BESLUIT (EU) 2018/1617 VAN DE COMMISSIE

van 25 oktober 2018

betreffende een door Frankrijk genomen maatregel krachtens Richtlijn 93/42/EEG van de Raad met betrekking tot de medische hulpmiddelen Terrafor en Defiligne

(Kennisgeving geschied onder nummer C(2018) 6943)

(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien Richtlijn 93/42/EEG van de Raad van 14 juni 1993 betreffende medische hulpmiddelen ([1]), en met name artikel 8, lid 2,

Overwegende hetgeen volgt,

1. PROCEDURE

(1) Op 16 augustus 2016 hebben de Franse autoriteiten een besluit vastgesteld op grond van nationale bepalingen tot omzetting van Richtlijn 93/42/EEG (hierna „Richtlijn 93/42/EEG" of „de richtlijn" genoemd) met betrekking tot twee medische hulpmiddelen met dezelfde samenstelling, dezelfde toedieningsweg en dezelfde doeleinden, die worden verkocht onder de namen „Terrafor" en „Defiligne" (hierna „het hulpmiddel" genoemd) en worden vervaardigd door het laboratorium Claytone-Terrafor (hierna „de fabrikant" genoemd).

(2) Het desbetreffende hulpmiddel heeft de vorm van langs orale weg toe te dienen capsules en voorkomt volgens de gebruiksaanwijzing spijsverteringsstoornissen, vermindert spijsverteringsklachten, zorgt voor een vlotte spijsvertering en vermindert het de buikomtrek. De stof die wordt gebruikt bij de vervaardiging van het hulpmiddel is Octalite, een mineraalcomplex van natuurlijke oorsprong (klei).

(3) Volgens het besluit van de Franse autoriteiten kan dit, in het licht van de essentiële eisen van de richtlijn en rekening houdend met de aanwezigheid van lood in het hulpmiddel, gevaar opleveren voor de gezondheid van de gebruikers. In het besluit wordt dan ook bepaald dat de vervaardiging, het in de handel brengen, de distributie, de uitvoer en het gebruik van de medische hulpmiddelen Terrafor en Defiligne worden geschorst, totdat de producten in overeenstemming zijn met de wet- en regelgeving die erop van toepassing is; daarnaast wordt bepaald dat het laboratorium Claytone-Terrafor de medische hulpmiddelen Terrafor en Defiligne op het niveau bij alle betrokken distributeurs moet terugnemen.

(4) Bij brief van 4 oktober 2016 hebben de Franse autoriteiten de Commissie in kennis gesteld van hun besluit van 16 augustus 2016 in het kader van Richtlijn 93/42/EEG.

(5) In het kader van het overleg als bedoeld in artikel 8, lid 2, van Richtlijn 93/42/EEG hebben de diensten van de Commissie de fabrikant per e-mail van 26 oktober 2016 verzocht zijn standpunt te geven ten aanzien van het besluit van de Franse autoriteiten.

(6) Bij brief van 30 november 2016 heeft de fabrikant de diensten van de Commissie een memorandum toegezonden waarin hij het besluit van de Franse autoriteiten betwist.

(7) Op 19 december 2016 vond op verzoek van de fabrikant een vergadering tussen de fabrikant en de diensten van de Commissie plaats.

(8) In de loop van 2017 zijn verschillende e-mails uitgewisseld tussen de fabrikant en de diensten van de Commissie. De diensten van de Commissie hebben de fabrikant meermaals verzocht om contact op te nemen met de Franse autoriteiten om de elementen te bepalen die noodzakelijk zouden zijn om hun beslissing ongedaan te maken.

(9) Per e-mail van 20 maart 2017 heeft de fabrikant de Commissie een verslag van het laboratorium NAMSA ([2]) toegezonden, waaruit volgens de fabrikant de veiligheid van het hulpmiddel zou blijken. De diensten van de Commissie hebben de fabrikant meermaals verzocht dit document aan de Franse autoriteiten te zenden, hetgeen de fabrikant enkele maanden later, in augustus 2017, heeft gedaan. Daarnaast hebben de diensten van de Commissie een e-mailwisseling gehad met de Franse autoriteiten om nadere informatie te verkrijgen.

([1]) PB L 169 van 12.7.1993, blz. 1.
([2]) Dit verslag is getiteld „Addendum to risk assessment N°. 164726 from 17 February 2017".

(10) In juli 2017 heeft de fabrikant bij de Europese Ombudsman een klacht ingediend over de vertraging van de Commissie bij de vaststelling van een besluit. Op 5 april 2018 heeft de Europese Ombudsman besloten de zaak af te ronden, met de conclusie dat er geen sprake was van wanbeheer door de Commissie bij de behandeling van dit dossier.

(11) Per e-mail van 20 november 2017 hebben de Belgische autoriteiten de Commissie in kennis gesteld van hun besluit van 28 oktober 2016 om het in de handel brengen, het in gebruik nemen, de distributie en de invoer van het medische hulpmiddel Terrafor te verbieden en het hulpmiddel uit de handel te nemen.

(12) Op 7 februari 2018 vond op verzoek van de fabrikant een vergadering tussen de fabrikant, de Franse autoriteiten, de Belgische autoriteiten, het laboratorium NAMSA en de diensten van de Commissie plaats.

