A BIZOTTSÁG (EU) 2018/1617 HATÁROZATA

(2018. október 25.)

a Terrafor és Defiligne orvostechnikai eszközökre vonatkozóan Franciaország által a 93/42/EGK tanácsi irányelv alapján hozott intézkedésről

(az értesítés a C(2018) 6943. számú dokumentummal történt)

(EGT-vonatkozású szöveg)

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel az orvostechnikai eszközökről szóló, 1993. június 14-i 93/42/EGK tanácsi irányelvre ([1]) és különösen annak 8. cikke (2) bekezdésére,

mivel:

1. ELJÁRÁS

(1) 2016. augusztus 16-án a francia hatóságok a 93/42/EGK irányelvet (a továbbiakban: 93/42/EGK irányelv vagy irányelv) átültető nemzeti rendelkezések alapján határozatot fogadtak el, melynek tárgyát két azonos összetétellel, alkalmazási móddal és rendeltetéssel bíró, Terrafor, illetve Defiligne néven forgalmazott és a Laboratoire Claytone-Terrafor (a továbbiakban: gyártó) által előállított orvostechnikai eszköz (a továbbiakban: eszköz) képezi.

(2) A szóban forgó eszköz olyan, szájon át alkalmazandó kapszula, amely a használati utasítás szerint lehetővé teszi „az emésztési zavarok megelőzését, az emésztési panaszok mérséklését, az emésztési komfortérzet helyreállítását és a haskörfogat csökkentését”. Az eszköz előállítása során felhasznált hatóanyag az oktalit, egy természetes forrásból (agyag) származó ásványi komplex.

(3) A francia hatóságok által hozott határozat szerint az eszköz – az irányelvből fakadó alapvető követelményekre és az ólomtartalmára tekintettel – kockázatot jelenthet a felhasználók egészségére. Következésképpen a határozat úgy rendelkezik, hogy „a Terrafor és Defiligne orvostechnikai eszközök gyártását, forgalomba hozatalát, forgalmazását, kivitelét és használatát […] fel kell függeszteni mindaddig, amíg nem biztosítják, hogy a termékek megfelelnek a rájuk alkalmazandó törvényi és rendeleti szintű rendelkezéseknek”; ezenkívül a „Laboratoire Claytone-Terrafor valamennyi érintett forgalmazótól köteles visszahívni a Terrafor és a Defiligne orvostechnikai eszközöket.”

(4) A francia hatóságok a 2016. október 4-i levelükben értesítették a Bizottságot a 93/42/EGK irányelv alapján hozott, 2016. augusztus 16-i határozatukról.

(5) A 93/42/EGK irányelv 8. cikkének (2) bekezdése szerinti konzultációk keretében a Bizottság szolgálatai 2016. október 26-i elektronikus levelükben felkérték a gyártót, hogy ismertesse álláspontját a francia hatóságok határozatával kapcsolatban.

(6) A gyártó a 2016. november 30-i levelében memorandumot juttatott el a Bizottság szolgálataihoz azon indokokról, amelyekre hivatkozva kifogásolja a francia hatóságok határozatát.

(7) 2016. december 19-én a Bizottság szolgálatai és a gyártó között – ez utóbbi kérésére – értekezletre került sor.

(8) 2017 folyamán a gyártó és a Bizottság szolgálatai számos elektronikus levelet váltottak. A Bizottság szolgálatai több ízben is felkérték a gyártót, hogy vegye fel a kapcsolatot a francia hatóságokkal azon tényezők azonosítása érdekében, amelyek e hatóságok határozatának megsemmisítéséhez szükségesek lennének.

(9) A gyártó 2017. március 20-i elektronikus levelében egy olyan, a NAMSA laboratóriuma által készített jelentést ([2]) továbbított a Bizottságnak, amely a gyártó szerint igazolja az eszköz biztonságosságát. A Bizottság szolgálatai több ízben kérték a gyártót, hogy továbbítsa a fent említett dokumentumot a francia hatóságoknak; a gyártó ezt több hónappal később, 2017 augusztusában tette meg. Ezzel egyidejűleg a Bizottság szolgálatai további információk beszerzése érdekében elektronikus leveleket váltottak a francia hatóságokkal.

([1]) HL L 169., 1993.7.12., 1. o.

([2]) A jelentés címe: *Addendum to risk assessment N° 164726 from 17 February 2017* (Kiegészítés a 164726. sz. kockázatértékeléshez, 2017. február 17.)

(10) 2017 júliusában a gyártó a Bizottság késedelmes határozathozatalára vonatkozó panaszt nyújtott be az európai ombudsmanhoz. 2018. április 5-én az ombudsman az ügy lezárásáról döntött azzal a következtetéssel, hogy a Bizottság részéről a szóban forgó akta kezelése során nem merült fel hivatali visszásság.

(11) A belga hatóságok 2017. november 20-i elektronikus levelükben arról értesítették a Bizottságot, hogy 2016. október 28-án határozatot hoztak a Terrafor orvostechnikai eszköz forgalomba hozatalának, üzembe helyezésének, forgalmazásának és behozatalának betiltásáról, valamint forgalomból való kivonásának elrendeléséről.

(12) 2018. február 7-én – a gyártó kérésére – értekezletre került sor a gyártó, a francia hatóságok, a belga hatóságok, a NAMSA laboratóriuma és a Bizottság szolgálatai között.

(13) 2018 márciusában a Bizottság szolgálatai további írásbeli kérdéseket intéztek a gyártóhoz, annak bejelentett szervezetéhez (TÜV Rheinland LGA Products GMBH), valamint a belga és a francia hatóságokhoz, amelyek 2018. március és április folyamán válaszoltak a kérdésekre.

