DECIZIA (UE) 2018/1617 A COMISIEI

din 25 octombrie 2018

privind o măsură adoptată de Franța în conformitate cu Directiva 93/42/CEE a Consiliului privind dispozitivele medicale Terrafor și Defiligne

[notificată cu numărul C(2018) 6943]

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Directiva 93/42/CEE a Consiliului din 14 iunie 1993 privind dispozitivele medicale, în special articolul 8 alineatul (2) ([1]),

întrucât,

1. PROCEDURĂ

(1) La 16 august 2016, autoritățile franceze au adoptat o decizie bazată pe dispozițiile naționale care transpun Directiva 93/42/CEE (denumită în continuare „Directiva 93/42/CEE" sau „directiva"), referitoare la două dispozitive medicale având aceeași compoziție, aceeași cale de administrare și aceleași scopuri, comercializate sub numele de „Terrafor" sau „Defiligne" (denumite în continuare „dispozitivul"), fabricate de către Laboratorul Claytone-Terrafor (denumit în continuare „producătorul").

(2) Dispozitivul în cauză se prezintă sub formă de capsule administrate oral și asigură, conform instrucțiunilor de utilizare, „prevenirea tulburărilor digestive, reducerea disconfortului digestiv, restabilirea confortului digestiv și reducerea circumferinței taliei". Substanța folosită la fabricarea dispozitivului este Octalite, un complex mineral de origine naturală (argilă).

(3) Conform deciziei autorităților franceze, având în vedere cerințele esențiale derivate din directivă și ținând cont de prezența plumbului în dispozitiv, dispozitivul poate să pună în pericol sănătatea utilizatorilor. Drept urmare, decizia prevede că „se suspendă fabricarea, punerea pe piață, distribuirea, exportul și utilizarea dispozitivelor medicale Terrafor și Defiligne […] până la punerea în conformitate a produselor cu dispozițiile legislative și de reglementare care li se aplică"; în plus, „Laboratorul Claytone-Terrafor are obligația de a retrage dispozitivele medicale Terrafor și Defiligne de la toți distribuitorii în cauză".

(4) Prin scrisoarea din 4 octombrie 2016, autoritățile franceze au notificat Comisia cu privire la decizia lor din 16 august 2016 în temeiul Directivei 93/42/CEE.

(5) În cadrul consultărilor menționate la articolul 8 alineatul (2) din Directiva 93/42/CEE, printr-un e-mail transmis în 26 octombrie 2016, serviciile Comisiei au invitat producătorul să-și exprime poziția față de decizia autorităților franceze.

(6) Prin scrisoarea din 30 noiembrie 2016, producătorul a transmis serviciilor Comisiei un memorandum care expune motivele pentru care contestă decizia autorităților franceze.

(7) În 19 decembrie 2016, la cererea producătorului, s-a organizat o întâlnire între producător și serviciile Comisiei.

(8) Pe parcursul anului 2017, s-au schimbat numeroase e-mailuri între producător și serviciile Comisiei. Serviciile Comisiei i-au solicitat producătorului, în mai multe rânduri, în special să contacteze autoritățile franceze în vederea stabilirii elementelor care ar fi necesare pentru anularea deciziei acestor autorități.

(9) Prin e-mailul din 20 martie 2017, producătorul a prezentat Comisiei un raport elaborat de laboratorul NAMSA ([2]) care demonstrează, în opinia producătorului, siguranța dispozitivului. Serviciile Comisiei i-au solicitat în mod repetat producătorului să transmită acest document autorităților franceze, iar producătorul a procedat astfel câteva luni mai târziu, în august 2017. În paralel, serviciile Comisiei au comunicat prin e-mail cu autoritățile franceze pentru a obține informații suplimentare.

([1]) JO L 169, 12.7.1993, p. 1.
([2]) Acest raport este intitulat „Addendum to risk assessment No 164726 from 17 February 2017".

(10) În iulie 2017, producătorul a depus o plângere la Ombudsmanul European privind întârzierea Comisiei în adoptarea unei decizii. În 5 aprilie 2018, Ombudsmanul a decis să închidă cazul, concluzionând că nu a existat o administrare defectuoasă din partea Comisiei în soluționarea acestui caz.

(11) Prin e-mailul transmis în 20 noiembrie 2017, autoritățile belgiene au notificat Comisiei decizia pe care au luat-o în 28 octombrie 2016 de a interzice introducerea pe piață, punerea în funcțiune, distribuția și importul dispozitivului medical Terrafor și de a impune retragerea de pe piață a dispozitivului menționat.

(12) La 7 februarie 2018, la solicitarea producătorului, s-a organizat o reuniune la care au participat producătorul, autoritățile franceze, autoritățile belgiene, laboratorul NAMSA și serviciile Comisiei.