(13) In maart 2018 hebben de diensten van de Commissie aanvullende vragen gezonden aan de fabrikant, zijn aangemelde instantie (TÜV Rheinland LGA Products GmbH) en aan de Belgische en Franse autoriteiten, die in de maanden maart en april 2018 op deze vragen hebben geantwoord.

2. **BEOORDELING VAN DE GERECHTVAARDIGDE AARD VAN DE MAATREGEL**

(14) Bij Richtlijn 93/42/EEG wordt een systeem vastgesteld waarbij medische hulpmiddelen moeten voldoen aan de in bijlage I van de richtlijn vermelde essentiële eisen die op die producten van toepassing zijn (artikel 3, eerste alinea). Om aan te tonen dat aan deze essentiële eisen wordt voldaan, moet de fabrikant een van de in de richtlijn voorgeschreven conformiteitsbeoordelingsprocedures volgen, waarna hij de CE-markering op de hulpmiddelen mag aanbrengen (artikel 11 en artikel 17, lid 1). De medische hulpmiddelen die zijn voorzien van de CE-markering die aangeeft dat de conformiteit ervan is beoordeeld, mogen vrij circuleren binnen de Unie (artikel 4, lid 1).

(15) Artikel 8 (Vrijwaringsclausule) van Richtlijn 93/42/EEG luidt als volgt: „Wanneer een lidstaat constateert dat […] hulpmiddelen die naar behoren zijn geplaatst en onderhouden en gebruikt worden overeenkomstig hun bestemming, de gezondheid en/of de veiligheid van de patiënten, de gebruikers of, in voorkomend geval, andere personen in gevaar dreigen te brengen, neemt hij alle passende voorlopige maatregelen om deze hulpmiddelen uit de handel te nemen of om het in de handel brengen of het in gebruik nemen van deze hulpmiddelen te verbieden dan wel te beperken. De betrokken lidstaat stelt de Commissie onverwijld in kennis van deze maatregelen, onder vermelding van de redenen voor het besluit […]" (artikel 8, lid 1). De Commissie moet dan beoordelen of de maatregelen al dan niet gerechtvaardigd zijn (artikel 8, lid 2). Het is dus aan de lidstaten om te beoordelen of een product een gevaar vormt voor de gezondheid of de veiligheid van personen en, in voorkomend geval, de nodige maatregelen te nemen. Een dergelijke toepassing kan inhouden dat de nationale autoriteiten ingewikkelde technische of wetenschappelijke beoordelingen moeten maken. De Commissie moet nagaan of deze maatregelen zijn gerechtvaardigd, door zich meer bepaald ervan te vergewissen dat de feitelijke en juridische redenen waardoor de vaststelling is gemotiveerd, gegrond zijn. De Commissie beschikt hierin over een ruime beoordelingsbevoegdheid ([1]).

(16) In dit geval geven de Franse autoriteiten in het besluit en de nota van 4 oktober 2016 aan dat de betrokken hulpmiddelen een gevaar voor de gezondheid kunnen opleveren en niet aan de essentiële eisen voldoen. Het bestaan van een risico voor de gezondheid en/of de veiligheid van personen, met name als gevolg van het niet beantwoorden aan de essentiële eisen als bedoeld in bijlage I van Richtlijn 93/42/EEG, betekent dat een vrijwaringsprocedure wordt ingeleid krachtens artikel 8, lid 1, van deze richtlijn ([2]). Hieruit volgt dat in het onderhavige geval de vrijwaringsclausuleprocedure van toepassing is en dat de Commissie moet beoordelen of de door de Franse autoriteiten genomen maatregel al dan niet gerechtvaardigd is.

(17) Het besluit van de Franse autoriteiten voorziet in de schorsing van de productie, het in de handel brengen, de distributie, de uitvoer en het gebruik van het hulpmiddel en het uit de handel nemen van het hulpmiddel op het niveau van de betrokken distributeurs. Aangezien Richtlijn 93/42/EEG in wezen bepaalt dat hulpmiddelen alleen in de handel gebracht en/of in gebruik genomen mogen worden indien zij aan de eisen van deze richtlijn voldoen (artikel 2) en de lidstaten op geen enkele manier het in de handel brengen en de ingebruikneming mogen verhinderen van hulpmiddelen waarvan, om aan te tonen dat aan de eisen wordt voldaan, de conformiteit overeenkomstig de richtlijn is beoordeeld (artikel 4), en aangezien artikel 8 van de richtlijn bepaalt dat de betrokken lidstaat, in geval van een gevaar voor de gezondheid of de veiligheid, maatregelen moet nemen om

([1]) Zie, wat betreft de vrijwaringsclausule van Richtlijn 2006/42/EG van het Europees Parlement en de Raad van 17 mei 2006 betreffende machines en tot wijziging van Richtlijn 95/16/EG (PB L 157 van 9.6.2006, blz. 24), met name het arrest van het Hof van 15 juli 2015, CSF/Commissie, T-337/13, ECLI:EU:T:2015:502, punten 46, 79 en 80.

([2]) Arrest van het Hof van Justitie van 22 april 2015, Italië/Commissie, C-120/14 P, ECLI:EU:C:2015:252, punt 71.