2. AZ INTÉZKEDÉS MEGALAPOZOTTSÁGÁNAK VIZSGÁLATA

(14) A 93/42/EGK irányelv létrehoz egy rendszert, mely szerint az orvostechnikai eszközöknek az irányelv I. mellékletében felsorolt, rájuk vonatkozó alapvető követelményeknek meg kell felelniük (3. cikk első bekezdés). Az említett alapvető követelmények teljesülésének igazolásához a gyártónak követnie kell az irányelvben előírt megfelelőségértékelési eljárások egyikét, ami lehetővé teszi a CE-jelölés eszközökön való elhelyezését (11. cikk és 17. cikk (1) bekezdés). A megfelelőségértékelés megtörténtét jelző CE-jelöléssel ellátott eszközök számára szabad mozgás biztosított az Unión belül (4. cikk (1) bekezdés).

(15) A 93/42/EGK irányelv 8. cikke (védzáradék) szerint azonban „ha egy tagállam megállapítja, hogy a[z] […] eszközök megfelelően üzembe állítva, karbantartva és rendeltetésszerűen használva veszélyeztethetik a páciensek, a felhasználók vagy adott esetben más személyek egészségét és/vagy biztonságát, minden szükséges ideiglenes intézkedést megtesz az ilyen eszközök forgalomból való kivonására, vagy a forgalomba hozataluk vagy üzembe helyezésük betiltására vagy korlátozására. A tagállam késedelem nélkül tájékoztatja a Bizottságot bármely ilyen intézkedéséről döntése indokolásával […]” (8. cikk (1) bekezdés). A Bizottságnak ezt követően meg kell határoznia, hogy az intézkedések megalapozottak-e vagy sem (8. cikk (2) bekezdés). Így a tagállamok feladata annak értékelése, hogy egy termék veszélyeztetheti-e a személyek egészségét vagy biztonságát, és amennyiben igen, meg kell tenniük a szükséges intézkedéseket. Ez a folyamat a nemzeti hatóságok részéről összetett technikai, illetve tudományos jellegű mérlegelést tehet szükségessé. A Bizottság feladata a szóban forgó intézkedések megalapozottságának ellenőrzése, mely során elsősorban az említett intézkedések elfogadását indokoló jogi és ténybeli okok megalapozottságáról győződik meg. E tekintetben a Bizottság részére széles körű mérlegelési jogkör biztosított ([1]).

(16) Ebben az ügyben a francia hatóságok a 2016. október 4-én bejelentett határozatban és feljegyzésben úgy ítélik meg, hogy a szóban forgó eszközök „egészségügyi kockázatot jelenthetnek” és „nem felelnek meg az alapvető követelményeknek”. Márpedig a személyek egészségét és/vagy biztonságát fenyegető kockázat fennállása, amely nevezetesen a 93/42/EGK irányelv I. mellékletében említett alapvető követelmények teljesítésének elmulasztásából fakad, az említett irányelv 8. cikkének (1) bekezdése szerinti védzáradéki eljárás megindítását vonja maga után ([2]). Ebből következik, hogy jelen esetben a védzáradéki eljárás alkalmazandó, ezért a Bizottság feladata annak megállapítása, hogy a francia hatóságok által hozott intézkedés megalapozott-e.

(17) A francia hatóságok határozata az eszköz „gyártásának, forgalomba hozatalának, forgalmazásának, kivitelének és felhasználásának” felfüggesztéséről, valamint az érintett forgalmazóktól való visszahívásáról rendelkezik. Mivel a 93/42/EGK irányelv lényegében előírja, hogy az orvostechnikai eszközök csak akkor hozhatók forgalomba és/vagy helyezhetők üzembe, ha azok megfelelnek az irányelv követelményeinek (2. cikk), és a tagállamok nem akadályozhatják meg olyan eszközök forgalomba hozatalát és üzembe helyezését, amelyeket a követelményeknek való megfelelés igazolása érdekében az irányelv szerinti megfelelőségértékelésnek vetettek alá (4. cikk), és mivel az irányelv 8. cikke az érintett tagállam számára előírja, hogy egészséget vagy biztonságot érintő kockázat fennállása

([1]) Lásd például a gépekről és a 95/16/EK irányelv módosításáról szóló, 2006. május 17-i 2006/42/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv (HL L 157., 2006.6.9., 24. o.) védzáradékát illetően a Törvényszék T-337/13. sz., CSF kontra Bizottság ügyben 2015. július 15-én hozott ítéletének (ECLI:EU:T:2015:502) 46., 79. és 80. pontját.

([2]) Lásd a Bíróság C-120/14 P. sz., Klein kontra Bizottság ügyben 2015. április 22-én hozott ítéletének (ECLI:EU:C:2015:252) 71. pontját.

esetén intézkedéseket tegyen „az ilyen eszközök forgalomból való kivonására, vagy a forgalomba hozataluk vagy üzembe helyezésük betiltására vagy korlátozására”, és mivel úgy rendelkezik, hogy a Bizottságnak ellenőriznie kell az ilyen intézkedések megalapozottságát, a Bizottság ezen határozatának tárgyát a francia hatóságok intézkedése – mint a szóban forgó eszköz piaci jelenlétének korlátozására hozott rendelkezés – képezi.