(13) În martie 2018, serviciile Comisiei au trimis întrebări scrise suplimentare producătorului, organismului său notificat (TÜV Rheinland LGA Products GmbH) și autorităților belgiene și franceze, care au răspuns la aceste întrebări în martie și aprilie 2018.

2. EXAMINAREA CARACTERULUI JUSTIFICAT AL MĂSURII

(14) Directiva 93/42/CEE stabilește un sistem prin care dispozitivele medicale trebuie să îndeplinească cerințele esențiale prevăzute de anexa I la directivă care li se aplică (articolul 3 primul paragraf). Producătorul, pentru a dovedi respectarea acestor cerințe esențiale, trebuie să urmeze una dintre procedurile de evaluare a conformității prevăzute de directivă, care permite aplicarea marcajului CE pe dispozitive [articolul 11 și articolul 17 alineatul (1)]. Dispozitivele care poartă marcajul CE indicând faptul că au fost supuse unei evaluări a conformității lor pot circula liber în cadrul Uniunii [articolul 4 alineatul (1)].

(15) Cu toate acestea, în conformitate cu articolul 8 (clauza de protecție) din Directiva 93/42/CEE, „În cazul în care un stat membru constată că dispozitivele […] care sunt corect instalate, întreținute și utilizate în conformitate cu scopul propus pot să compromită sănătatea și/sau siguranța pacienților, utilizatorilor sau, după caz, a altor persoane, statul membru respectiv ia toate măsurile provizorii necesare pentru a retrage aceste dispozitive de pe piață sau pentru a interzice sau restrânge introducerea lor pe piață sau punerea lor în funcțiune. Statul membru notifică imediat Comisia asupra acestor măsuri, precizând [în plus] motivele deciziei luate […]” [articolul 8 alineatul (1)]. Comisia trebuie după aceea să stabilească dacă măsurile sunt sau nu justificate [articolul 8 alineatul (2)]. Astfel, statele membre au competența să evalueze dacă un produs poate să compromită sănătatea sau siguranța persoanelor și, dacă da, să ia măsurile necesare. Un astfel de exercițiu poate implica, din partea autorităților naționale, evaluări tehnice sau științifice complexe. Este de competența Comisiei să verifice caracterul justificat al acestor măsuri, asigurându-se în special de caracterul fundamentat al motivelor juridice și de fapt care au stat la baza adoptării acestor măsuri. În acest context, Comisiei i se recunosc competențe discreționare ample ([1]).

(16) În acest caz, în decizia și nota notificate în 4 octombrie 2016, autoritățile franceze consideră că dispozitivele în cauză „pot prezenta un risc pentru sănătate” și că „nu îndeplinesc cerințele esențiale”. Or, existența unui risc pentru sănătatea și/sau siguranța persoanelor, rezultând în special din nerespectarea cerințelor esențiale prevăzute în anexa I la Directiva 93/42/CEE implică angajarea într-o procedură de clauză de protecție în temeiul articolului 8 alineatul (1) din această directivă ([2]). Rezultă că, în acest caz, se aplică procedura clauzei de protecție, astfel încât Comisiei îi revine sarcina de a stabili dacă măsura adoptată de autoritățile franceze este sau nu justificată.

(17) Decizia autorităților franceze prevede suspendarea „fabricării, introducerii pe piață, distribuției, exportului și utilizării” dispozitivului și retragerea dispozitivului de la distribuitorii în cauză. În condițiile în care Directiva 93/42/CEE prevede, în esență, că dispozitivele medicale nu pot fi introduse pe piață și/sau puse în funcțiune decât dacă îndeplinesc cerințele prevăzute de directivă (articolul 2 și că statele membre nu pot împiedica introducerea pe piață și punerea în funcțiune a dispozitivelor care, pentru a dovedi respectarea cerințelor, au făcut obiectul unei evaluări a conformității acestora în conformitate cu directiva (articolul 4 și în condițiile în care articolul 8 din directivă impune statului membru în cauză, în cazul în care există un risc pentru sănătate sau siguranță, să ia

([1]) A se vedea în special, cu privire la clauza de protecție din Directiva 2006/42/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 17 mai 2006 privind echipamentele tehnice și de modificare a Directivei 95/16/CE (JO L 157, 9.6.2006, p. 24), Hotărârea Tribunalului din 15 iulie 2015, CSF/Comisia, T-337/13, ECLI:EU:T:2015:502, punctele 46, 79 și 80.

([2]) A se vedea Hotărârea Curții de Justiție din 22 aprilie 2015, Klein/Comisia C-120/14 P, ECLI:EU:C:2015:252, punctul 71.

măsuri „pentru a retrage aceste dispozitive de pe piață sau pentru a interzice sau restrânge introducerea lor pe piață sau punerea lor în funcțiune” și solicită Comisiei să verifice caracterul justificat al acestor măsuri, această decizie a Comisiei se referă la măsura luată de autoritățile franceze prin faptul că restrânge prezența pe piață a dispozitivului în cauză.