„om deze hulpmiddelen uit de handel te nemen of om het in de handel brengen of het in gebruik nemen van deze hulpmiddelen te verbieden dan wel te beperken" en de Commissie moet nagaan of deze maatregelen zijn gerechtvaardigd, heeft het onderhavige besluit van de Commissie betrekking op de maatregel van de Franse autoriteiten om de aanwezigheid op de markt van het betrokken hulpmiddel te beperken.

(18) Uit het besluit van de Franse autoriteiten en uit overleg met belanghebbenden blijkt dat er twijfels bestaan over de naleving van de essentiële eisen van de richtlijn met betrekking tot de verhouding tussen het nut en het risico en de beperking van risico's alsmede de juiste toepassing van de normen.

2.1. **Niet-naleving van de essentiële eisen**

2.1.1. *Essentiële eisen met betrekking tot de verhouding tussen het nut en het risico*

(19) Bijlage I, punt 1, van Richtlijn 93/42/EEG luidt: „De hulpmiddelen moeten zodanig zijn ontworpen en vervaardigd dat het gebruik ervan geen gevaar oplevert voor de klinische toestand of de veiligheid van de patiënten, noch voor de veiligheid en de gezondheid van de gebruikers of, in voorkomend geval, van andere personen, wanneer ze worden gebruikt op de voorgeschreven wijze en overeenkomstig hun beoogde gebruik, met dien verstande dat eventuele risico's die aan het beoogde gebruik ervan kunnen zijn verbonden, aanvaardbare risico's vormen ten opzichte van het nut van het hulpmiddel voor de patiënt en verenigbaar zijn met een hoog niveau van bescherming van de gezondheid en de veiligheid […]". Bijlage I, punt 6, van de richtlijn luidt: „Eventuele ongewenste bijwerkingen moeten aanvaardbare risico's vormen ten opzichte van de prestaties die aan het hulpmiddel worden toegeschreven".

(20) Wat de risico's betreft, moet allereerst worden opgemerkt dat het risico als gevolg van de inname van lood in ruime mate gedocumenteerd is, met name in publicaties die worden vermeld in de „Guideline for elemental impurities — Q3D" van de International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ([1]), in het „Report on Carcinogens, fourteenth edition" van het Amerikaanse Department of Health and Human Services, in het Wetenschappelijk advies over lood in levensmiddelen van de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA) en in de publicaties die worden vermeld in Verordening (EG) nr. 1881/2006 ([2]). In het onderhavige geval bevat het hulpmiddel lood en is het bestemd om te worden ingenomen.

(21) Verder moet worden opgemerkt dat de bevolking op diverse manieren wordt blootgesteld aan lood (via de lucht, het water, levensmiddelen), zodat eventuele bijkomende blootstelling als gevolg van het gebruik van het hulpmiddel het risico van blootstelling aan lood verhoogt.

(22) De Franse autoriteiten verwijzen naar de „Guideline for elemental impurities — Q3D" (hierna „de ICH Q3D-handleiding" genoemd), opgesteld door de International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), die in december 2014 is goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en door het EMA wordt toegepast op nieuwe aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen vanaf juni 2016 en op bestaande vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen vanaf december 2017. Deze handleiding heeft betrekking op elementaire onzuiverheden in geneesmiddelen, oftewel elementen die geen therapeutisch voordeel opleveren voor de patiënt, zodat het niveau ervan binnen aanvaardbare grenswaarden blijft. De handleiding bevat de dagelijkse toegestane blootstelling voor de elementen die een bron van toxicologische problemen vormen. Wat lood betreft, stelt de handleiding dat blootstelling daaraan neurologische aandoeningen, voortplantingsstoornissen, immuunstoornissen, cardiovasculaire aandoeningen en nieraandoeningen kan veroorzaken; zij stelt de toegestane dagelijkse blootstelling vast op 5 µg per dag, ongeacht de wijze van toediening.

(23) De analyses waarop de Franse autoriteiten zich baseren, laten een loodgehalte in het hulpmiddel zien van 16 tot 22,9 µg/g. Een behandeling met 6 capsules van 335 mg per dag (oftewel 2 g per dag), zoals gespecificeerd in de gebruiksaanwijzing bij het hulpmiddel, komt overeen met een hoeveelheid loodinname van 32-46 µg per dag, wat verschillende malen hoger is dan de drempelwaarde van 5 µg per dag.

(24) Met betrekking tot het gebruik van de ICH Q3D-handleiding moet worden opgemerkt dat deze handleiding, die weliswaar formeel voor geneesmiddelen geldt, betrekking heeft op de aanwezigheid van elementen (waaronder lood) die geen therapeutisch voordeel opleveren (elementaire onzuiverheden) en toxicologische problemen met zich meebrengen in producten die onder andere langs orale weg worden toegediend. Zij kan dus als relevant worden beschouwd voor de beoordeling van het risico van het gebruik van een medisch hulpmiddel dat lood als onzuiverheid bevat en dat langs orale weg wordt toegediend.

([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]) Verordening (EG) nr. 1881/2006 van de Commissie van 19 december 2006 tot vaststelling van de maximumgehalten aan bepaalde verontreinigingen in levensmiddelen (PB L 364 van 20.12.2006, blz. 5).