(18) A francia hatóságok által bejelentett intézkedés és az érdekelt felekkel folytatott konzultációk nyomán megkérdőjeleződik, hogy az eszköz megfelel-e az irányelvben szereplő, az előny/kockázat aránnyal és a kockázatminimalizálással kapcsolatos alapvető követelményeknek, valamint vitathatóvá válik a szabványok helyes alkalmazása.

2.1. **Az alapvető követelmények teljesítésének elmulasztása**

2.1.1. *Az előny/kockázat aránnyal kapcsolatos alapvető követelmények*

(19) A 93/42/EGK irányelv I. mellékletének 1. pontja a következőképpen rendelkezik: „Az eszközt úgy kell megtervezni és gyártani, hogy az – amikor a rendeltetésének megfelelő körülmények között és célokra használják – ne veszélyeztesse a betegek egészségügyi állapotát vagy biztonságát, vagy a felhasználók és adott esetben más személyek biztonságát és egészségét, azzal a feltétellel, hogy a rendeltetésszerű használathoz kapcsolódó valamennyi kockázat elfogadhatónak minősül a beteg számára nyújtott előnyökhöz mérten, és összeegyeztethető a magas fokú egészségvédelmi és biztonsági követelményekkel.” Az irányelv I. mellékletének 6. pontja a következőképpen rendelkezik: „Bármilyen nemkívánatos mellékhatásnak elfogadható kockázatot kell jelentenie a tervezett teljesítménnyel összemérve.”

(20) A kockázatokat illetően elsősorban le kell szögezni, hogy az ólom lenyelésének kockázata bőségesen dokumentált terület, nevezetesen az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó technikai követelmények harmonizációjával foglalkozó nemzetközi tanács (ICH) által összeállított *Guideline for elemental impurities – Q3D* (Iránymutatás az elemszennyezőkről – Q3D) című dokumentumban említett publikációkban ([1]), az Egyesült Államok egészségügyi minisztériumának (HHS) *Report on Carcinogens, fourteenth edition* (Jelentés a karcinogénekről, 14. kiadás) című dokumentumában, az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) *Scientific opinion on lead in food* (Tudományos szakvélemény az élelmiszerekben előforduló ólomról) című dokumentumában, valamint az 1881/2006/EK bizottsági rendeletben ([2]) említett publikációkban. Márpedig jelen esetben az eszköz ólmot tartalmaz, és azt rendeltetése szerint le kell nyelni.

(21) Másodsorban megjegyzendő, hogy a népességet az ólomexpozíció több forrásból (levegő, víz, élelmiszerek) is éri, így minden további expozíció – ideértve azt is, amelyet az eszköz használata okoz – növeli az ólomexpozícióhoz kapcsolódó kockázatot.

(22) A francia hatóságok emellett az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó technikai követelmények harmonizációjával foglalkozó nemzetközi tanács (ICH) által kidolgozott, *Guideline for elemental impurities – Q3D* (a továbbiakban: ICH Q3D iránymutatás) című dokumentumra hivatkoznak, amelyet az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2014 decemberében fogadott el, és amelyet 2016 júniusától a gyógyszerek forgalombahozatali engedélye iránt benyújtott új kérelmekre, 2017 decemberétől pedig a gyógyszerek már meglévő forgalombahozatali engedélyeire alkalmaz. A szóban forgó iránymutatás a gyógyszerekben előforduló elemszennyezőkre, azaz olyan elemekre irányul, amelyek nem nyújtanak terápiás előnyt a beteg számára, ezért azok szintjét elfogadható határokon belül kell tartani. Az iránymutatás a toxikológiai aggályokra okot adó elemek esetében engedélyezett napi expozíciós szintet határoz meg. Az ólom esetében az iránymutatás megállapítja, hogy az expozíció neurológiai, reprodukciós, immun-, szív- és érrendszeri, valamint vesére gyakorolt hatásokkal járhat; az engedélyezett napi expozíciót 5 μg/nap értékben állapítja meg, függetlenül az alkalmazás módjától.

(23) A francia hatóságok által hivatkozott elemzések az eszköz ólomtartalmát 16–22,9 μg/g között állapítják meg. Az eszköz használati utasítása értelmében a kezelés során naponta 6 darab, egyenként 335 mg-os (összesen 2 g/nap) kapszulát kell bevenni; ez napi 32–46 μg mennyiségű ólom lenyelését jelenti, ami többszörösen túllépi a napi 5 μg referenciahatárt.

(24) Az ICH Q3D iránymutatás alkalmazása tekintetében megjegyzendő, hogy bár hivatalosan gyógyszerekre vonatkozik, olyan elemek (beleértve az ólmot is) jelenlétére irányul, amelyek nem nyújtanak terápiás előnyt (elemszennyezők), és amelyek toxikológiai aggályokat vetnek fel a többek között orális úton alkalmazott termékekben. Ezért az iránymutatás relevánsnak tekinthető a szennyeződött állapotában ólmot tartalmazó és orálisan alkalmazott orvostechnikai eszköz használatával kapcsolatos kockázat értékelése szempontjából.

([1]) Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, *Toxicological profile for lead* (Az ólom toxikológiai profilja), 2007; National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, *Monograph on health effects of low-level lead* (Monográfia az alacsony ólomtartalom egészségre kifejtett hatásairól), 2012.

([2]) A Bizottság 1881/2006/EK rendelete (2006. december 19.) az élelmiszerekben előforduló egyes szennyező anyagok felső határértékeinek meghatározásáról (HL L 364., 2006.12.20., 5. o.).

