SKLEP KOMISIJE (EU) 2018/1617

z dne 25. oktobra 2018

o ukrepu Francije na podlagi Direktive Sveta 93/42/EGS v zvezi z medicinskima pripomočkoma Terrafor in Defiligne

(notificirano pod dokumentarno številko C(2018) 6943)

(Besedilo velja za EGP)

EVROPSKA KOMISIJA JE –

ob upoštevanju Pogodbe o delovanju Evropske unije,

ob upoštevanju Direktive Sveta 93/42/EGS z dne 14. junija 1993 o medicinskih pripomočkih ([1]) in zlasti člena 8(2) Direktive,

ob upoštevanju naslednjega:

1. POSTOPEK

(1) Francoski organi so 16. avgusta 2016 na podlagi nacionalnih predpisov, s katerimi se prenaša Direktiva 93/42/EGS (v nadaljnjem besedilu: „Direktiva 93/42/EGS“ ali „Direktiva“), sprejeli odločitev, ki se nanaša na dva medicinska pripomočka z enako sestavo, enako potjo uporabe in v enak namen, ki se tržita pod imenom „Terrafor“ ali „Defiligne“ (v nadaljnjem besedilu: pripomoček), proizvaja pa ju družba Laboratoire Claytone-Terrafor (v nadaljnjem besedilu: proizvajalec).

(2) Zadevni pripomoček je v obliki želatinskih kapsul za peroralno uporabo ter je v skladu z navodilom za uporabo namenjen preprečevanju prebavnih motenj, zmanjševanju prebavnih nevšečnosti, ponovni vzpostavitvi prebavnega udobja in zmanjševanju obsega trebuha. Pri proizvodnji uporabljena snov je oktalit (octalite), rudninski kompleks naravnega izvora (glina).

(3) Ta snov lahko v skladu z odločitvijo francoskih organov glede na bistvene zahteve Direktive in prisotnost svinca v pripomočku pomeni tveganje za zdravje uporabnikov. Zato je v odločitvi določeno, da se proizvodnja, dajanje v promet, distribucija, izvoz in uporaba medicinskih pripomočkov Terrafor in Defiligne prekine do uskladitve proizvodov z zakoni in predpisi, ki se zanju uporabljajo, poleg tega pa mora laboratorij Claytone-Terrafor umakniti medicinska pripomočka Terrafor in Defiligne pri vseh zadevnih distributerjih.

(4) V okviru Direktive 93/42/EGS so francoski organi odločitev z dne 16. avgusta 2016 priglasili Komisiji z dopisom z dne 4. oktobra 2016.

(5) Službe Komisije so v okviru posvetovanj na podlagi člena 8(2) Direktive 93/42/EGS z elektronskim sporočilom z dne 26. oktobra 2016 pozvale proizvajalca k predložitvi stališča v zvezi z odločitvijo francoskih organov.

(6) Proizvajalec je z dopisom z dne 30. novembra 2016 službam Komisije poslal memorandum z obrazložitvijo, zakaj izpodbija odločitev francoskih organov.

(7) Na predlog proizvajalca je 19. decembra 2016 potekal sestanek med proizvajalcem in službami Komisije.

(8) Proizvajalec in službe Komisije so si leta 2017 izmenjali številna elektronska sporočila. Službe Komisije so proizvajalca med drugim večkrat pozvale, naj stopi v stik s francoskimi organi glede določitve potrebnih elementov za preklic odločitve teh organov.

(9) Proizvajalec je z elektronskim sporočilom z dne 20. marca 2017 poslal Komisiji poročilo laboratorija NAMSA ([2]), ki po mnenju proizvajalca dokazuje neškodljivost pripomočka. Službe Komisije so proizvajalca večkrat pozvale k posredovanju tega dokumenta francoskim organom, kar je proizvajalec storil več mesecev pozneje, in sicer avgusta 2017. Hkrati so službe Komisije po elektronski poti komunicirale s francoskimi organi, da bi pridobile dodatne informacije.

([1]) UL L 169, 12.7.1993, str. 1.
([2]) Navedeno poročilo je naslovljeno „Addendum to risk assessment No 164726 from 17 February 2017“.

(10) Proizvajalec je julija 2017 pri evropskem varuhu človekovih pravic vložil pritožbo, ker Komisija še ni sprejela odločitve. Varuh človekovih pravic je 5. aprila 2018 sklenil ustaviti postopek, ker pri obravnavanju zadeve s strani Komisije ni prišlo do nepravilnosti.

(11) 20. novembra 2017 so belgijski organi obvestili Komisijo o odločitvi z dne 28. oktobra 2016 o prepovedi dajanja v promet, dajanja v uporabo, distribucije in uvoza medicinskega pripomočka Terrafor ter o odreditvi umika navedenega pripomočka s trga.