(25) Ten slotte moet worden opgemerkt dat de fabrikant de aanwezigheid van lood in het hulpmiddel niet betwist. De fabrikant betwist evenmin dat het hulpmiddel lood afgeeft, zij het met de aantekening dat de afgifte laag is. Bovendien geeft de fabrikant aan dat de risico's die worden beschreven in de door de Franse autoriteiten genoemde rapporten — namelijk de cardiovasculaire, neurologische en nefrotoxische effecten van lood bij de mens — in aanmerking zijn genomen via de informatie in de gebruiksaanwijzing bij het hulpmiddel, zodat aan de essentiële eis van bijlage I, punt 1, bij de richtlijn wordt voldaan; zo wordt erkend dat het gebruik van het hulpmiddel risico's met zich meebrengt, maar dat deze op een aanvaardbaar niveau liggen. Bovendien wordt in een door de fabrikant aangehaald rapport van het laboratorium NAMSA erkend dat er de aanwezigheid van lood in het hulpmiddel een risico vormt, dat als laag wordt aangeduid.

(26) Uit het bovenstaande volgt dat het gebruik van het hulpmiddel een risico inhoudt voor de gezondheid of veiligheid van patiënten, dat door de fabrikant binnen aanvaardbare grenzen moet worden gehouden ten opzichte van de voordelen van het hulpmiddel.

(27) Wat de baten betreft, voorkomt het hulpmiddel volgens de gebruiksaanwijzing spijsverteringsstoornissen, vermindert het spijsverteringsklachten, zorgt het voor een vlotte spijsvertering en vermindert het de buikomtrek. Er zij op gewezen dat overeenkomstig artikel 1, lid 2, van de richtlijn een medisch hulpmiddel wordt verondersteld medische doeleinden te hebben. In dit geval blijkt dat van de vier claims in de bijsluiter alleen die welke betrekking heeft op het voorkomen van spijsverteringsstoornissen eventueel kan worden aangemerkt als medisch. Wegens het ontbreken van nauwkeurige gegevens in de gebruiksaanwijzing of de technische documentatie, en gezien de andere claims en de reclame voor het hulpmiddel die gericht is op het verkrijgen van een „platte buik" kan worden aangenomen dat de spijsverteringsstoornissen in kwestie licht van aard zijn. Kortom, het medische voordeel van het hulpmiddel blijkt klein.

(28) Gelet op het voorgaande konden de Franse autoriteiten overwegen dat het hulpmiddel niet voldeed aan de essentiële eisen van de richtlijn wat betreft de verhouding tussen het nut en het risico.

(29) Die conclusie wordt bevestigd door de niet-naleving van de essentiële eis inzake de klinische evaluatie. Bijlage I, punt 6 bis, van Richtlijn 93/42/EEG luidt: „Om aan te tonen dat aan de essentiële eisen is voldaan, moet een klinische evaluatie overeenkomstig bijlage X worden verricht." In bijlage X (klinische evaluatie), punt 1.1, van de richtlijn wordt met name het volgende gesteld: „Het bewijs van naleving van de eisen betreffende de eigenschappen en prestaties in normale gebruiksomstandigheden van het hulpmiddel, bedoeld in de punten 1 en 3 van bijlage I, alsmede de evaluatie van de bijwerkingen en van de aanvaardbaarheid van de verhouding tussen het nut en het risico, bedoeld in punt 6 van bijlage I, moeten in het algemeen op klinische gegevens gebaseerd zijn".

(30) Wat de baten betreft, voorkomt het hulpmiddel volgens de gebruiksaanwijzing spijsverteringsstoornissen, vermindert het spijsverteringsklachten, zorgt het voor een vlotte spijsvertering en vermindert het de buikomtrek. In de conclusies van het verslag over de klinische evaluatie dat op verzoek van de fabrikant is uitgevoerd door het laboratorium NAMSA ([1]) en dat betrekking heeft op alle beschikbare gegevens, staat dat er drie klinische claims zijn beoordeeld („vermindert spijsverteringsklachten, helpt de omtrek van de taille te verminderen, zorgt voor een snelle verbetering van de spijsvertering") en dat alleen de claims die betrekking hebben op de vermindering van de spijsverteringsklachten en de vermindering van de omtrek van de taille worden onderbouwd door klinische gegevens. De vierde claim met betrekking tot het voorkomen van spijsverteringsstoornissen wordt niet genoemd in de conclusies van het verslag over de klinische evaluatie. De fabrikant heeft dus geen kennis gegeven van klinische gegevens die alle geclaimde heilzame effecten onderbouwen, en met name het bestaan van een positief effect in de zin van het voorkomen van spijsverteringsstoornissen. Hieruit volgt dat bij de beoordeling van de klinische gegevens niet werd bevestigd dat het hulpmiddel voldeed aan de essentiële eis met betrekking tot de verhouding tussen het nut en het risico.

(31) Gelet op het voorgaande kon het hulpmiddel worden geacht niet te voldoen aan de essentiële eis met betrekking tot de klinische evaluatie, in samenhang met de essentiële eis met betrekking tot de verhouding tussen het nut en het risico.