(25) Végezetül megjegyzendő, hogy a gyártó nem vitatja az ólom eszközön belüli jelenlétét. Ezenfelül azt sem vonja kétségbe, hogy az eszközből ólom szabadul fel, ugyanakkor a felszabaduló mennyiséget csekélynek ítéli meg. A gyártó egyébiránt azt is jelzi, hogy a francia hatóságok által hivatkozott jelentésekben feltárt kockázatokat – azaz az ólom emberi szervezetre gyakorolt szív- és érrendszeri, neurológiai és nefrotoxikus hatásait – az eszköz használati utasításában szereplő javallatok révén figyelembe vették, mégpedig az irányelv I. mellékletének 1. pontjában foglalt alapvető követelmény teljesülése érdekében; a gyártó ezzel elismeri, hogy az eszköz használata kockázattal jár, melynek szintje ugyanakkor – megítélése szerint – elfogadható. Ezenfelül a NAMSA laboratóriuma a gyártó által hivatkozott egyik jelentésében elismeri az eszköz ólomtartalmához kapcsolódó kockázat fennállását, melynek szintjét ugyanakkor alacsonynak minősíti.

(26) E tényezőkből az következik, hogy az eszköz használata kockázatot jelent a betegek egészségére vagy biztonságára, és a gyártó feladata az eszköz nyújtotta előnyök viszonylatában elfogadható határértékek betartása.

(27) Az előnyöket illetően a használati utasítás szerint az eszköz rendeltetése, hogy lehetővé tegye „az emésztési zavarok megelőzését, az emésztési panaszok mérséklését, az emésztési komfortérzet helyreállítását és a haskörfogat csökkentését". Emlékeztetni kell arra, hogy az irányelv 1. cikkének (2) bekezdése értelmében az orvostechnikai eszközöket orvosi célra szánják. Jelen esetben úgy tűnik, hogy a használati utasítás négy állítása közül csak „az emésztési zavarok megelőzését" érintő állítás minősíthető esetlegesen orvosi jellegűnek. Mivel a használatai utasításban vagy a műszaki dokumentációban nem szerepel ezzel kapcsolatos egyértelmű információ, és a többi állítás fényében, valamint figyelembe véve, hogy az eszköz promóciója a „lapos has" ígéretére összpontosít, lehetséges arra következtetni, hogy a szóban forgó emésztési zavarok lényegtelen szempontnak minősülnek. Összegzésképpen elmondható, hogy az eszköz orvosi előnye kismértékűnek bizonyul.

(28) E tényezők fényében a francia hatóságok úgy ítélhették meg, hogy az eszköz nem felel meg az irányelv előny/kockázat arányra vonatkozó alapvető követelményeinek.

(29) E következtetést megerősíti az a tény, hogy az eszköz nem tesz eleget a klinikai értékelésre vonatkozó alapvető követelménynek. A 93/42/EGK irányelv I. mellékletének 6a. pontja a következőképpen rendelkezik: „Az alapvető követelményeknek való megfelelés bizonyítása magában foglalja a X. melléklet szerinti klinikai értékelést." Az irányelv X. mellékletének (klinikai értékelés) 1.1. pontja többek között a következőket mondja ki: „Általános szabályként megfogalmazható, hogy az eszköz rendeltetésszerű használata során, az I. melléklet 1. és 3. szakaszában hivatkozott jellemzőkre és teljesítményre vonatkozó követelményeknek való megfelelés igazolásának, a mellékhatások és az I. melléklet 6. szakaszában hivatkozott előny/kockázati arány elfogadhatósága értékelésének klinikai adatokon kell alapulnia."

(30) Ami az előnyöket illeti, jelen esetben az eszköz a fent ismertetett célokat, azaz „az emésztési zavarok megelőzését, az emésztési panaszok mérséklését, az emésztési komfortérzet helyreállítását és a haskörfogat csökkentését" szolgálja. Ugyanakkor a NAMSA laboratóriuma által a gyártó kérésére készített klinikai értékelő jelentés következtetéseiből ([1]) – az összes rendelkezésre álló adat figyelembevételével – az derül ki, hogy az általuk vizsgált három klinikai állítás („mérsékeli az emésztési panaszokat, csökkenti a haskörfogatot, és gyorsan javítja az emésztési komfortérzetet") közül csak az emésztési panaszok mérséklésével és a haskörfogat csökkentésével kapcsolatos két állítás tekinthető klinikai adatokkal alátámasztottnak. Az emésztési zavarok megelőzésére vonatkozó negyedik állításról az említett klinikai értékelő jelentésben nem esik szó. A gyártó tehát nem közölt olyan klinikai adatokat, amelyek valamennyi állítólagos kedvező hatás fennállását alátámasztották volna, különös tekintettel az emésztési zavarok megelőzése szempontjából kedvező hatásra. Következésképpen a klinikai adatok értékelése nem erősíti meg, hogy az eszköz megfelel az előny/kockázat arányra vonatkozó alapvető követelménynek.

(31) E tényezőkre tekintettel megállapítható volt, hogy az eszköz az előny/kockázat arányra vonatkozó alapvető követelménnyel összefüggésben nem felel meg a klinikai értékelés alapvető követelményének.

