procjene i testovi u okviru postupka upravljanja rizikom

Uvođenje norme konkretno znači da „se tim pristupom kombiniraju preispitivanje i procjena svih postojećih podataka, prema potrebi s odabirom i provedbom dodatnih testova, što omogućuje potpunu procjenu bioloških reakcija za svaki medicinski proizvod u vezi sa sigurnošću njegove uporabe"; da se „biološka procjena temelji među ostalim na metodama testiranja *in vitro* i *in vivo* te na životinjskim modelima"; da svrha norme „ISO 10993 nije osigurati strog skup metoda testiranja i kriterija za prihvaćanje odnosno odbacivanje" i da se ona mora primjenjivati „uzimajući u obzir sve čimbenike povezane s proizvodom, njegovu predviđenu uporabu i tekuće spoznaje o medicinskom proizvodu koje se temelje na znanstvenoj literaturi i prethodnim kliničkim iskustvima".

U točki 4.4. norme navodi se među ostalim da se „pri izboru ispitivanja i podataka potrebnih za biološku procjenu i njihovo tumačenje mora uzeti u obzir kemijski sastav tvari, uključujući i uvjete izlaganja, te prirodu, stupanj, učestalost i trajanje izlaganja ljudskog tijela proizvodu ili njegovim sastojcima, kako bi se omogućilo razvrstavanje proizvoda i olakšao odabir odgovarajućih testova […]. Strogost biološke procjene uglavnom određuju priroda, stupanj, trajanje i učestalost izlaganja te utvrđena opasnost predmetne tvari".

U točki 6.1. norme navodi se da „rezultati procjene rizika [sic] mogu dovesti do zaključka da je potrebno dodatno karakterizirati tvari, primjerice kada se granica sigurne uporabe ne smatra dovoljnom ako postoji mogućnost izlučivanja cjelokupne količine kemijskog proizvoda. U tom bi se slučaju procjena stupnja kliničke izloženosti kemijskog sastojka mogla temeljiti na testu ekstrakcije kojim bi se simulirala klinička izloženost".

U točki 6.2.2. norme, u kojoj se opisuju testovi, navodi se da je „nužan preduvjet za testiranje da se svaki proizvod razmatra u skladu s vlastitim svojstvima. Mogu biti potrebni dodatni testovi koji nisu navedeni u tablici [Priloga A]" (točka 6.2.2.1.), „mogu biti potrebni testovi *in vivo* kako bi se procijenila biodegradacija određene tvari" (točka 6.2.2.13.) te je „potrebno predvidjeti studije toksikokinetičnosti ako […] je izvjesno ili postoji vjerojatnost da će tijekom kliničke uporabe doći do oslobađanja znatnih količina izlučivih proizvoda i proizvoda raspadanja koji su potencijalno otrovni ili reaktivni iz medicinskog proizvoda u tijelo" (6.2.2.14.).

U Prilogu A (informativne naravi) norme, koji sadržava tablicu s opisom ispitivanja u okviru ekološke procjene koje treba uzeti u obzir ovisno o prirodi kontakta s ljudskim tijelom i trajanju kontakta, nisu jasno obuhvaćeni medicinski proizvodi koji se uzimaju oralno. Tamo se navodi da „tablica A.1. daje okvir za izradu programa ocjenjivanja, a ne kontrolni popis" i da je „osim okvira navedenog u tablici A.1., potrebno uzeti u obzir daljnje postupke [tj. testove koje treba provesti] u skladu s procjenom rizika […]".

— Norma EN ISO 10993-12 2012: biološka procjena medicinskih proizvoda – priprema uzoraka i referentnih materijala

U točki 10.3.2. norme, koja se odnosi na uvjete i metode ekstrakcije, navodi se da treba „provesti ekstrakciju primjenom prikladnog ekstrakcijskog otapala i uvjeta vremena/temperature koji omogućuju simulaciju prekomjerne izloženosti kada za nju postoji mogućnost. Može biti prikladno i potpuno otapanje".

U Prilogu C (informativne naravi) norme, koji se odnosi na načela ekstrakcije uzorka, u točki C.1. navodi se da bi „u idealnom slučaju uvjeti ekstrakcije i uporaba ekstrakta u sustavima za testiranje trebali odražavati ne samo stvarne uvjete uporabe proizvoda, nego i svrhu i predvidljivost testova" te da se „biološki testovi provode radi utvrđivanja opasnih pojava i procjene rizika u pretjeranim i/ili stvarnim uvjetima uporabe […]. Prekomjerna ili potpuna ekstrakcija primjerene su za utvrđivanje opasnih pojava".

— Norma EN ISO 10993-18 2009: biološka procjena medicinskih proizvoda – kemijska svojstva tvari

U točki 5. norme navodi se da je „za procjenu rizika koji proizlaze iz sastavnih dijelova proizvoda nužno prikupiti informacije kojima se pokazuje opseg raspoloživosti sastavnih elemenata u stvarnim uvjetima uporabe gotovog proizvoda".

(50) Čini se da je proizvođač u ovom slučaju upotrijebio metodu testiranja koja ne odražava stvarne uvjete uporabe tog proizvoda. Konkretno, metoda koju je upotrijebio za utvrđivanje količine izlučenog olova, u kojoj se upotrebljava samo 12 ml vode kao obujam za ekstrakciju te isključivo zakiseljena voda bez hrane i odgovarajućeg (dinamičnog) okoliša, nije reprezentativna za stvarne uvjete uporabe proizvoda, tj. gutanje s većom količinom tekućine, prisutnost hrane i prolazak kroz cjelokupni probavni trakt. Osim toga, čini se da proizvođač nije primijenio druge metode ispitivanja, a osobito testove na ljudima (*in vivo*) kojima bi se mogla utvrditi stvarno prisutna razina olova u krvi. Iz navedenoga slijedi da proizvođač nije pokazao da je količina izlučenog olova niska i/ili niža od referentne granične vrijednosti iz Smjernica ICH Q3D.

(51) Uzimajući u obzir navedeno, moglo se zaključiti da su norme iz članka 5. Direktive, za koje se tvrdi da su bile primijenjene, pogrešno primijenjene i stoga nije izbjegnut rizik povezan s prisutnošću olova u proizvodu.

2.3. **Zaključak**

(52) Na temelju informacija iz odluke koju su dostavila francuska tijela, savjetovanja provedenih sa zainteresiranim stranama te uzimajući u obzir sve prethodno navedeno, razvidno je da su francuska tijela mogla zaključiti da predmetni proizvod predstavlja rizik za zdravlje i/ili sigurnost osoba i da su stoga mogla poduzeti privremenu mjeru kojom se obustavlja stavljanje u promet proizvoda i kojom se on povlači iz prometa na razini distribucije,

DONIJELA JE OVU ODLUKU:

Članak 1.

Mjera francuskih tijela od 16. kolovoza 2016. u pogledu medicinskih proizvoda Terrafora i Defilignea, kojom se obustavlja stavljanje u promet tih proizvoda i predviđa njihovo povlačenje iz prometa, opravdana je.

Članak 2.

Ova je Odluka upućena državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 25. listopada 2018.

Za Komisiju
Elżbieta BIEŃKOWSKA
Članica Komisije