2.1.2. *Essentiële eisen met betrekking tot de beperking van de risico's*

(32) Bijlage I, punt 7.2, van Richtlijn 93/42/EEG luidt: „De hulpmiddelen moeten zodanig zijn ontworpen, vervaardigd en verpakt dat het gevaar dat door de aanwezige besmettende stoffen en resten wordt gevormd voor degenen die bij het vervoer, de opslag en het gebruik betrokken zijn, en voor de patiënt, tot een minimum beperkt wordt, gelet op de bestemming van het product. Bijzondere aandacht dient uit te gaan naar blootgestelde weefsels en naar de duur en de frequentie van de blootstelling.". Bijlage I, punt 7.5, van de richtlijn luidt: „De hulpmiddelen moeten zodanig zijn ontworpen en vervaardigd dat het gevaar dat gevormd wordt door de stoffen die het hulpmiddel afgeeft, tot een minimum wordt beperkt. Bijzondere aandacht dient te gaan naar stoffen die kankerverwekkend, mutageen of vergiftig voor de voortplanting zijn, als bedoeld in bijlage I bij Richtlijn 67/548/EEG

([1]) Het rapport is getiteld „Project 164726 — Clinical evaluation report — Ventre plat devices — Version: V2 final May 24, 2016".

van de Raad van 27 juni 1967 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de indeling, de verpakking en het eigenschappen van gevaarlijke stoffen […]". Bijlage I bij Richtlijn 67/548/EEG van de Raad ([1]) is bijlage VI, deel 3, van Verordening (EG) nr. 1272/2008 van het Europees Parlement en de Raad ([2]) geworden.

(33) Uit het bovenstaande volgt dat het gebruik van het hulpmiddel een risico inhoudt voor de gezondheid of veiligheid van patiënten (punten 20-26), dat de fabrikant tot een minimum moet beperken. Bovendien is lood ingedeeld als giftig voor de voortplanting giftige in bijlage VI, deel 3, bij Verordening (EG) nr. 1272/2008; ook wordt het beschouwd door het Europees Agentschap voor chemische stoffen (ECHA) als „substance of very high concern" (zeer zorgwekkende stof) ([3]); dit rechtvaardigt dat er bijzondere aandacht aan wordt besteed.

(34) De eerder genoemde essentiële eisen kunnen inhouden dat de fabrikant van een medisch hulpmiddel de partijen grondstof moet kiezen die het minste risico opleveren wat betreft het gehalte aan giftige stoffen, d.w.z. de concentratie van een schadelijke stof in de partijen grondstof verifiëren en de partijen selecteren met een concentratie die in overeenstemming is met de stand van de wetenschap. In dit geval bevat de grondstof die in het hulpmiddel wordt verwerkt, te weten leem, schadelijke stoffen, waaronder lood, in concentraties die kunnen variëren omdat het gaat om een grondstof van natuurlijke oorsprong. De Franse autoriteiten evenals de Belgische autoriteiten hebben aangetoond dat het loodgehalte van verschillende partijen capsules van het hulpmiddel sterk varieert. De fabrikant had de mogelijkheid het loodgehalte van de verschillende partijen klei vóór de vervaardiging te controleren en alleen de partijen met een laag loodgehalte te selecteren, wat zou hebben verzekerd dat de concentratie in de capsules die uit deze grondstof werden vervaardigd onder de drempelwaarde van de ICH Q3D-handleiding had gelegen. Volgens het contract tussen de fabrikant en zijn leverancier werden de partijen grondstof getest op hun loodgehalte en aanvaardde de fabrikant partijen waarvan het loodgehalte niet hoger was dan 15 ppm. Een gehalte van 15 ppm is gelijk aan 15 µg/g. Gelet op het feit dat een dagelijkse inname van 6 capsules neerkomt op 2 g, kan de hoeveelheid lood die wordt ingenomen door patiënten oplopen tot 30 µg per dag, ver boven de drempelwaarde van 5 µg per dag. De fabrikant heeft dus de risico's in verband met de aanwezigheid van lood bij het selecteren van de partijen grondstof niet zo veel mogelijk beperkt, wat het mogelijk zou hebben gemaakt een hulpmiddel te vervaardigen met een loodgehalte van minder dan de drempelwaarde van de ICH Q3D-handleiding.

(35) De genoemde essentiële eisen kunnen ook reden zijn voor de fabrikant van een hulpmiddel om uit verschillende grondstoffen er één te kiezen die de minste risico's met betrekking tot giftige stoffen oplevert. Punt 7.1 van bijlage I bij de richtlijn stelt dat „bijzondere aandacht dient uit te gaan naar de keuze van de gebruikte materialen, met name wat de toxiciteit […] betreft". In dit geval hebben andere grondstoffen — zoals bv. actieve kool, simeticon of dimeticon — vergelijkbare eigenschappen als klei en kunnen deze het door de fabrikant geclaimde medische doel voor zijn hulpmiddel bereiken, namelijk het voorkomen van spijsverteringsstoornissen. Deze andere grondstoffen worden niet geacht lood bevatten en brengen dus niet de risico's met zich mee die gepaard gaan met het hulpmiddel in kwestie. De fabrikant heeft echter niet gezocht naar een alternatieve grondstof die niet verontreinigd is met giftige stoffen (zie e-mail van 30 maart 2018). Hij heeft het risico in verband met de aanwezigheid van lood in het hulpmiddel derhalve niet op deze manier zo veel mogelijk beperkt.

(36) Gelet op het voorgaande mochten de Franse autoriteiten overwegen dat het hulpmiddel niet voldeed aan de essentiële eisen van de richtlijn wat betreft de verhouding tussen het nut en het risico.