2.1.2. *A kockázatok minimalizálásával kapcsolatos alapvető követelmények*

(32) A 93/42/EGK irányelv I. mellékletének 7.2. pontja a következőképpen rendelkezik: „Az eszközöket úgy kell tervezni, gyártani, és csomagolni, hogy a lehető legkisebb legyen a szennyező vagy maradék anyagok miatti kockázat az eszközök szállításával, tárolásával és felhasználásával foglalkozó személyek, valamint a páciensek számára, figyelembe véve a termék rendeltetési célját. Különös figyelmet kell fordítani az expozíciónak kitett szövetekre, az expozíció időtartamára és gyakoriságára." Az irányelv I. mellékletének 7.5. pontja a következőképpen rendelkezik: „Az eszközöket úgy kell tervezni és gyártani, hogy a lehető legkisebbre csökkenjen az

([1]) A jelentés címe: *Project 164726 – Clinical evaluation report – Ventre plat devices – Version: V2 final May 24, 2016* (164726. projekt – Klinikai értékelő jelentés – „Lapos has" eszközök – Verzió: V2 végleges 2016. május 24.)

eszközből szivárgó anyagok miatt fellépő kockázat. Különös figyelmet kell fordítani a veszélyes anyagok osztályozására, csomagolására és címkézésére vonatkozó törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 1967. június 27-i 67/548/EGK tanácsi irányelv I. melléklete szerint karcinogén, mutagén vagy teratogén anyagokra." A 67/548/EGK tanácsi irányelv ([1]) I. melléklete jelenleg az 1272/2008/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet ([2]) VI. mellékletének 3. részét képezi.

(33) A fentiekben említett tényezőkből következik, hogy az eszköz használata a betegek egészsége vagy biztonsága tekintetében kockázatot hordoz (20–26. pont), amelyet a gyártó feladata minimálisra csökkenteni. Ezenkívül az ólmot az 1272/2008/EK rendelet VI. mellékletének 3. része reprodukciót károsító anyagként sorolja be, az Európai Vegyianyag-ügynökség (ECHA) pedig „*substance of very high concern*" („különös aggodalomra okot adó anyag") minősítéssel illeti ([3]); mindez azt indokolja, hogy megkülönböztetett figyelmet kell rá fordítani.

(34) A fent idézett alapvető követelmények arra késztethetik az orvostechnikai eszközök gyártóit, hogy azokat a nyersanyagtételeket válasszák, amelyek toxikusanyag-tartalmukat tekintve a legkisebb kockázatot hordozzák, azaz ellenőrizzék a nyersanyagtételekben az adott káros anyag koncentrációját, és azokat a tételeket válasszák, amelyeknek a koncentrációja összeegyeztethető a tudomány jelenlegi állásával. Jelen esetben az eszköz összetételében használt nyersanyag – azaz az agyag – káros anyagokat, nevezetesen ólmot tartalmaz, melynek koncentrációja – mivel természetes eredetű nyersanyagról van szó – változó lehet. Mind a francia, mind pedig a belga hatóságok kiemelték, hogy az eszköz kapszuláinak különböző tételei között az ólomtartalom tekintetében jelentős eltérések tapasztalhatók. A gyártónak lehetősége volt arra, hogy a gyártás előtt ellenőrizze a különböző agyagtételek ólomtartalmát, és csak azokat a tételeket válassza ki, amelyek alacsony ólomtartalma biztosítja, hogy az adott nyersanyagból előállított kapszulák ólomkoncentrációja az ICH Q3D iránymutatásban meghatározott határérték alá esik. Márpedig a gyártó és beszállítója közötti szerződés értelmében sor került a nyersanyagtételek ólomkoncentrációjának vizsgálatára, és a gyártó azokat a tételeket fogadta el, amelyeknek az ólomkoncentrációja nem haladta meg a 15 ppm-et. A 15 ppm arány 15 μg/g-nak felel meg. Tudván, hogy a napi dózis 6 kapszulája 2 g-nak felel meg, a betegek által lenyelt ólom mennyisége elérhette a napi 30 μg-ot, jócskán túllépve ezzel az 5 μg/nap határértéket. A gyártó tehát nem minimalizálta az eszközben jelen lévő ólomhoz kötődő kockázatot azáltal, hogy olyan nyersanyagtételeket választott volna ki, amelyekből az ICH Q3D iránymutatás szerinti határértéket el nem érő ólomtartalmú eszközöket lehetett volna gyártani.

(35) A fent idézett alapvető követelmények betartása érdekében az eszközök gyártói azt is megtehetik, hogy különböző nyersanyagok közül azt választják ki, amelyik a benne előforduló toxikus anyagok tekintetében a legkisebb kockázatot mutatja. Az irányelv I. mellékletének 7.1. pontja előírja, hogy „[k]ülönös figyelmet kell fordítani a felhasznált anyagok kiválasztására, különös tekintettel a toxicitás szempontjaira […]". Jelen esetben elmondható, hogy léteznek az agyagéhoz hasonló tulajdonságokkal rendelkező egyéb nyersanyagok, például az aktív szén, a szimetikon vagy a dimetikon, amelyek alkalmasak lehetnének a gyártó által az eszköz rendeltetéseként megfogalmazott orvosi cél elérésére, azaz „az emésztési zavarok megelőzésére". Ezen egyéb nyersanyagok nem ólomtartalmukról ismertek, ezért esetükben valószínűleg nem állna fenn a szóban forgó eszköz jelentette kockázat. Ugyanakkor a gyártó nem keresett olyan alternatív nyersanyagot, amely mentes volna a toxikus anyagokkal való szennyeződéstől (lásd a gyártó 2018. március 30-i elektronikus levelét). Tehát ezzel a módszerrel nem csökkentette a lehető legalacsonyabbra az eszköz ólomtartalmával járó kockázatot.

(36) E tényezők fényében a francia hatóságok úgy ítélhették meg, hogy az eszköz nem teljesíti az irányelv kockázatminimalizálással kapcsolatos alapvető követelményeit.