(18) Din decizia notificată de autoritățile franceze și din consultările cu părțile interesate rezultă că se pune în discuție respectarea cerințelor esențiale prevăzute de directivă referitoare la raportul risc/beneficiu și la reducerea la minimum a riscurilor, precum și aplicarea corectă a standardelor.

2.1. **Nerespectarea cerințelor esențiale**

2.1.1. *Cerințe esențiale referitoare la raportul beneficiu/risc*

(19) Anexa I punctul 1 la Directiva 93/42/CEE prevede: „Dispozitivele trebuie proiectate și fabricate în așa fel încât, în cazul în care sunt utilizate în condițiile și în conformitate cu scopul propus, să nu compromită starea clinică sau siguranța pacienților sau siguranța și sănătatea utilizatorilor sau, în funcție de situație, ale altor persoane, cu condiția ca orice riscuri care ar putea fi legate de utilizarea lor să reprezinte riscuri acceptabile în comparație cu avantajele pentru pacient și ca ele să fie compatibile cu un nivel ridicat de protecție a sănătății și siguranței […]” Anexa I punctul 6 la directivă prevede: „Orice efect secundar nedorit trebuie să constituie un risc acceptabil în comparație cu performanțele stabilite de producător.”

(20) În ceea ce privește riscurile, trebuie să se indice în primul rând că riscul cauzat de ingestia de plumb este bine documentat, în special în publicațiile citate în „Guideline for elemental impurities – Q3D” instituit de către International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ([1]) în „Report on Carcinogens, fourteenth edition” al Departamentului Sănătății și Serviciilor Sociale al SUA, în „Scientific opinion on lead in food” a Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară (EFSA) și în publicațiile citate în Regulamentul (CE) nr. 1881/2006 al Comisiei ([2]). În cazul de față dispozitivul conține plumb și se intenționează să fie ingerat.

(21) În continuare, trebuie remarcat faptul că populația este expusă la plumb în numeroase moduri (aer, apă, alimente), astfel încât orice expunere suplimentară, cum ar fi cea generată de utilizarea dispozitivului, crește riscul legat de expunerea la plumb.

(22) În plus, autoritățile franceze fac referire la „Guideline for elemental impurities – Q3D” (denumit în continuare „Ghidul ICH Q3D”), instituit de International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), adoptat de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) în decembrie 2014 și aplicat de aceasta în cazul noilor cereri de autorizare a introducerii pe piață a medicamentelor începând cu iunie 2016, precum și în cazul autorizațiilor existente de introducere pe piață a medicamentelor începând cu decembrie 2017. Acest Ghid se referă la impuritățile elementare din medicamente, și anume la elementele care nu oferă beneficii terapeutice pacientului, astfel încât nivelul lor trebuie să rămână în limite acceptabile. Ghidul stabilește o expunere zilnică autorizată pentru elemente care generează preocupări de natură toxicologică. În cazul plumbului, Ghidul indică faptul că expunerea la acest element poate provoca efecte neurologice, reproductive, imune, cardiovasculare și renale; Ghidul stabilește expunerea zilnică permisă la 5 µg pe zi, indiferent de calea de administrare.

(23) Analizele la care se referă autoritățile franceze indică existența unui nivel de plumb în dispozitiv de 16 până la 22,9 µg/g. Un tratament cu 6 capsule de 335 mg pe zi (cu alte cuvinte 2 g pe zi), așa cum se prevede în instrucțiunile de utilizare a dispozitivului, corespunde unei cantități de plumb ingerate de 32 până la 46 µg pe zi, fiind de câteva ori mai mare decât pragul de referință de 5 µg pe zi.

(24) În ceea ce privește referirea la Ghidul ICH Q3D, trebuie remarcat faptul că acest Ghid, în plus față de aplicarea în mod oficial în cazul medicamentelor, se referă la prezența elementelor (inclusiv a plumbului) care nu oferă beneficii terapeutice (impurități elementare) și care generează preocupări toxicologice în produsele administrate, *inter alia*, pe cale orală. Prin urmare, ea poate fi considerată relevantă pentru evaluarea riscului asociat utilizării unui dispozitiv medical care conține plumb într-o stare de impuritate și care se administrează pe cale orală.

([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]) Regulamentul (CE) nr. 1881/2006 al Comisiei din 19 decembrie 2006 de stabilire a nivelurilor maxime pentru anumiți contaminanți din produsele alimentare (JO L 364, 20.12.2006, p. 5).