(12) Na predlog proizvajalca je 7. februarja 2018 potekal sestanek med proizvajalcem, francoskimi organi, belgijskimi organi, laboratorijem NAMSA in službami Komisije.

(13) Službe Komisije so marca 2018 proizvajalcu, njegovemu priglašenemu organu (TÜV Rheinland LGA Products GMBH) ter belgijskim in francoskim organom poslale dodatna pisna vprašanja, na katera so navedeni odgovorili marca in aprila 2018.

2. **PRESOJA UPRAVIČENOSTI UKREPA**

(14) Z Direktivo 93/42/EGS je bil vzpostavljen sistem, po katerem morajo medicinski pripomočki izpolnjevati bistvene zahteve iz Priloge I k navedeni direktivi, ki se uporabljajo zanje (prvi odstavek člena 3). Proizvajalec mora za dokaz, da izpolnjuje te bistvene zahteve, ravnati po enem od postopkov ocenjevanja skladnosti iz Direktive, s čimer se omogoči pritrditev oznake CE na pripomočke (člen 11 in člen 17(1)). Za pripomočke z oznako CE, ki pomeni, da je bila njihova skladnost ocenjena, velja prosti pretok v Uniji (člen 4(1)).

(15) Vendar člen 8 (zaščitna klavzula) Direktive 93/42/EGS določa, da „če kaka država članica ugotovi, da lahko pripomočki […] pri predvidenem namenu in ob pravilni namestitvi, vzdrževanju in uporabi škodljivo vplivajo na zdravje in/ali varnost bolnikov, uporabnikov in, če to pride v poštev, drugih oseb, sprejme ustrezne začasne ukrepe za umik takih pripomočkov s trga ali za prepoved ali omejitev njihovega dajanja na trg ali v uporabo. Država članica nemudoma obvesti Komisijo o vseh takih ukrepih z navedbo razlogov za tako odločitev […]“ (člen 8(1)). Komisija mora nato ugotoviti, ali so ukrepi upravičeni (člen 8(2)). Države članice morajo torej oceniti, ali lahko določen proizvod škodljivo vpliva na zdravje ali varnost ljudi, in če je tako, sprejeti potrebne ukrepe. Tako ocenjevanje lahko od nacionalnih organov zahteva zapleteno tehnično ali znanstveno presojo. Komisija nadzira upravičenost teh ukrepov, še posebej tako, da se prepriča o utemeljenosti pravnih in dejanskih razlogov za njihovo sprejetje. V tem okviru ima Komisija široko diskrecijsko pravico ([1]).

(16) V obravnavani zadevi so francoski organi v odločitvi in obvestilu, ki sta bila priglašena 4. oktobra 2016, ocenili, da zadevna pripomočka lahko pomenita tveganje za zdravje in da ne izpolnjujeta bistvenih zahtev. Obstoj tveganja za zdravje in/ali varnost ljudi, ki je med drugim posledica nespoštovanja bistvenih zahtev iz Priloge I k Direktivi 93/42/EGS, pa povzroči uvedbo postopka na podlagi zaščitne klavzule iz člena 8(1) navedene direktive ([2]). Zato se v obravnavani zadevi uporabi postopek na podlagi zaščitne klavzule, Komisija pa mora ugotoviti, ali je ukrep, ki so ga sprejeli francoski organi, upravičen.

(17) Odločitev francoskih organov določa, da se prekine proizvodnja, dajanje v promet, distribucija, izvoz in uporaba pripomočka ter umakne pripomoček pri zadevnih distributerjih. Ker Direktiva 93/42/EGS v bistvu določa, da je mogoče medicinske pripomočke dati na trg in/ali v uporabo samo, če izpolnjujejo zahteve iz navedene direktive (člen 2), da države članice ne smejo ovirati dajanja na trg in v uporabo pripomočkov, katerih skladnost z Direktivo je bila ocenjena zaradi dokazovanja izpolnjevanja zahtev (člen 4), in ker člen 8 Direktive zadevni

([1]) V zvezi z zaščitno klavzulo iz Direktive 2006/42/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 17. maja 2006 o strojih in spremembah Direktive 95/16/ES (UL L 157, 9.6.2006, str. 24) glej zlasti sodbo Splošnega sodišča z dne 15. julija 2015, CSF/Komisija, T-337/13, ECLI:EU:T:2015:502, točke 46, 79 in 80.

([2]) Glej sodbo Sodišča z dne 22. aprila 2015, Klein/Komisija, C-120/14 P, ECLI:EU:C:2015:252, točka 71.

državi članici nalaga, da ob tveganju za zdravje ali varnost sprejme ukrepe „za umik takih pripomočkov s trga, ali za prepoved ali omejitev njihovega dajanja na trg ali v uporabo“, Komisiji pa nalaga preveritev upravičenosti takih ukrepov, se obravnavani sklep Komisije nanaša na ukrep francoskih organov, s katerim se omejuje prisotnost zadevnega pripomočka na trgu.