2.1.3. *A gyártó által az alapvető követelmények teljesítésének elmulasztása kapcsán emelt kifogások*

(37) A gyártó vitatja az ICH Q3D iránymutatás alkalmazásának helyénvalóságát. Különösen azzal érvel, hogy az iránymutatás sem tárgyi, sem időbeli hatályát tekintve nem alkalmazható, hiszen tárgyát a gyógyszerek képezik, és 2016 júniusától a gyógyszerek újonnan kérelmezett forgalombahozatali engedélyeire, 2017 decemberétől pedig a gyógyszerek már meglévő forgalombahozatali engedélyeire alkalmazandó; az iránymutatás felhasználása tehát sérti a jogszerűség és a jogbiztonság elvét.

(38) Az ICH Q3D iránymutatásra való hivatkozás ugyanakkor összhangban van az irányelv 8. cikkének (1) bekezdésével, amely előírja, hogy a tagállamok, amennyiben egy orvostechnikai eszközről megállapítják, hogy az biztonsági és/vagy egészségügyi kockázatot jelent, megtesznek bizonyos ideiglenes intézkedéseket, nincsenek azonban korlátozva azok az elemek, amelyekre a tagállamok a szóban forgó kockázat bizonyítása érdekében támaszkodhatnak. Egyébiránt a fent említett okokból (24. pont) az irányelv, bár hivatalosan a gyógyszerekre alkalmazandó, relevánsnak bizonyul az ólom jelenlétéhez kötődő kockázatok megállapításánál egy olyan orvostechnikai eszköz esetében, melynek helyzete hasonlatos egy gyógyszeréhez. Ebből következik, hogy az iránymutatásra való hivatkozás jogilag helytálló és egyben előrelátható volt.

([1]) HL L 196., 1967.8.16., 1. o.
([2]) Az Európai Parlament és a Tanács 1272/2008/EK rendelete (2008. december 16.) az anyagok és keverékek osztályozásáról, címkézéséről és csomagolásáról (HL L 353., 2008.12.31., 1. o.)
([3]) https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.028.273

(39) A gyártó megkérdőjelezi a kockázat értékeléséhez alkalmazott módszert. Különösen azzal érvel, hogy ez az eszközben található ólommennyiségen alapuló módszer nem releváns azon alapvető követelményeknek való megfelelés értékelése szempontjából, amelyek az eszközök által kibocsátott anyagokra vonatkoznak, és nem megfelelő egy olyan agyagalapú eszköz esetében, melynek összetevői nem szabadulnak fel.

(40) Ugyanakkor a jelen eset körülményei között – mivel nem készült olyan *in vivo* vizsgálat, amely lehetővé tenné az eszköz által ténylegesen leadott ólom mennyiségének felmérését –, az eszközben található toxikus anyag mennyiségén alapuló módszerrel meghatározható a szervezetbe valószínűleg bekerülő mennyiség, és így értékelhető az eszköz által kibocsátott anyagok miatt fennálló kockázat. Meg kell említeni továbbá egyrészt azt, hogy nem vitatott, hogy az eszköz kibocsát bizonyos ólommennyiséget (az ezt bizonyító vizsgálatokat maga a gyártó végezte el), másrészt azt, hogy amennyiben e kibocsátás nagyságrendjét a gyártó alacsonynak is tekinti, az ennek megállapításához általa alkalmazott módszer megkérdőjelezhető (lásd alább a 47. pontot és az azt követő pontokat).

(41) A gyártó azt állítja, hogy az ICH Q3D iránymutatás alkalmazása esetében is a kibocsátott ólom mennyisége (melynek szintjét 2016. november 30-i levelében napi 3,126 μg-ra, a NAMSA laboratóriuma pedig a 2017. februári jelentésében napi 3,96 μg-ra becsüli) alacsonyabb lenne, mint az ICH Q3D iránymutatásban említett határérték (azaz 5 μg/nap).

(42) Ugyanakkor megkérdőjelezhető az a módszer, amelyet a gyártó az eszköz által kibocsátott ólommennyiség meghatározására alkalmazott (lásd alább a 47. és az azt követő pontokat), és ezért nem jelenthető ki, hogy az e módszerrel meghatározott mennyiség ennyire csekély lenne, és hogy semmiféle kockázatot nem jelentene, figyelembe véve az ICH Q3D iránymutatást és más referenciadokumentumokat.

(43) A gyártó azt állítja, hogy a francia hatóságok által azonosított (szív- és érrendszeri, neurológiai és nefrotoxikus) kockázatokat az eszköz használati utasításában szereplő javallatok révén figyelembe vették, ily módon az eszköz megfelel az irányelv I. mellékletének 1. pontjában szereplő alapvető követelménynek. Azzal is érvel, hogy az ólomnak való túlzott expozíció elkerülését a gyártó biztosíthatja bizonyos intézkedések, például a használati utasításban feltüntetett javallatok segítségével, ezért az eszköz forgalomba hozatalát megtiltó és annak forgalomból való kivonását előíró hatósági intézkedés ellentétes az arányosság elvével.

(44) Ugyanakkor azok a javallatok, amelyekkel a gyártó a használati utasítást kiegészíti, és amelyek bizonyos betegek (gyermekek, terhes nők és vesebetegségben szenvedő személyek) esetében korlátozzák az eszköz használatát, nem szüntethetnék meg a teljes lakosságot érintő ólommérgezés kockázatát. Az ólomnak való túlzott expozíció kockázatát segítene kizárni egy olyan *in vivo* vizsgálat, amely bebizonyítaná, hogy az eszköz által ténylegesen leadott ólom mennyisége az iránymutatás szerinti határérték alatt marad.