(25) În cele din urmă, trebuie remarcat faptul că producătorul nu contestă prezența plumbului în dispozitiv. În plus, producătorul nu contestă eliberarea de plumb de către dispozitiv, considerând că această eliberare este redusă. De asemenea, producătorul indică faptul că riscurile identificate de rapoartele citate de autoritățile franceze – și anume efectele cardiovasculare, neurologice și nefrotoxice ale plumbului la om – au fost luate în considerare prin indicațiile din instrucțiunile de utilizare a dispozitivului, astfel încât să fie respectată cerința esențială prevăzută de anexa I punctul 1 la directivă; el recunoaște și că utilizarea dispozitivului prezintă riscuri, considerând că acestea sunt la un nivel acceptabil. În plus, un raport al laboratorului NAMSA, citat de producător, recunoaște existența unui risc legat de prezența plumbului în dispozitiv, calificând acest risc ca fiind scăzut.

(26) Din aceste elemente rezultă că utilizarea dispozitivului implică un risc pentru sănătatea sau siguranța pacienților pe care producătorul trebuie să îl mențină în limite acceptabile din punct de vedere al avantajelor oferite de dispozitiv.

(27) În ceea ce privește beneficiile, în conformitate cu instrucțiunile de utilizare, dispozitivul este destinat pentru „prevenirea tulburărilor digestive, reducerea disconfortului digestiv, restabilirea confortului digestiv și reducerea circumferinței taliei". Trebuie reamintit faptul că, în conformitate cu articolul 1 alineatul (2) din directivă, un dispozitiv medical presupune un scop medical. În acest caz, se pare că, din cele patru revendicări prevăzute de instrucțiunile de utilizare, doar cea referitoare la „prevenirea tulburărilor digestive" poate, eventual, să fie calificată drept medicală. În absența precizărilor din instrucțiunile de utilizare sau documentația tehnică și având în vedere alte revendicări și promovarea publicitară făcută pentru dispozitiv care pune accentul pe obținerea unui „abdomen plat", se poate crede că tulburările digestive în cauză nu prezintă importanță. În concluzie, beneficiul medical al dispozitivului este scăzut.

(28) Având în vedere aceste elemente, autoritățile franceze ar putea considera că dispozitivul nu respectă cerințele esențiale prevăzute de directivă în ceea ce privește raportul risc/beneficiu.

(29) Această concluzie se confirmă prin nerespectarea cerinței esențiale privind evaluarea clinică. Anexa I punctul 6a la Directiva 93/42/CEE prevede: „Demonstrarea conformității cu cerințele esențiale trebuie să includă o evaluare clinică în conformitate cu anexa X." Anexa X (evaluare clinică) punctul 1.1 la directivă prevede în special: „Ca regulă generală, confirmarea conformității cu cerințele privind caracteristicile și performanțele menționate la punctele 1 și 3 din anexa I, în condiții normale de utilizare a dispozitivului, precum și evaluarea efectelor secundare și a acceptabilității raportului beneficii/riscuri, menționat la punctul 6 din anexa I, trebuie să se bazeze pe date clinice."

(30) În acest caz, așa cum este indicat mai sus, în ceea ce privește beneficiile, dispozitivul este destinat pentru „prevenirea tulburărilor digestive, reducerea disconfortului digestiv, restabilirea confortului digestiv și reducerea circumferinței taliei". Totuși, în concluziile raportului de evaluare clinică elaborat de către laboratorul NAMSA la solicitarea producătorului ([1]) și având în vedere toate datele disponibile, se precizează că trei revendicări clinice au fost investigate („reduce disconfortul digestiv, ajută la reducerea circumferinței taliei, permite îmbunătățirea rapidă a confortului digestiv") și că doar două revendicări legate de reducerea disconfortul digestiv și de reducerea circumferinței taliei sunt considerate a fi argumentate prin date clinice. A patra revendicare referitoare la prevenirea tulburărilor digestive nu este menționată în concluziile acestui raport de evaluare clinică. Prin urmare, producătorul nu a furnizat date clinice care să susțină existența tuturor efectelor benefice revendicate, inclusiv existența unui efect benefic în ceea ce privește prevenirea tulburărilor digestive. Rezultă că evaluarea datelor clinice nu confirmă îndeplinirea de către dispozitiv a cerinței esențiale privind relația dintre beneficii și riscuri.

(31) Având în vedere aceste elemente, se poate considera că dispozitivul nu îndeplinește cerința esențială privind evaluarea clinică, în legătură cu cerința esențială privind relația dintre beneficii și riscuri.