(18) Iz odločitve, ki so jo priglasili francoski organi, in iz posvetovanj z zainteresiranimi stranmi izhaja, da se izpodbija izpolnjevanje bistvenih zahtev Direktive v zvezi z razmerjem med koristmi in tveganjem ter zmanjševanjem tveganja ter tudi pravilna uporaba standardov.

2.1 **Neizpolnjevanje bistvenih zahtev**

2.1.1 *Bistvene zahteve v zvezi z razmerjem med koristmi in tveganjem*

(19) Točka 1 Priloge I k Direktivi 93/42/EGS določa: „Pripomočki morajo biti načrtovani in izdelani tako, da ob uporabi pod predvidenimi pogoji in za predvideni namen ne ogrožajo kliničnega stanja ali varnosti bolnikov ali varnosti in zdravja uporabnikov ali, če je primerno, drugih oseb, pod pogojem, da vsako morebitno tveganje, povezano z njihovo uporabo, predstavlja sprejemljivo tveganje v primerjavi s koristjo za bolnika in da je združljivo z visoko ravnijo zaščite zdravja in varnosti […].“ Točka 6 Priloge I k Direktivi določa: „Vsak nezaželen stranski učinek mora predstavljati sprejemljivo tveganje v primerjavi s predvidenim delovanjem.“

(20) V zvezi s tveganji je treba najprej pojasniti, da so tveganja zaradi zaužitja svinca obsežno dokumentirana, predvsem v publikacijah, ki so navedene v smernici „Guideline for elemental impurities – Q3D“, ki jo je pripravil International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ([1]), v poročilu „Report on Carcinogens, fourteenth edition“ Ministrstva ZDA za zdravje in človeške vire, v znanstvenem mnenju „Scientific opinion on lead in food“ Evropske agencije za varnost hrane (EFSA) ter v publikacijah, na katere se sklicuje Uredba Komisije (ES) št. 1881/2006 ([2]). V obravnavanem primeru pripomoček vsebuje svinec in je namenjen zaužitju.

(21) Treba je tudi opozoriti, da so ljudje izpostavljeni svincu na različne načine (zrak, voda, živila), zato vsakršna dodatna izpostavljenost, kot je izpostavljenost prek uporabe pripomočka, povečuje tveganje v zvezi z izpostavljenostjo svincu.

(22) Francoski organi se sklicujejo na smernico „Guideline for elemental impurities – Q3D“ (v nadaljnjem besedilu: smernica ICH Q3D), ki jo je pripravil International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), decembra 2014 pa jo je sprejela Evropska agencija za zdravila (EMA), ki jo uporablja pri novih vlogah za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili od junija 2016 in pri obstoječih dovoljenjih za promet z zdravili od decembra 2017. Navedena smernica (Guideline) se nanaša na elementarne nečistoče v zdravilih, torej elemente, ki nimajo terapevtske koristi za pacienta, zato morajo ostati znotraj sprejemljivih mejnih vrednosti. Določa dovoljeno dnevno izpostavljenost elementom, ki so toksikološko problematični. Za svinec smernica navaja, da ima lahko izpostavljenost temu elementu nevrološke, reproduktivne, imunološke, kardiovaskularne in nefrotoksične posledice, ter določa dovoljeno dnevno izpostavljenost na 5 µg na dan ne glede na pot uporabe.

(23) Iz analiz, na katere se sklicujejo francoski organi, je razvidno, da je raven svinca v pripomočku od 16 do 22,9 µg/g. Zdravljenje s šestimi želatinskimi kapsulami po 335 mg na dan (oziroma 2 g na dan), kakor je določeno v navodilu za uporabo pripomočka, ustreza količini zaužitega svinca od 32 do 46 µg na dan, kar je nekajkrat več od referenčne mejne vrednosti 5 µg na dan.

(24) V zvezi z uporabo smernice ICH Q3D je treba poudariti, da se ta smernica, ki se sicer formalno uporablja za zdravila, nanaša na prisotnost elementov (tudi svinca), ki nimajo terapevtskih koristi (elementarne nečistoče) in so toksikološko problematični v proizvodih, ki se med drugim uporabljajo peroralno. Zato jo je mogoče obravnavati kot ustrezno za ocenjevanje tveganja v zvezi z uporabo medicinskega pripomočka, ki kot nečistočo vsebuje svinec in je za peroralno uporabo.

([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]) Uredba Komisije (ES) št. 1881/2006 z dne 19. decembra 2006 o določitvi mejnih vrednosti nekaterih onesnaževal v živilih (UL L 364, 20.12.2006, str. 5).