(45) A 93/42/EGK irányelv 8. cikkének (1) bekezdése figyelembe veszi az arányosság elvét, mivel előírja, hogy a személyek egészségét és/vagy biztonságát veszélyeztető kockázat megállapítása esetén meg kell tenni a szükséges ideiglenes intézkedéseket a forgalomból való kivonásra vagy a forgalomba hozatal betiltására vagy korlátozására. Jelen esetben ebből az következik, hogy amennyiben a francia hatóságok rávilágítanak egy ilyen kockázat fennállására, az olyan intézkedés, amely az eszköz forgalomba hozatalának felfüggesztését és forgalmazóktól való visszavonását írja elő mindaddig, amíg nem biztosított az eszköz szabályozásnak való megfelelése, összhangban van mind az irányelv 8. cikkének (1) bekezdésével, mind pedig az arányosság elvével.

(46) E tényezők fényében megállapítható, hogy a gyártó által emelt kifogások nem olyan jellegűek, hogy megkérdőjeleznék a francia hatóságok azon állítását, hogy az eszköz nem felel meg az irányelv bizonyos alapvető követelményeinek.

2.2. **A szabványok helytelen alkalmazása**

(47) A 93/42/EGK irányelv 8. cikkének (1) bekezdéséből az következik, hogy a tagállamokra nézve intézkedési kötelezettséggel járó kockázat eredhet az irányelv 5. cikkében említett és a gyártó által állítólagosan alkalmazott szabványok helytelen alkalmazásából.

(48) A gyártó állítása szerint az eszközt az orvostechnikai eszközök biológiai értékelésére vonatkozó egyes harmonizált szabványok (nevezetesen az EN ISO 10993-1:2009/AC:2010, az EN ISO 10993-12:2012, az EN ISO 10993-17:2009 és az EN ISO 10993-18:2009 szabvány) tekintetében értékelték és megfelelőnek ítélték, mely szabványok megegyeznek az irányelv bizonyos alapvető követelményeivel, és amelyek hivatkozásai közzétételre kerültek az *Európai Unió Hivatalos Lapjában*, így vélelmezni kell, hogy az eszköz megfelel a szóban forgó alapvető követelményeknek.

(49) Az orvostechnikai eszközök biológiai értékelésére vonatkozó szabványok nevezetesen előírják, hogy az alkalmazott módszernek tükröznie kell az orvostechnikai eszköz tényleges felhasználási körülményeit, és hogy szükség lehet a szabványokban leírtaktól eltérő vizsgálatok elvégzésére, amint az az alább felsorolt rendelkezésekben is szerepel.

— EN ISO 10993–1:2010 szabvány: Orvostechnikai eszközök biológiai értékelése. Értékelés és vizsgálat a kockázatirányítási eljárás keretében

A szabvány bevezetése megállapítja, hogy „[a] szóban forgó megközelítés magában foglalja valamennyi meglévő adat vizsgálatát és értékelését, valamint szükség esetén a kiegészítő vizsgálatok kiválasztását és végrehajtását, lehetővé téve ezáltal, hogy az egyes orvostechnikai eszközökre adott biológiai válaszok teljeskörűen értékelhetők legyenek az eszközök használatának biztonságossága szempontjából"; „a biológiai értékelés többek között *in vitro* és *in vivo* vizsgálati módszereken és állati modelleken nyugszik"; „az ISO 10993 szabványnak nem célja, hogy merev vizsgálati módszerhalmazt állítson fel, amely elfogadási és elutasítási kritériumokat határoz meg"; és hogy a szabvány alkalmazása közben „figyelembe kell venni az eszközre vonatkozó valamennyi tényezőt, annak tervezett használatát, valamint a tudományos szakirodalom és a korábbi klinikai tapasztalatok tanulmányozása révén az eszközre vonatkozóan nyert korszerű ismereteket".

A szabvány 4.4. pontja többek között megállapítja, hogy „a vizsgálatok kiválasztása és a biológiai értékeléshez szükséges adatok, valamint azok értelmezése tekintetében figyelembe kell venni az anyagok kémiai összetételét, valamint az eszköz vagy annak alkotóelemei által az emberi testre gyakorolt expozíció körülményeit, jellegét, fokát, gyakoriságát és időtartamát, ezáltal az eszközök olyan osztályozását téve lehetővé, amely elősegíti a megfelelő vizsgálatok kiválasztását […]. A biológiai értékelés szükséges szigorúságának mértékét elsősorban az expozíció jellege, foka, időtartama és gyakorisága, valamint az anyag tekintetében azonosított veszélyek határozzák meg."

A szabvány 6.1. pontja többek között megállapítja, hogy „a kockázatértékelési eredmények vezethetnek [*sic*] arra a következtetésre, hogy az anyagok jellemzését további információkkal szükséges kiegészíteni, például olyan esetben, amikor a biztonsági ráhagyás nem bizonyul elegendőnek, mert az adott vegyi anyag teljes mennyiségének kioldódásáról van szó. Ilyen esetekben a vegyi összetevő klinikai expozíciójának mértéke egy klinikai expozíciót szimuláló extrakciós vizsgálat segítségével állapítható meg."