2.1.2. *Cerințe esențiale referitoare la reducerea riscurilor la minimum*

(32) Anexa I punctul 7.2 la Directiva 93/42/CEE prevede: „Dispozitivele sunt proiectate, fabricate și ambalate astfel încât să reducă la minimum riscul reprezentat de contaminanți și reziduuri pentru persoanele implicate în transportul, depozitarea și utilizarea dispozitivelor, precum și pentru pacienți, luând în considerare scopul propus al produsului. O atenție deosebită trebuie acordată țesuturilor expuse, cât și duratei și frecvenței de expunere." Anexa I punctul 7.5 la directivă prevede: „Dispozitivele trebuie proiectate și fabricate astfel încât să se reducă la minimum riscurile generate de scurgerea de substanțe din dispozitiv. Se acordă o atenție specială substanțelor care sunt cancerigene, mutagene sau toxice pentru reproducere, în conformitate cu anexa I la Directiva

([1]) Acest raport este intitulat „Project 164726 – Clinical evaluation report – Ventre plat devices – Version: V2 final May 24, 2016".

67/548/CEE a Consiliului din 27 iunie 1967 privind apropierea actelor cu putere de lege și a actelor administrative referitoare la clasificarea, ambalarea și etichetarea substanțelor periculoase […].” Anexa I la Directiva 67/548/CEE a Consiliului ([1]) a devenit anexa VI partea 3 la Regulamentul (CE) nr. 1272/2008 al Parlamentului European și al Consiliului ([2]).

(33) Din elementele menționate mai sus rezultă că utilizarea dispozitivului presupune un risc pentru sănătatea sau siguranța pacienților (punctele 20-26) pe care producătorul trebuie să-l reducă la minimum. În plus, plumbul este clasificat drept substanță toxică pentru reproducere în anexa VI partea 3 la Regulamentul (CE) nr. 1272/2008; de asemenea, se consideră că plumbul este o „substance of very high concern” de către Agenția Europeană pentru Produse Chimice (ECHA) ([3]); acest lucru justifică faptul că i se acordă o atenție specială.

(34) Cerințele esențiale menționate mai sus pot presupune pentru producătorul unui dispozitiv medical alegerea de loturi de materii prime cu cel mai mic risc din punct de vedere al substanțelor toxice pe care le conțin, și anume verificarea concentrației unei substanțe dăunătoare în loturile de materii prime și selectarea de loturi cu concentrația compatibilă cu stadiul tehnicii. În acest caz, materia primă utilizată în compoziția dispozitivului, și anume argila, conține substanțe nocive, în special plumb, în concentrații care pot varia având în vedere că materia primă este de origine naturală. Atât autoritățile franceze, cât și autoritățile belgiene au evidențiat o variație puternică a conținutului de plumb în diferite loturi de capsule ale dispozitivului. Producătorul a avut posibilitatea de a verifica conținutul de plumb din diferite loturi de argilă înainte de fabricație și de a selecta numai loturile ale căror conținut redus în plumb ar fi asigurat faptul că respectivele capsule produse din această materie primă au o concentrație sub pragul prevăzut de Ghidul ICH Q3D. Însă, conform contractului dintre producător și furnizorul său, loturile de materii prime au fost testate în ceea ce privește conținutul lor de plumb și producătorul a acceptat loturi cu concentrația de plumb mai mică decât 15 ppm. Nivelul de 15 ppm este echivalent cu 15 µg/g. Având în vedere faptul că tratamentul zilnic cu 6 capsule corespunde unei cantități de 2 g, cantitatea de plumb ingerată de pacienți ar putea ajunge la 30 µg pe zi, cu mult peste pragul de 5 µg pe zi. Prin urmare, producătorul nu a redus suficient de mult riscul legat de prezența plumbului în dispozitiv prin selectarea de loturi de materii prime care ar fi permis fabricarea unui dispozitiv care conține un nivel de plumb mai mic decât pragul stabilit de Ghidul ICH Q3D.

(35) Cerințele esențiale menționate mai sus pot, de asemenea, să determine producătorul unui dispozitiv să aleagă dintre diferite materii prime pe cea care prezintă cel mai mic risc în ceea ce privește substanțele toxice pe care le conține. Într-adevăr, punctul 7.1 din anexa I la directivă prevede că „O atenție deosebită trebuie să se acorde alegerii materialelor utilizate, în mod deosebit cu privire la toxicitate […]”. În acest caz, alte materii prime – cum ar fi de exemplu carbonul activ, simeticona sau dimeticona – au proprietăți similare cu argila și ar putea fi susceptibile să atingă scopul medical revendicat de producător pentru dispozitivul său, și anume „prevenirea tulburărilor digestive”. Aceste alte materii prime nu sunt considerate a conține plumb și, prin urmare, nu sunt susceptibile de a provoca riscurile pe care le generează dispozitivul în cauză. Cu toate acestea, producătorul nu a căutat o materie primă alternativă care să nu prezinte contaminare cauzată de substanțe toxice (a se vedea e-mailul său din 30 martie 2018). Prin urmare, nu a redus suficient de mult riscul asociat cu prezența plumbului în dispozitiv prin acest mijloc.