2.1.3. *Bezwaren van de fabrikant betreffende de niet-naleving van de essentiële eisen*

(37) De fabrikant zet vraagtekens bij het gebruik van de ICH Q3D-handleiding. Hij betoogt met name dat de handleiding ratione materiae — zij is van toepassing op geneesmiddelen — en ratione temporis — zij is van toepassing op nieuwe aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen vanaf juni 2016 en op bestaande vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen vanaf december 2017 — niet toepasselijk is en dat de toepassing ervan in strijd is met het legaliteitsbeginsel en het rechtszekerheidsbeginsel.

(38) Echter, toepassing van de Q3D-handleiding past in het kader van artikel 8, lid 1, van de richtlijn, dat stelt dat een lidstaat voorlopige maatregelen moet nemen indien hij constateert dat een medisch hulpmiddel een risico oplevert voor de veiligheid en/of gezondheid, en niet de elementen beperkt waarop de lidstaat zich kan beroepen om het bestaan van dit risico aan te tonen. Om de hierboven genoemde redenen (punt 24) blijkt de handleiding, hoewel deze formeel van toepassing is op geneesmiddelen, relevant voor het vaststellen van het risico in verband met de aanwezigheid van lood in een medisch hulpmiddel, waarvan de situatie vergelijkbaar is met die van een geneesmiddel. Hieruit volgt dat het beroep op de handleiding zowel juridisch onderbouwd als voorspelbaar lijkt.

([1]) PB 196 van 16.8.1967, blz. 1.
([2]) Verordening (EG) nr. 1272/2008 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 2008 betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels tot wijziging en intrekking van de Richtlijnen 67/548/EEG en 1999/45/EG en tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1907/2006 (PB L 353 van 31.12.2008, blz. 1).
([3]) https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.028.273

(39) De fabrikant zet vraagtekens bij de methode die is gebruikt om de risico's te beoordelen. Hij stelt met name dat deze methode, die gebaseerd is op de hoeveelheid lood in het hulpmiddel, niet relevant is om de naleving van de essentiële eisen te beoordelen met betrekking tot de stoffen die worden vrijgegeven door een hulpmiddel, en niet op een hulpmiddel op basis van klei waaruit deze elementen niet vrijkomen.

(40) Echter, in de huidige omstandigheden, waarbij geen in-vivo-onderzoek is gedaan om de hoeveelheid lood te bepalen die daadwerkelijk door het hulpmiddel wordt vrijgegeven, kan via de methode die gebaseerd is op de hoeveelheid aanwezige giftige stof in het hulpmiddel worden bepaald hoeveel ervan in het organisme kan vrijkomen en kan dus het risico van stoffen die vrijkomen uit het hulpmiddel worden beoordeeld. Ook moet worden opgemerkt dat niet wordt betwist dat er sprake is van een zekere loodafgifte door het hulpmiddel (deze blijkt onder andere uit tests die de fabrikant zelf heeft gedaan) en bovendien dat de fabrikant deze afgifte weliswaar als laag aanmerkt, maar dat de wijze waarop de fabrikant tot deze conclusie komt betwistbaar is (zie de punten 47 e.v. hieronder).

(41) De fabrikant stelt dat zelfs indien de ICH Q3D-handleiding was gebruikt, de hoeveelheid vrijgekomen lood (op 3,126 µg per dag volgens de schatting in zijn brief van 30 november 2016 en 3,96 µg per dag volgens het rapport van het laboratorium NAMSA van februari 2017) is onder de drempelwaarde van de ICH Q3D-handleiding ligt (namelijk 5 µg per dag).

(42) De door de fabrikant gebruikte methode voor het bepalen van de hoeveelheid lood die wordt vrijgegeven door het hulpmiddel is echter betwistbaar (zie de punten 47 e.v. hieronder) en kan dus niet worden gebruikt om aan te tonen dat de hoeveelheid aan de hand van deze methode zo laag is dat deze geen risico vormt, rekening houdend met de ICH Q3D-handleiding en andere relevante documenten.

(43) De fabrikant voert aan dat rekening is gehouden met de door de Franse autoriteiten vermelde risico's (cardiovasculaire, neurologische en nefrotoxische aandoeningen) door middel van de informatie in de gebruiksaanwijzing bij het hulpmiddel, zodat het hulpmiddel in overeenstemming is met de essentiële eis van bijlage I, punt 1, bij de richtlijn. Voorts stelt hij dat een overmatige blootstelling aan lood kan worden voorkomen door maatregelen van de fabrikant zoals informatie in de gebruiksaanwijzing, zodat een maatregel van de autoriteiten die onder meer het in de handel brengen verbiedt en bepaalt dat het hulpmiddel uit de handel moet worden genomen, in strijd is met het evenredigheidsbeginsel.

(44) De informatie die de fabrikant opneemt in de gebruiksaanwijzing en waarin beperkingen aan het gebruik van het hulpmiddel worden opgelegd aan bepaalde patiënten (kinderen, zwangere vrouwen en personen met een nierziekte) volstaat echter niet om het risico van loodvergiftiging voor de gehele bevolking op te heffen. Een in-vivo-onderzoek waaruit zou blijken dat de hoeveelheid lood die daadwerkelijk door het hulpmiddel wordt vrijgegeven onder de drempelwaarde van de handleiding ligt, zou helpen het risico van een overmatige blootstelling aan lood uit te sluiten.