(25) Nazadnje je treba omeniti, da proizvajalec ne izpodbija prisotnosti svinca v pripomočku. Poleg tega proizvajalec ne izpodbija niti sproščanja svinca iz pripomočka, hkrati pa meni, da je to sproščanje šibko. Proizvajalec hkrati navaja, da so bila tveganja, ugotovljena v poročilih, na katera se sklicujejo francoski organi, torej kardiovaskularne, nevrološke in nefrotoksične posledice zaužitja svinca za človeka, upoštevana v navedbah navodila za uporabo pripomočka, zato je bistvena zahteva iz točke 1 Priloge I k Direktivi izpolnjena; s tem priznava, da uporaba pripomočka pomeni določeno tveganje, hkrati pa meni, da je to tveganje na sprejemljivi ravni. Poleg tega poročilo laboratorija NAMSA, na katerega se sklicuje proizvajalec, potrjuje obstoj tveganja zaradi prisotnosti svinca v pripomočku, ki pa ga opredeljuje kot nizko.

(26) Iz navedenega izhaja, da uporaba pripomočka pomeni določeno tveganje za zdravje ali varnost pacientov, proizvajalec pa mora poskrbeti, da je to tveganje v sprejemljivih mejah glede na koristi pripomočka.

(27) Kar zadeva koristi, je v skladu z navodilom za uporabo pripomoček namenjen preprečevanju prebavnih motenj, zmanjševanju prebavnih nevšečnosti, ponovni vzpostavitvi prebavnega udobja in zmanjševanju obsega trebuha. Opozoriti je treba, da naj bi se medicinski pripomoček v skladu s členom 1(2) Direktive uporabljal za medicinske namene. V obravnavani zadevi pa je razvidno, da bi se od štirih trditev iz navodila samo tista v zvezi s preprečevanjem prebavnih motenj morda lahko obravnavala kot medicinska. Ker ni podrobnejših pojasnil v navodilu za uporabo ali tehnični dokumentaciji ter ob upoštevanju drugih trditev in oglaševanja pripomočka, ki se osredotoča na pridobitev ravnega trebuha, je mogoče sklepati, da so zadevne prebavne motnje manjšega značaja. Skratka, medicinske koristi pripomočka so zanemarljive.

(28) Na podlagi navedenega so francoski organi upravičeno menili, da pripomoček ne izpolnjuje bistvenih zahtev Direktive v zvezi z razmerjem med tveganji in koristmi.

(29) Tako sklepanje potrjuje neizpolnjevanje bistvene zahteve v zvezi s kliničnim vrednotenjem. Točka 6a Priloge I k Direktivi 93/42/EGS določa: „Dokazovanje skladnosti z bistvenimi zahtevami mora vključevati klinično vrednotenje v skladu s Prilogo X.“ Točka 1.1 Priloge X (klinično vrednotenje) k Direktivi zlasti natančno določa: „Po splošnem pravilu morajo potrditev skladnosti z zahtevami v zvezi z lastnostmi in delovanjem iz oddelkov 1 in 3 Priloge I v normalnih pogojih uporabe pripomočka ter ovrednotenje stranskih učinkov in sprejemljivosti razmerja med koristmi in tveganjem iz oddelka 6 Priloge I temeljiti na kliničnih podatkih.“

(30) V obravnavani zadevi je, kakor je navedeno v zvezi s koristmi, pripomoček namenjen preprečevanju prebavnih motenj, zmanjševanju prebavnih nevšečnosti, ponovni vzpostavitvi prebavnega udobja in zmanjševanju obsega trebuha. Toda v sklepih poročila o kliničnem vrednotenju, ki ga je na zahtevo proizvajalca izvedel laboratorij NAMSA ([1]) in se nanaša na vse razpoložljive podatke, je navedeno, da so bile analizirane tri trditve (zmanjševanje prebavnih nevšečnosti, pomoč pri zmanjševanju obsega trebuha, omogočanje hitrega izboljšanja prebavnega udobja) in da sta s kliničnimi podatki podprti samo dve trditvi, povezani z zmanjševanjem prebavnih nevšečnosti in obsega trebuha. Četrta trditev v zvezi s preprečevanjem prebavnih motenj v sklepih navedenega poročila o kliničnem vrednotenju ni omenjena. Proizvajalec torej ni predložil kliničnih podatkov v podporo obstoja vseh navedenih koristnih učinkov, zlasti obstoja koristnega učinka v smislu preprečevanja prebavnih motenj. Zato vrednotenje kliničnih podatkov ne potrjuje tega, da pripomoček izpolnjuje bistveno zahtevo v zvezi z razmerjem med koristmi in tveganji.

(31) Na podlagi navedenega je mogoče skleniti, da pripomoček ne izpolnjuje bistvene zahteve glede kliničnega vrednotenja v povezavi z bistveno zahtevo glede razmerja med koristmi in tveganji.