(36) Având în vedere aceste elemente, autoritățile franceze ar putea considera că dispozitivul nu respectă cerințele esențiale prevăzute de directivă în ceea ce privește reducerea la minimum a riscurilor.

2.1.3. *Obiecții ridicate de producător în ceea ce privește nerespectarea cerințelor esențiale*

(37) Producătorul pune sub semnul întrebării utilizarea Ghidului ICH Q3D. Acesta a susținut, în special, că Ghidul nu se aplică *ratione materiae* – se aplică medicamentelor – și nici *ratione temporis* – se aplică în cazul noilor cereri de autorizare a introducerii pe piață a medicamentelor începând cu iunie 2016, precum și în cazul autorizațiilor existente de introducere pe piață a medicamentelor începând cu decembrie 2017 – și că aplicarea sa este contrară principiilor legalității și securității juridice.

(38) Cu toate acestea, utilizarea Ghidului ICH Q3D respectă prevederile articolului 8 alineatul (1) din directivă, care impune unui stat membru să adopte anumite măsuri provizorii în cazul în care constată că un dispozitiv medical prezintă riscuri pentru siguranță și/sau sănătate și care nu limitează elementele pe care statul membru se poate baza pentru a demonstra existența acestui risc. În plus, pentru motivele menționate mai sus (punctul 24), deși se aplică în mod oficial în cazul medicamentelor, Ghidul este relevant pentru a constata riscul asociat cu prezența plumbului într-un dispozitiv medical a cărui situație este similară cu cea a unui medicament. Rezultă că, utilizarea Ghidului este atât fundamentată juridic, cât și previzibilă.

([1]) JO 196, 16.8.1967, p. 1.
([2]) Regulamentul (CE) nr. 1272/2008 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 2008 privind clasificarea, etichetarea și ambalarea substanțelor și amestecurilor (JO L 353, 31.12.2008, p. 1).
([3]) https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.028.273

(39) Producătorul pune sub semnul întrebării metoda utilizată pentru evaluarea riscului. Acesta susține, în special, că această metodă, care se bazează pe cantitatea de plumb conținută în dispozitiv, nu este relevantă pentru evaluarea respectării cerințelor esențiale care se referă la substanțele eliberate de un dispozitiv și că aceasta nu este adaptată pentru un dispozitiv pe bază de argilă, care nu-și eliberează elementele.

(40) Cu toate acestea, în circumstanțele cazului de față, în absența unui studiu *in vivo* care să permită evaluarea cantității de plumb pe care o eliberează efectiv dispozitivul, metoda bazată pe cantitatea de substanță toxică conținută în dispozitiv permite stabilirea cantității susceptibile a se elibera în organism și, astfel, evaluarea riscului generat de substanțele eliberate de dispozitiv. Trebuie să se precizeze de asemenea că, pe de o parte, existența unei anumite eliberări de plumb de către dispozitiv nu este contestată (rezultă în special din testele efectuate de producător însuși) și că, pe de altă parte, chiar dacă producătorul consideră că importanța acestei eliberări este redusă, metoda utilizată de producător pentru a ajunge la această concluzie poate fi contestată (a se vedea mai jos, punctul 47 și următoarele).

(41) Producătorul susține că, deși s-a utilizat Ghidul ICH Q3D, cantitatea de plumb eliberată (pe care a estimat-o la 3,126 µg pe zi, în scrisoarea sa din 30 noiembrie 2016 și care este estimată la 3,96 µg pe zi în raportul elaborat de laboratorul NAMSA în februarie 2017) ar fi sub pragul menționat în Ghidul ICH Q3D (care este de 5 µg pe zi).

(42) Cu toate acestea, metoda utilizată de producător pentru a stabili cantitatea de plumb eliberată de dispozitiv poate fi contestată (a se vedea mai jos, punctul 47 și următoarele) și, prin urmare, nu se poate afirma că respectiva cantitate determinată prin această metodă este la acest nivel scăzut la care nu prezintă niciun risc, luând în considerare Ghidul ICH Q3D și alte documente de referință.

(43) Producătorul susține că riscurile (cardiovasculare, neurologice și nefrotoxice) identificate de autoritățile franceze au fost luate în considerare prin indicațiile din instrucțiunile de utilizare a dispozitivului, astfel încât dispozitivul este conform cu cerințele esențiale prevăzute de anexa I punctul 1 la directivă. De asemenea, acesta susține că expunerea excesivă la plumb poate fi evitată utilizând măsurile producătorului, cum ar fi indicațiile din instrucțiunile de utilizare, astfel încât o măsură a autorităților care, *inter alia*, interzice introducerea pe piață și impune retragerea de pe piață a dispozitivului, este contrară principiului proporționalității.