A szabványnak a vizsgálatok leírásával foglalkozó 6.2.2. pontja szerint „a vizsgálatok szempontjából alapvető fontosságú, hogy minden eszközt saját tulajdonságainak megfelelően vegyenek figyelembe. Szükség lehet olyan kiegészítő vizsgálatokra, amelyek nem szerepelnek a[z A. mellékletben található] táblázatban" (6.2.2.1. pont), „szükség lehet *in vivo* vizsgálatokra egy adott anyag biodegradációjának értékeléséhez" (6.2.2.13. pont), és „fontolóra kell venni toxikokinetikai vizsgálatok elvégzését, ha […] bizonyossággal vagy valószínűséggel feltételezhető, hogy az orvostechnikai eszközből a klinikai felhasználás során jelentős mennyiségű kioldódó anyag és potenciálisan mérgező vagy reaktív bomlástermék szabadul fel és kerül a szervezetbe" (6.2.2.14. pont).

A szabvány (tájékoztató jellegű) A. melléklete, amely táblázatban ismerteti az emberi testtel való érintkezés jellegének és időtartamának függvényében mérlegelendő biológiai értékelési vizsgálatokat, nem terjed ki kifejezetten a lenyelhető orvostechnikai eszközökre. A szabvány megállapítja, hogy „az A.1. táblázat az értékelési programok kidolgozásának keretét adja meg, és nem tekintendő ellenőrzőlistának", illetve hogy „helyénvaló az A.1. táblázat által meghatározott kereten túl – kockázatértékelés alapján – mérlegelni a következőket [ti. a megvalósítandó vizsgálatokat][…]".

— EN ISO 10993-12:2012 szabvány: Orvostechnikai eszközök biológiai értékelése. Minta-előkészítés és referenciaanyagok

A szabvány 10.3.2. pontja, amely az extrakció körülményeivel és módszereivel foglalkozik, kimondja, hogy „az extrakciót a megfelelő extraháló oldószer alkalmazása és – amennyiben ez lehetséges – túlzott expozíció szimulálását lehetővé tevő időbeli/hőmérsékleti feltételek mellett kell végezni. Előfordulhat, hogy a teljes feloldás a megfelelő."

A szabvány mintaextrakciós elvekre vonatkozó (tájékoztató jellegű) C. mellékletének C.1. pontja megállapítja, hogy „ideális esetben az extrakció körülményei és a kivonatnak a vizsgálati rendszerekben való alkalmazása nem csupán a termék használatának valós körülményeit tükrözi, hanem a vizsgálatok célját és előreláthatóságát is", valamint hogy „a veszélyes jelenségek azonosítására és a kockázatok felbecsülésére a biológiai vizsgálatokat eltúlzott és/vagy valós használati körülmények között kell elvégezni […]. A veszélyes jelenségek azonosításához az eltúlzott vagy kimerítő extrakció a megfelelő".

— EN ISO 10993-18:2009 szabvány: Orvostechnikai eszközök biológiai értékelése. Az anyagok kémiai jellemzése

A szabvány 5. pontja többek között kimondja, hogy „a termék alkotóelemeiből eredő kockázatok értékelése érdekében ugyanakkor szükséges összegyűjteni azokat az információkat, amelyek megállapíthatóvá teszik a késztermék valós felhasználási körülményei között az alkotóelemek hozzáférhetőségének mértékét".

(50) Jelen esetben úgy tűnik, hogy a gyártó olyan vizsgálati módszert alkalmazott, amely nem tükrözi az eszköz tényleges használati körülményeit. Konkrétan arról van szó, hogy a kibocsátott ólom mennyiségének meghatározására használt módszer, amely csupán 12 ml vizet használ extrakciós mennyiségként, és csak savas vizet alkalmaz táplálékmassza és megfelelő (dinamikus) környezet nélkül, az eszköz valós felhasználási feltételeit – nevezetesen a nagyobb mennyiségű folyadékkal való lenyelést, a táplálékmassza jelenlétét és a teljes emésztőrendszeren keresztül megtett utat – tekintve nem reprezentatív. Ezenkívül úgy tűnik, hogy a gyártó nem alkalmazott más vizsgálati módszert, különös tekintettel az emberi (*in vivo*) vizsgálatokra, melyek lehetővé teszik a vérkeringésben ténylegesen jelen lévő ólomkoncentráció megállapítását. Ebből következően a gyártó nem bizonyítja, hogy a kibocsátott ólom mennyisége csekély és/vagy kisebb az ICH Q3D iránymutatásban meghatározott referenciahatárértéknél.

(51) A fentiek fényében úgy lehetett tekinteni, hogy az irányelv 5. cikkében említett, állítólagosan alkalmazott szabványokat helytelenül alkalmazták, így az eszközben található ólom jelenlétéhez kötődő kockázatot nem zárták ki.

2.3. **Következtetés**

(52) A francia hatóságok által bejelentett határozatból származó információk és az érdekelt felekkel folytatott konzultációk alapján, valamint a fenti megfontolások figyelembevételével úgy tűnik, hogy a francia hatóságok joggal tekinthették úgy, hogy az eszköz veszélyezteti a személyek egészségét és/vagy biztonságát, és következésképpen ideiglenes intézkedést hozhattak annak érdekében, hogy az eszköz többé ne kerüljön forgalomba, és azt a forgalmazók szintjén a piacról kivonják,

ELFOGADTA EZT A HATÁROZATOT:

1. cikk

A francia hatóságok által 2016. augusztus 16-án a Terrafor és a Defiligne orvostechnikai eszközökre vonatkozóan hozott intézkedés ezen eszközök forgalomba hozatalának felfüggesztése és forgalomból való kivonásuk előírása tekintetében indokolt.

2. cikk

Ennek a határozatnak a tagállamok a címzettjei.

Kelt Brüsszelben, 2018. október 25-én.

a Bizottság részéről
Elżbieta BIEŃKOWSKA
a Bizottság tagja