2.1.2 *Bistvene zahteve v zvezi z zmanjševanjem tveganj*

(32) Točka 7.2 Priloge I k Direktivi 93/42/EGS določa: „Pripomočki morajo biti načrtovani, izdelani in pakirani tako, da je kar najbolj zmanjšana nevarnost, ki jo predstavljajo kontaminanti in ostanki, za osebe, ki se ukvarjajo s prevozom, skladiščenjem in uporabo pripomočkov, in za bolnike, ob upoštevanju predvidenega namena izdelka. Pri tem je treba posebno pozornost posvetiti izpostavljenim tkivom in trajanju ter pogostosti izpostavljenosti.“ Točka 7.5 Priloge I k Direktivi določa: „Pripomočki morajo biti načrtovani in izdelani tako, da je kar najbolj zmanjšana nevarnost, ki jo predstavljajo snovi, ki uhajajo iz pripomočka. Posebno pozornost se v skladu

([1]) To poročilo je naslovljeno „Project 164726 – Clinical evaluation report – Ventre plat devices – Version: V2 final May 24, 2016“.

s Prilogo I k Direktivi Sveta št. 67/548/EGS z dne 27. junija 1967 o približevanju zakonov in drugih predpisov v zvezi z razvrščanjem, pakiranjem in označevanjem nevarnih snovi nameni snovem, ki so kancerogene, mutagene ali strupene za razmnoževanje […].“ Priloga I k Direktivi Sveta 67/548/EGS ([1]) je postala del 3 Priloge VI k Uredbi (ES) št. 1272/2008 Evropskega parlamenta in Sveta ([2]).

(33) Iz zgoraj navedenega izhaja, da uporaba pripomočka pomeni določeno tveganje za zdravje ali varnost pacientov (točke 20–26), ki ga mora proizvajalec kar najbolj zmanjšati. Poleg tega je svinec v delu 3 Priloge VI k Uredbi (ES) št. 1272/2008 opredeljen kot strupen za razmnoževanje, po mnenju Evropske agencije za kemikalije (ECHA) pa je „substance of very high concern“ ([3]), zato mu je treba posvetiti posebno pozornost.

(34) Zgoraj navedene bistvene zahteve lahko za proizvajalca medicinskega pripomočka pomenijo, da mora izbrati serije surovin, ki so glede strupenih snovi, ki jih vsebujejo, najmanj tvegane, torej, da mora preveriti koncentracijo škodljive snovi v serijah surovin ter izbrati serije, katerih koncentracija je združljiva s stanjem tehničnega razvoja. V obravnavani zadevi surovina v sestavi pripomočka, tj. glina, vsebuje škodljive snovi, zlasti svinec, v koncentracijah, ki lahko nihajo, ker gre za surovino naravnega izvora. Tako francoski kot belgijski organi izpostavljajo veliko nihanje vsebnosti svinca v različnih serijah želatinskih kapsul pripomočka. Proizvajalec je imel možnost, da pred proizvodnjo preveri vsebnost svinca v različnih serijah gline in izbere samo tiste serije, pri katerih bi nizka vsebnost svinca zagotavljala, da bi bila koncentracija v želatinskih kapsulah, proizvedenih iz te surovine, nižja od mejne vrednosti po smernici ICH Q3D. Toda v skladu s pogodbo med proizvajalcem in njegovim dobaviteljem je bila v serijah surovin preskušena koncentracija svinca in proizvajalec je potrdil serije, v katerih koncentracija svinca ni presegala 15 ppm. Količina 15 ppm pomeni 15 μg/g. Če dnevno zaužitje šestih želatinskih kapsul ustreza 2 g, potem lahko količina svinca, ki ga zaužijejo pacienti, doseže 30 μg na dan, torej precej več od mejne vrednosti 5 μg na dan. Proizvajalec torej ni kar najbolj zmanjšal tveganja v zvezi s prisotnostjo svinca v pripomočku z izbiro serij surovin, ki bi omogočale proizvodnjo pripomočka z vsebnostjo svinca, ki bi bila nižja od mejne vrednosti iz smernice ICH Q3D.

(35) Proizvajalec pripomočka lahko na podlagi zgoraj navedenih bistvenih zahtev med različnimi surovinami izbere tisto, ki je najmanj tvegana, kar zadeva strupene snovi, ki jih vsebuje. V točki 7.1 Priloge I k Direktivi je namreč določeno, da je treba „posebno pozornost […] posvetiti […] izbiri uporabljenih materialov, zlasti kar zadeva toksičnost […]“. V obravnavani zadevi imajo druge surovine, na primer aktivno oglje, simetikon ali dimetikon, podobne lastnosti kot glina in bi proizvajalec z njimi lahko dosegel zatrjevani medicinski namen svojega pripomočka, tj. preprečevanje prebavnih motenj. Te druge surovine ne vsebujejo svinca in zato ne morejo povzročiti tveganja, ki ga povzroča zadevni pripomoček. Vendar proizvajalec ni raziskal drugih surovin, ki niso okužene s strupenimi snovmi (glej njegovo elektronsko sporočilo z dne 30. marca 2018). Zato s tem ni kar najbolj zmanjšal tveganja zaradi prisotnosti svinca v pripomočku.