(44) Cu toate acestea, indicațiile adăugate de producător în instrucțiunile de utilizare și restricționare a utilizării dispozitivului de către anumiți pacienți (copii, femei gravide și persoane care suferă de afecțiuni renale) nu fac posibilă eliminarea riscului de intoxicare cu plumb care afectează întreaga populație. Un studiu *in vivo* care ar demonstra că respectiva cantitate de plumb eliberată efectiv de dispozitiv este sub pragul prevăzut de Ghid ar contribui la eliminarea riscului unei expuneri excesive la plumb.

(45) Articolul 8 alineatul (1) din Directiva 93/42/CEE ia în considerare principiul proporționalității, prevăzând că, constatarea unui risc pentru sănătatea și/sau siguranța persoanelor impune luarea unor măsuri utile și provizorii de retragere de pe piață sau interzicere sau restricționare a introducerii pe piață. În cazul de față, rezultă că, în cazul în care autoritățile franceze evidențiază un astfel de risc, o măsură constând în impunerea suspendării introducerii pe piață a dispozitivului și retragerea dispozitivului de la distribuitori până la punerea în conformitate cu reglementările este în conformitate cu articolul 8 alineatul (1) din directivă și cu principiul proporționalității.

(46) Ținând cont de aceste elemente, obiecțiile formulate de producător nu sunt de natură să pună în discuție constatarea făcută de autoritățile franceze cu privire la nerespectarea de către dispozitiv a anumitor cerințe esențiale prevăzute de directivă.

2.2. **Aplicarea necorespunzătoare a standardelor**

(47) Din articolul 8 alineatul (1) din Directiva 93/42/CEE rezultă că riscul care impune statelor membre să ia măsuri poate apărea în special din aplicarea necorespunzătoare a standardelor menționate la articolul 5 din directivă și a căror aplicare se solicită.

(48) Producătorul susține că dispozitivul a fost evaluat și că s-a constatat că acesta respectă anumite standarde armonizate pentru evaluarea biologică a dispozitivelor medicale (în special EN ISO 10993-1 2009/AC: 2010, EN ISO 10993-12 2012, EN ISO 10993-17 2009 și EN ISO 10993-18 2009) care corespund unor anumite cerințe esențiale prevăzute de directivă și a căror referință s-a publicat în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*, astfel încât dispozitivul trebuie să fie prezumat ca respectând cerințele esențiale în cauză.

(49) Aceste standarde privind evaluarea biologică a dispozitivelor medicale prevăd în special faptul că metoda utilizată trebuie să reproducă condițiile reale de utilizare a dispozitivului medical și poate fi necesară efectuarea de teste suplimentare față de cele prevăzute în standarde, așa cum arată dispozițiile de mai jos.

— Standardul EN ISO 10993-1 2010: Evaluarea biologică a dispozitivelor medicale - evaluări și teste în cadrul unui proces de gestionare a riscurilor

Introducerea standardului indică, *inter alia*, că „această abordare combină examinarea și evaluarea tuturor datelor existente cu, dacă este necesar, selectarea și punerea în aplicare a testelor suplimentare, ceea ce permite efectuarea unei evaluări complete a răspunsurilor biologice pentru fiecare dispozitiv medical în ceea ce privește siguranța utilizării acestuia"; că „evaluarea biologică se bazează, printre altele, pe metodele de testare *in vitro* și *in vivo* și pe modele animale"; că „ISO 10993 nu are ca scop furnizarea unui set rigid de metode de testare cu criterii de acceptare și respingere"; că trebuie să se utilizeze „ținând seama de toți factorii legați de dispozitiv, de utilizarea intenționată și de cunoștințele actuale cu privire la dispozitivul medical obținute prin consultarea literaturii științifice și a experiențelor clinice anterioare".

În special, punctul 4.4 din standard prevede că „alegerea testelor și a datelor necesare în cadrul unei evaluări biologice și interpretarea acestora trebuie să ia în considerare compoziția chimică a materialelor, inclusiv condițiile de expunere, precum și natura, gradul, frecvența și durata expunerii corpului uman la dispozitiv sau la componentele acestuia, pentru a permite clasificarea dispozitivelor în scopul de a facilita selectarea testelor corespunzătoare (…). Rigoarea necesară în evaluarea biologică este determinată în primul rând de natura, gradul, durata și frecvența expunerii și pericolele identificate pentru material."

În special, punctul 6.1 din standard prevede că „rezultatele evaluării riscurilor poate [sic] duce la concluzia că este necesară o caracterizare suplimentară a materialelor, de exemplu atunci când marja de siguranță nu este considerată suficientă în cazul în care s-ar elibera întreaga substanță chimică. În astfel de cazuri, un test de extracție care simulează o expunere clinică poate fi util pentru a estima gradul de expunere clinică a constituentului chimic".