(45) Artikel 8, lid 1, van Richtlijn 93/42/EEG houdt rekening met het evenredigheidsbeginsel door te bepalen dat wanneer een risico voor de gezondheid en/of de veiligheid van personen wordt geconstateerd, passende voorlopige maatregelen moeten worden genomen om de hulpmiddelen uit de handel te nemen of om het in de handel brengen van de hulpmiddelen te verbieden dan wel te beperken. In het onderhavige geval betekent dit dat als de Franse autoriteiten een dergelijk risico constateren, een maatregel tot schorsing van het in de handel brengen van het hulpmiddel en het uit de handel nemen van het hulpmiddel op het niveau van de distributeurs totdat het in overeenstemming is gebracht met de regelgeving, zowel in overeenstemming is met artikel 8, lid 1, van de richtlijn als met het evenredigheidsbeginsel.

(46) Gelet op het voorgaande zijn de door de fabrikant naar voren gebracht bezwaren niet van dien aard dat de constatering van de Franse autoriteiten dat het hulpmiddel niet voldoet aan bepaalde essentiële eisen van de richtlijn, in twijfel kan worden getrokken.

2.2. **Onjuiste toepassing van de normen**

(47) Uit artikel 8, lid 1, van Richtlijn 93/42/EEG volgt dat het risico dat lidstaten verplicht maatregelen nemen met name kan voortvloeien uit een onjuiste toepassing van de in artikel 5 van de richtlijn bedoelde normen, waarvan wordt gesteld dat zij zijn toegepast.

(48) De fabrikant stelt dat het hulpmiddel is geëvalueerd en dat is vastgesteld dat het voldoet aan bepaalde geharmoniseerde normen voor de biologische evaluatie van medische hulpmiddelen (met name de normen EN ISO 10993-1 2009/AC: 2010, EN ISO 10993-12 2012, EN ISO 10993-17 2009 en EN ISO 10993-18 2009) die overeenkomen met bepaalde essentiële eisen van de richtlijn en waarvan de referentie is bekendgemaakt in het *Publicatieblad van de Europese Unie*, zodat het hulpmiddel in overeenstemming met de desbetreffende essentiële eisen moet worden geacht.

(49) Deze normen voor de biologische evaluatie van de medische hulpmiddelen schrijven onder andere voor dat bij de gebruikte methode de reële gebruiksomstandigheden van het hulpmiddel moeten worden gereproduceerd en dat het nodig kan zijn andere proeven uit te voeren dan die welke in de normen worden beschreven, zoals blijkt uit de hieronder vermelde bepalingen.

— Norm EN ISO 10993-1 2010: biologische evaluatie van medische hulpmiddelen — evaluaties en proeven in een proces van risicobeheer

De invoering van de norm betekent met name dat „bij deze aanpak het onderzoek en de evaluatie van alle beschikbare gegevens zo nodig worden gecombineerd met de selectie en de uitvoering van aanvullende proeven, waardoor een volledige evaluatie van de biologische reacties wordt verkregen voor elk medisch hulpmiddel in verband met een veilig gebruik ervan"; dat „de biologische evaluatie onder meer gebaseerd is op in-vitro- en in-vivo-testmethoden en diermodellen"; dat „ISO 10993 niet bedoeld is om te voorzien in een reeks rigide testmethoden met criteria voor aanvaarding en weigering"; dat deze norm moet worden gebruikt „met inachtneming van alle factoren met betrekking tot het hulpmiddel, het beoogde gebruik ervan en de kennis over het medische hulpmiddel gebaseerd op de raadpleging van de wetenschappelijke literatuur en eerdere klinische proeven".

In punt 4.4 van de norm wordt met name bepaald dat „bij de keuze van de proeven en de noodzakelijke gegevens in een biologische evaluatie alsmede de interpretatie ervan rekening moet worden gehouden met de chemische samenstelling van de materialen, inclusief de blootstellingsomstandigheden alsmede de aard, de omvang, de frequentie en de duur van de blootstelling van het menselijk lichaam aan het hulpmiddel of de bestanddelen ervan, zodat de hulpmiddelen kunnen worden ingedeeld om de selectie van de passende proeven te vergemakkelijken […]. De nodige zorgvuldigheid bij de biologische evaluatie wordt voornamelijk bepaald door de aard, de omvang, de duur en de frequentie van de blootstelling en de gevaren die voor het materiaal zijn geïdentificeerd.".

Punt 6.1 van de norm stelt met name dat „de resultaten van de risicobeoordeling kunnen leiden tot de conclusie dat een aanvullende karakterisering van de materialen nodig is, bijvoorbeeld wanneer de veiligheidsmarge niet toereikend wordt geacht als een chemisch product in zijn totaliteit moest vrijkomen. In dergelijke gevallen kan gebruik worden gemaakt van een extractieproef waarbij klinische blootstelling wordt gesimuleerd om de mate van klinische blootstelling van het chemische bestanddeel in te schatten".