(36) Na podlagi navedenega so francoski organi upravičeno menili, da pripomoček ne izpolnjuje bistvenih zahtev Direktive v zvezi z zmanjševanjem tveganja.

2.1.3 *Ugovori proizvajalca v zvezi z neizpolnjevanjem bistvenih zahtev*

(37) Proizvajalec izpodbija uporabo smernice ICH Q3D. Navaja zlasti, da se smernica ne uporablja *ratione materiae*, ker se uporablja za zdravila, niti *ratione temporis*, ker se uporablja za nove vloge za dovoljenja za promet z zdravili od junija 2016 in za obstoječa dovoljenja za promet z zdravili od decembra 2017, ter da je njena uporaba v nasprotju z načeli zakonitosti in pravne varnosti.

(38) Kljub temu pa uporaba smernice ICH Q3D spada v okvir člena 8(1) Direktive, ki državi članici nalaga sprejetje ustreznih začasnih ukrepov, če ugotovi, da lahko medicinski pripomoček pomeni tveganje za varnost in/ali zdravje, in ki ne omejuje elementov, na katere se lahko država članica opira pri dokazovanju obstoja tega tveganja. Poleg tega je smernica, ki se sicer uradno uporablja za zdravila, iz zgoraj navedenih razlogov (točka 24) primerna tudi za ugotavljanje tveganja zaradi prisotnosti svinca v medicinskem pripomočku, če gre za podobno situacijo kot pri zdravilih. Zato je uporaba smernice pravno utemeljena in predvidljiva.

([1]) UL L 196, 16.8.1967, str. 1.
([2]) Uredba (ES) št. 1272/2008 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 2008 o razvrščanju, označevanju in pakiranju snovi in zmesi (UL L 353, 31.12.2008, str. 1).
([3]) https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.028.273

(39) Proizvajalec izpodbija uporabljeno metodo za ocenjevanje tveganja. Navaja zlasti, da navedena metoda, ki temelji na količini svinca v pripomočku, ni relevantna za ocenjevanje izpolnjevanja bistvenih zahtev, ki se nanašajo na snovi, ki uhajajo iz pripomočka, in da ni prilagojena pripomočku na podlagi gline, ki teh elementov ne sprošča.

(40) Vendar v okoliščinah obravnavane zadeve in ker ni študije *in vivo*, ki bi omogočala oceno količine svinca, ki se dejansko izluži iz pripomočka, metoda, ki temelji na količini strupene snovi v pripomočku, omogoča določitev količine, ki bi se lahko sprostila v organizem, in torej oceno tveganja zaradi snovi, ki se sprostijo iz pripomočka. Pojasniti je treba, da po eni strani določeno uhajanje svinca iz pripomočka ni sporno (izhaja med drugim iz preskusov samega proizvajalca), po drugi strani pa je kljub mnenju proizvajalca, da je to uhajanje majhno, sporna metoda, s katero je proizvajalec prišel do te ugotovitve (glej točko 47 in nasl. spodaj).

(41) Proizvajalec navaja, da bi bila kljub morebitni uporabi smernice ICH Q3D količina sproščenega svinca (ki jo v svojem dopisu z dne 30. novembra 2016 ocenjuje na 3,126 μg na dan, v poročilu laboratorija NAMSA iz februarja 2017 pa je ocenjena na 3,96 μg) nižja od mejne vrednosti iz smernice ICH Q3D (ki je 5 μg na dan).

(42) Vendar je metoda, ki jo je uporabil proizvajalec za ugotavljanje količine svinca, ki uhaja iz pripomočka (glej točko 47 in nasl. spodaj), sporna in torej ne omogoča potrditve, da je s to metodo ugotovljena količina tako nizka, da ne pomeni nobenega tveganja, ob upoštevanju smernice ICH Q3D in drugih referenčnih dokumentov.

(43) Proizvajalec navaja, da so bila (kardiovaskularna, nevrološka in nefrotoksična) tveganja, ki so jih opredelili francoski organi, upoštevana v navedbah navodila za uporabo pripomočka, zato pripomoček izpolnjuje bistveno zahtevo iz točke 1 Priloge I k Direktivi. Navaja tudi, da se je mogoče pretirani izpostavljenosti svincu izogniti z ukrepi proizvajalca, kakršni so navedeni v navodilu za uporabo, zato je ukrep organov, s katerim se med drugim prepoveduje dajanje pripomočka na trg in določa njegov umik s trga, v nasprotju z načelom sorazmernosti.

(44) Vendar navedbe, ki jih je proizvajalec dodal v navodilo za uporabo in s katerimi se omejuje uporaba pripomočka za določene paciente (otroke, nosečnice in osebe z nefrotoksičnimi boleznimi), ne omogočajo zmanjšanja tveganja zastrupitve s svincem, ki zadeva celotno prebivalstvo. Raziskava *in vivo*, ki bi pokazala, da je dejanska količina svinca, ki se izluži iz pripomočka, nižja od mejne vrednosti iz smernice, bi prispevala k odpravi tveganja za pretirano izpostavljenost svincu.