Punctul 6.2.2 din standard, cu privire la descrierea testelor, indică în special că „este esențial pentru teste ca fiecare dispozitiv să fie luat în considerare în funcție de propriile capacități. Pot fi necesare teste suplimentare care nu sunt enumerate în tabelul [din anexa A]" (punctul 6.2.2.1), că „testele *in vivo* pot fi necesare pentru evaluarea biodegradării unui material" (punctul 6.2.2.13) și că „trebuie să se aibă în vedere studii toxicocinetice dacă […] există certitudinea sau probabilitatea de eliberare de cantități semnificative de produse extractibile și de degradare potențial toxice sau reactive de către dispozitivul medical către corp în timpul utilizării clinice" (6.2.2.14).

Anexa A (informativă) la standard, care include un tabel cu descrierea testelor de evaluare biologică care trebuie să fie luate în considerare în ceea ce privește natura contactului cu corpul uman și durata contactului, nu reglementează în mod expres dispozitivele medicale ingerabile. Aceasta specifică faptul că „tabelul A.1 oferă un cadru pentru elaborarea unui program de evaluare și nu o listă de verificare" și că „pe lângă cadrul oferit în tabelul A.1, este necesar să se țină seama de următoarele [și anume testele care trebuie să fie efectuate] conform unei evaluări a riscurilor […]".

— Standardul EN ISO 10993-12 2012: evaluarea biologică a dispozitivelor medicale - pregătirea probelor și materialelor de referință

Punctul 10.3.2 din standard, care se referă la condițiile și metodele de extracție, prevede în special că „extracția trebuie să fie efectuată utilizând solventul de extracție adecvat și condițiile de timp/temperatură care permit simularea unei expuneri exagerate când acest lucru este posibil. Este posibil ca dizolvarea completă să fie adecvată".

Anexa C (informativă) la standard, care se referă la principiile pentru extragerea probelor, punctul C.1, prevede în special că „în mod ideal, condițiile de extracție și utilizare a extractului în sistemele de testare reflectă nu numai condițiile efective de utilizare a produsului, ci și scopul și previzibilitatea testelor" și că „testele biologice sunt efectuate pentru a identifica fenomenele periculoase și pentru a estima riscurile în condiții de utilizare exagerată și/sau reală […]. Extracția exagerată sau extracția exhaustivă se adaptează pentru identificarea fenomenelor periculoase".

— Standardul EN ISO 10993-18 2009: evaluarea biologică a dispozitivelor medicale – caracterizare chimică a materialelor

Punctul 5 din standard prevede în special că „pentru a evalua riscurile generate de componentele produsului, este totuși necesar să se adune informațiile care permit demonstrarea gradului de disponibilitate a componentelor în condiții reale de utilizare a produsului finit".

(50) În acest caz, se pare că producătorul a folosit o metodă de testare care nu reflectă condițiile reale de utilizare a dispozitivului. În special, metoda utilizată pentru a stabili cantitatea de plumb eliberată, care constă în folosirea a numai 12 ml de apă ca volum de extracție și utilizarea numai a apei acidulate fără bol alimentar sau un mediu adecvat (dinamic), nu este reprezentativă pentru condițiile reale de utilizare a dispozitivului, și anume ingerarea cu o cantitate mai mare de lichid, prezența bolului alimentar și parcurgerea întregului tract digestiv. În plus, se pare că producătorul nu a utilizat altă metodă de testare, în special testele la om (*in vivo*) care să permită stabilirea nivelului de plumb care se găsește efectiv în circulația sanguină. Rezultă că producătorul nu stabilește că cantitatea de plumb eliberată este scăzută și/sau sub pragul de referință prevăzut de Ghidul ICH Q3D.

(51) Având în vedere aceste elemente, se poate considera că standardele menționate la articolul 5 din directivă și a căror aplicare se pretinde s-au aplicat necorespunzător, astfel încât nu s-a eliminat riscul asociat prezenței plumbului în dispozitiv.

2.3. **Concluzie**

(52) Pe baza informațiilor reieșite din decizia notificată de autoritățile franceze, a consultărilor cu părțile interesate și ținând seama de toate considerațiile de mai sus, se demonstrează că autoritățile franceze ar putea considera că dispozitivul ar putea pune în pericol sănătatea și/sau siguranța persoanelor și, prin urmare, ar putea lua o măsură provizorie, astfel încât dispozitivul să nu mai fie introdus pe piață și să fie retras de pe piață la nivel de distribuitor,

ADOPTĂ PREZENTA DECIZIE:

Articolul 1

Măsura luată de autoritățile franceze în 16 august 2016 privind dispozitivele medicale Terrafor și Defiligne, care suspendă introducerea pe piață și prevede retragerea de pe piață a acestor dispozitive, este justificată.

Articolul 2

Prezenta decizie se adresează statelor membre.

Adoptată la Bruxelles, 25 octombrie 2018.

Pentru Comisie
Elżbieta BIEŃKOWSKA
Membru al Comisiei