Punt 6.2.2 van de norm, dat betrekking heeft op de omschrijving van de proeven, stelt met name dat „het noodzakelijk is voor de proeven dat elk hulpmiddel volgens zijn eigen capaciteiten wordt beoordeeld. Aanvullende proeven die niet zijn vermeld in de tabel [van bijlage A] kunnen nodig zijn" (punt 6.2.2.1), „in-vivotests kunnen nodig zijn om de biologische afbreekbaarheid van een materiaal te beoordelen"(punt 6.2.2.13) en „toxicokinetische studies moeten worden overwogen indien […] de afgifte van grote hoeveelheden lekkende producten en de potentieel toxische of reactieve afbraak vanuit het medische hulpmiddel naar het lichaam tijdens het klinische gebruik zeker of waarschijnlijk zijn" (6.2.2.14).

Bijlage A (informatief) van de norm, die een tabel bevat waarin de biologische evaluatie wordt beschreven die in aanmerking moet worden genomen in het licht van de aard en de duur van het contact met het menselijk lichaam, heeft uitdrukkelijk geen betrekking op langs orale weg toe te dienen medische hulpmiddelen. Hierin wordt aangegeven dat „tabel A.1 een kader biedt voor de ontwikkeling van een evaluatieprogramma en niet een checklist" en dat „naast het in tabel A.1 geboden kader rekening moet worden gehouden met hetgeen volgt [te weten de te verrichten proeven] aan de hand van een risicobeoordeling […]".

— Norm EN ISO 10993-12 2012: biologische evaluatie van medische hulpmiddelen — voorbereiding van monsters en referentiemateriaal

Punt 10.3.2 van de norm, dat betrekking heeft op de voorwaarden en methoden voor extractie, houdt met name in dat „de extractie moet worden uitgevoerd met het juiste extractiemiddel en de tijd/temperatuur waarmee een overmatige blootstelling kan worden gesimuleerd wanneer dat mogelijk is. Het is mogelijk dat volledige oplossing wenselijk is".

Bijlage C (informatief) van de norm die betrekking heeft op de beginselen voor de extractie van het monster, punt C.1, stelt met name dat „in het ideale geval de omstandigheden van de extractie en de toepassing van het extract op de testsystemen niet alleen overeenkomen met de reële gebruiksomstandigheden van het product, maar ook met het doel en de voorspelbaarheid van de proeven" en dat „de biologische proeven worden uitgevoerd om gevaarlijke verschijnselen te signaleren en de risico's bij overmatig en/of reëel gebruik in te schatten […]. De overmatige of volledige extractie zijn erop afgestemd gevaarlijke verschijnselen te signaleren.".

— Norm EN ISO 10993-18 2009: biologische evaluatie van medische hulpmiddelen — chemische karakterisering van materialen

Punt 5 van de norm stelt onder andere: „Om de risico's van de bestanddelen van het product te beoordelen, is het echter noodzakelijk om de nodige informatie te verzamelen om de omvang van de beschikbare bestanddelen in reële gebruiksomstandigheden van het eindproduct aan te tonen.".

(50) In dit geval blijkt dat de fabrikant een testmethode heeft gebruikt die niet overeenkomt met de reële gebruiksomstandigheden van het hulpmiddel. Met name de methode om de hoeveelheid vrijkomend lood te bepalen, die erin bestaat slechts 12 ml water als extractievolume te gebruiken en alleen aangezuurd water te gebruiken zonder bolus of adequate (dynamische) omgeving, is niet representatief voor de reële gebruiksomstandigheden van het hulpmiddel, te weten de inname met een grotere hoeveelheid vloeistof, de aanwezigheid van een bolus en het traject van het gehele darmkanaal. Bovendien blijkt dat de fabrikant niet heeft gebruikgemaakt van een andere testmethode, waaronder proeven bij de mens (in vivo) waarbij het daadwerkelijke loodgehalte in de bloedbaan wordt gemeten. Hieruit volgt dat de fabrikant niet aantoont dat de hoeveelheid vrijkomend lood laag is en/of onder de referentiedrempelwaarde van de ICH Q3D-handleiding ligt.

(51) Gelet op het voorgaande luidde het oordeel dat er sprake was van een onjuiste toepassing van de in artikel 5 van de richtlijn bedoelde normen, waarvan wordt gesteld dat zij zijn toegepast, hetgeen betekent dat het risico in verband met de aanwezigheid van lood in het hulpmiddel niet is uitgesloten.

2.3. **Conclusie**

(52) Uit de gegevens in het door de Franse autoriteiten ter kennis gegeven besluit alsmede overleg met de belanghebbenden en rekening houdend met het voorgaande blijkt dat de Franse autoriteiten rekening kon houden met het feit dat het hulpmiddel de gezondheid en/of veiligheid van personen in gevaar dreigt te brengen, en dus een voorlopige maatregel kon nemen om ervoor te zorgen dat het hulpmiddel niet meer in de handel zou worden gebracht en op het niveau van de distributeurs uit de handel zou worden genomen,

HEEFT HET VOLGENDE BESLUIT VASTGESTELD:

Artikel 1

De door de Franse autoriteiten op 16 augustus 2016 genomen maatregel betreffende de medische hulpmiddelen Terrafor en Defiligne, namelijk de schorsing van het in de handel brengen en het uit de handel nemen van deze hulpmiddelen, gerechtvaardigd is.

Artikel 2

Dit besluit is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te Brussel, 25 oktober 2018.

Voor de Commissie
Elżbieta BIEŃKOWSKA
Lid van de Commissie