(45) Člen 8(1) Direktive 93/42/EGS upošteva načelo sorazmernosti s tem, ko določa, da je treba na podlagi ugotovitve tveganja za zdravje in/ali varnost ljudi sprejeti ustrezne začasne ukrepe za umik s trga ali prepoved ali omejitev dajanja na trg. Iz navedenega v obravnavani zadevi sledi, da je ukrep prekinitve dajanja pripomočka na trg in umik pripomočka pri distributerjih do uskladitve s predpisi, če francoski organi dokažejo tako tveganje, skladen tako s členom 8(1) Direktive kot načelom sorazmernosti.

(46) Ob upoštevanju navedenega ugovori proizvajalca ne morejo ovreči ugotovitve francoskih organov, da pripomoček ne izpolnjuje nekaterih bistvenih zahtev Direktive.

2.2 **Nepravilna uporaba standardov**

(47) Iz člena 8(1) Direktive 93/42/EGS izhaja, da lahko tveganje, zaradi katerega morajo države članice ukrepati, med drugim izhaja iz nepravilne uporabe standardov iz člena 5 Direktive, katerih uporaba se zatrjuje.

(48) Proizvajalec navaja, da je bil pripomoček ocenjen in potrjen kot skladen z nekaterimi harmoniziranimi standardi v zvezi z biološkim ovrednotenjem medicinskih pripomočkov (zlasti s standardi EN ISO 10993-1 2009/AC: 2010, EN ISO 10993-12 2012, EN ISO 10993-17 2009 in EN ISO 10993-18 2009), ki ustrezajo nekaterim bistvenim zahtevam Direktive in katerih sklic je bil objavljen v *Uradnem listu Evropske unije*, zato je treba za pripomoček domnevati, da je skladen z zadevnimi bistvenimi zahtevami.

(49) Navedeni standardi za biološko ovrednotenje medicinskih pripomočkov med drugim določajo, da je treba pri uporabljeni metodi poustvariti dejanske pogoje uporabe medicinskega pripomočka in da je morda treba izvesti druge preskuse od tistih, ki so opisani v standardih, na kar kažejo določbe v nadaljevanju.

— Standard EN ISO 10993-1 2010: biološko ovrednotenje medicinskih pripomočkov – ocena in preskušanje znotraj procesa obvladovanja tveganja

V uvodu standarda je navedeno, da je ta pristop kombinacija analize in vrednotenja vseh obstoječih podatkov, po potrebi z izbranimi in izvedenimi dodatnimi preskusi, kar omogoča celovito ovrednotenje bioloških odzivov vsakega medicinskega pripomočka v povezavi z varnostjo njegove uporabe, da biološko ovrednotenje med drugim temelji na preskusnih metodah *in vitro* ter *in vivo* ter na živalskih modelih, da ISO 10993 ni namenjen zagotavljanju toge zbirke preskusnih metod z merili za sprejem ali zavrnitev in da ga je treba uporabljati ob upoštevanju vseh dejavnikov v zvezi s pripomočkom, njegove predvidene uporabe in sodobnih spoznanj o medicinskem pripomočku s pregledom znanstvene literature in predhodnih kliničnih izkušenj.

V točki 4.4 standarda je med drugim navedeno, da je treba pri izbiri preskusov ter potrebnih podatkih za biološko ovrednotenje in njihovi razlagi upoštevati kemično sestavo materiala, vključno s pogoji izpostavljenosti ter vrsto, stopnjo, pogostostjo in trajanjem izpostavljenosti človeškega telesa pripomočku ali njegovim sestavinam, da se omogoči razvrščanje pripomočkov za lažjo izbiro ustreznih preskusov. Potrebna strogost biološkega ovrednotenja je odvisna predvsem od vrste, stopnje, trajanja in pogostosti izpostavljenosti ter opredeljenih nevarnosti materiala.

V točki 6.1 standarda je med drugim navedeno, da se na podlagi ocene tveganja lahko [*sic*] ugotovi, da je potrebno dodatno preverjanje materiala, na primer kadar meja varnosti ni ocenjena kot zadostna, če bi se izlužila celotna kemikalija. V takem primeru je mogoče stopnjo klinične izpostavljenosti kemični sestavini oceniti s preskusom ekstrakcije, s katerim se simulira klinična izpostavljenost.

V točki 6.2.2 standarda v zvezi z opisom preskusov je med drugim navedeno, da je pri preskusih nujno, da se vsak pripomoček obravnava ločeno. Lahko so potrebni dodatni preskusi, ki niso našteti v preglednici [Priloge A] (točka 6.2.2.1), da so lahko preskusi *in vivo* potrebni za ovrednotenje biorazgradnje materiala (točka 6.2.2.13) in da je treba predvideti toksikokinetične raziskave, če obstaja gotovost ali verjetnost sproščanja znatnih količin potencialno toksičnih ali reaktivnih razgradnih produktov in izluženih snovi iz medicinskega pripomočka v telo med klinično uporabo (6.2.2.14).

Priloga A k standardu (informativna), ki vsebuje preglednico z opisom preskusov za biološko ovrednotenje, ki jih je treba upoštevati glede na vrsto stika s človeškim telesom in trajanjem stika, se ne nanaša izrecno na medicinske pripomočke, ki se zaužijejo. V njej je navedeno, da je preglednica A.1 okvir za pripravo programa ovrednotenja in ne kontrolni seznam ter da je treba poleg okvira na podlagi preglednice A.1 upoštevati tudi to [torej preskuse, ki jih je treba izvesti], kar izhaja iz ocene tveganja.

— Standard EN ISO 10993-12 2012: biološko ovrednotenje medicinskih pripomočkov – priprava vzorcev in referenčni materiali

V točki 10.3.2 standarda, ki se nanaša na pogoje in metode ekstrakcije, je med drugim navedeno, da je treba izvesti ekstrakcijo z uporabo ustreznega ekstrakcijskega topila ter v časovnih/temperaturnih pogojih, ki omogočajo simulacijo pretirane izpostavljenosti, kadar je to mogoče. Morda je primerno popolno raztapljanje.

Priloga C k standardu (informativna) v zvezi z načeli ekstrakcije vzorca v točki C.1 med drugim določa, da je najbolje, če pogoji ekstrakcije in uporaba ekstrakta v sistemih preskušanja odražajo ne samo dejanske pogoje uporabe proizvoda, ampak tudi namen in pričakovane neželene učinke preskusov, ter da se biološki preskusi izvajajo za opredelitev nevarnosti in ocenitev tveganja v pretiranih in/ali dejanskih pogojih uporabe. Pretirana ekstrakcija ali popolna ekstrakcija se prilagodi za opredelitev nevarnosti.

— Standard EN ISO 10993-18 2009: biološko ovrednotenje medicinskih pripomočkov – kemična opredelitev lastnosti materialov

V točki 5 standarda je med drugim navedeno, da pa je treba za oceno tveganja, ki izhaja iz sestavnih elementov proizvoda, zbrati podatke, ki omogočajo prikaz obsega razpoložljivosti sestavnih elementov v dejanskih pogojih uporabe končnega proizvoda.

(50) V obravnavani zadevi je proizvajalec uporabil preskusno metodo, ki ne odraža dejanskih pogojev uporabe pripomočka. Natančneje, metoda, ki jo je uporabil za določanje količine izluženega svinca ter zajema uporabo samo 12 ml vode kot količine za ekstrakcijo ter uporabo samo nakisane vode brez bolusa ob obroku in brez primernega (dinamičnega) okolja, ne odraža dejanskih pogojev uporabe pripomočka, tj. zaužitja z večjo količino tekočine, prisotnosti bolusa ob obroku in njegove prebave skozi prebavni trakt. Proizvajalec poleg tega ni uporabil nobene druge preskusne metode, zlasti preskusov pri ljudeh (*in vivo*), s katerimi bi se ugotovila raven svinca, ki je dejansko prisotna v krvnem obtoku. Iz navedenega sledi, da proizvajalec ni dokazal, da je količina izluženega svinca majhna in/ali nižja od referenčne mejne vrednosti iz smernice ICH Q3D.

(51) Na podlagi navedenega je mogoče skleniti, da je prišlo do nepravilne uporabe standardov iz člena 5 Direktive, katerih uporaba se zatrjuje, zato tveganje zaradi prisotnosti svinca v pripomočku ni bilo odpravljeno.

2.3 **Sklep**

(52) Iz podatkov v priglašeni odločitvi francoskih organov, posvetovanj z zainteresiranimi stranmi in ob upoštevanju vseh navedenih ugotovitev je razvidno, da so francoski organi upravičeno menili, da pripomoček lahko škoduje zdravju in/ali varnosti ljudi, in so zato upravičeno sprejeli začasen ukrep, da se pripomoček ne daje več na trg in se umakne s trga na ravni distributerjev –

SPREJELA NASLEDNJI SKLEP:

Člen 1

Ukrep francoskih organov z dne 16. avgusta 2016 v zvezi z medicinskima pripomočkoma Terrafor in Defiligne, s katerim je bilo prekinjeno dajanje navedenih pripomočkov na trg in določen njun umik s trga, je upravičen.

Člen 2

Ta sklep je naslovljen na države članice.

V Bruslju, 25. oktobra 2018

Za Komisijo
Elżbieta BIEŃKOWSKA
Članica Komisije