KOMMISSIONENS BESLUT (EU) 2018/1617

av den 25 oktober 2018

om en åtgärd som vidtagits av Frankrike i enlighet med rådets direktiv 93/42/EEG om de medicintekniska produkterna Terrafor och Defiligne

[delgivet med nr C(2018) 6943]

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DETTA BESLUT

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

med beaktande av rådets direktiv 93/42/EEG av den 14 juni 1993 om medicintekniska produkter ([1]), särskilt artikel 8.2, och

av följande skäl:

1. FÖRFARANDE

(1) Den 16 augusti 2016 antog de franska myndigheterna med stöd av nationella bestämmelser om införlivande av direktiv 93/42/EEG (nedan kallat *direktiv 93/42/EEG* eller *direktivet*) ett beslut om två medicintekniska produkter med samma sammansättning, samma administrationssätt och samma syften, saluförda under namnen ”Terrafor” och ”Defiligne” (nedan kallad *produkten*) och framställda av Laboratoire Claytone-Terrafor (nedan kallad *tillverkaren*).

(2) Produkten består av kapslar som administreras oralt och enligt bipacksedeln förebygger matsmältningsbesvär, minskar obehag vid matsmältning, återställer en god matsmältning och minskar bukomfånget. Det ämne som används vid tillverkningen av produkten är Octalite, ett mineralkomplex av naturligt ursprung (lera).

(3) De franska myndigheterna konstaterar i sitt beslut att produkten kan utgöra en risk för användarnas hälsa mot bakgrund av direktivets väsentliga krav och eftersom det förekommer bly i produkten. Därför föreskrivs i beslutet att tillverkning, utsläppande på marknaden, distribution, export och användning av de medicintekniska produkterna Terrafor och Defiligne ska upphävas till dess att produkterna överensstämmer med de bestämmelser i lagar och andra författningar som är tillämpliga på dem, och att laboratoriet Claytone-Terrafor ska återkalla de medicintekniska produkterna Terrafor och Defiligne från alla berörda distributörer.

(4) I en skrivelse av den 4 oktober 2016 anmälde de franska myndigheterna sitt beslut av den 16 augusti 2016 till kommissionen i enlighet med direktiv 93/42/EEG.

(5) Under det samråd som avses i artikel 8.2 i direktiv 93/42/EEG uppmanade kommissionen per e-brev av den 26 oktober 2016 tillverkaren att uppge hur den ställde sig till de franska myndigheternas beslut.

(6) I en skrivelse av den 30 november 2016 lämnade tillverkaren en promemoria till kommissionen där den redogjorde för varför den ifrågasatte de franska myndigheternas beslut.

(7) Den 19 december 2016 hölls på tillverkarens begäran ett möte mellan tillverkaren och kommissionen.

(8) Under 2017 utväxlades ett stort antal e-brev mellan tillverkaren och kommissionen. Kommissionen uppmanade bland annat vid flera tillfällen tillverkaren att kontakta de franska myndigheterna för att avgöra vad som krävdes för att få det beslutet upphävt.

(9) I ett e-brev den 20 mars 2017 lämnade tillverkaren en rapport till kommissionen från laboratoriet NAMSA ([2]) som enligt tillverkarens mening visade att produkten var ofarlig. Kommissionen uppmanade vid upprepade tillfällen tillverkaren att överlämna rapporten till de franska myndigheterna, vilket tillverkaren gjorde flera månader senare i augusti 2017. Samtidigt utväxlade kommissionen e-brev med de franska myndigheterna för att få ytterligare information.

([1]) EGT L 169, 12.7.1993, s. 1.
([2]) Rapporten har rubriken *Addendum to risk assessment N°.164726 from 17 February 2017*.

(10) I juli 2017 lämnade tillverkaren till Europeiska ombudsmannen ett klagomål om kommissionens dröjsmål med att fatta beslut. Den 5 april 2018 beslutade ombudsmannen att avsluta klagomålet och konstaterade att kommissionen inte gjort sig skyldig till något administrativt missförhållande i handläggningen av ärendet.

(11) I ett e-brev av den 20 november 2017 anmälde de belgiska myndigheterna till kommissionen sitt beslut av den 28 oktober 2016 om att förbjuda utsläppande på marknaden, ibruktagande, distribution och import av den medicintekniska produkten Terrafor och återkalla den från marknaden.

(12) Den 7 februari 2018 hölls på tillverkarens begäran ett möte mellan tillverkaren, de franska myndigheterna, de belgiska myndigheterna, laboratoriet NAMSA och kommissionen.

(13) I mars 2018 ställde kommissionen kompletterande skriftliga frågor till tillverkaren, tillverkarens anmälda organ (TÜV Rheinland LGA Products GmbH) och de belgiska och franska myndigheterna, som svarade på frågorna i mars och april 2018.

2. **MOTIVERING AV ÅTGÄRDEN**

(14) Genom direktiv 93/42/EEG inrättas ett system där medicintekniska produkter måste uppfylla de väsentliga krav i bilaga 1 till direktivet som är tillämpliga på dem (artikel 3 första stycket). För att styrka att de väsentliga kraven är uppfyllda ska tillverkaren följa ett av de förfaranden för bedömning av överensstämmelse som föreskrivs i direktivet, vilket medger att produkterna får CE-märkas (artikel 11 och artikel 17.1). Att en produkt är CE-märkt visar att deras överensstämmelse har kontrollerats och därför får röra sig fritt i unionen (artikel 4.1).

(15) Däremot föreskrivs i artikel 8 (Skyddsklausul) i direktiv 93/42/EEG följande: ”Om en medlemsstat konstaterar att de produkter […] när de är rätt installerade, underhållna och används för sitt avsedda ändamål kan äventyra patienters, användares och, i förekommande fall, andra personers hälsa eller säkerhet, skall den vidta alla nödvändiga tillfälliga åtgärder för att återkalla sådana produkter från marknaden eller genom förbud eller begränsningar hindra att de släpps ut på marknaden eller tas i bruk. Medlemsstaten skall omedelbart underrätta kommissionen om sådana åtgärder, ange skälen för beslutet” (artikel 8.1). Kommissionen ska då bedöma om åtgärderna är motiverade eller inte (artikel 8.2). Det är alltså medlemsstaternas ansvar att bedöma om en produkt riskerar att skada människors hälsa eller säkerhet och i så fall vidta lämpliga åtgärder. Det kan innebära att de nationella myndigheterna behöver göra komplexa tekniska eller vetenskapliga bedömningar. Det är kommissionens ansvar att kontrollera att åtgärderna är motiverade, och särskilt se till att de rättsliga och faktiska överväganden som legat till grund för åtgärderna är välgrundade. För detta ändamål har kommissionen ett omfattande utrymme för skönsmässiga bedömningar ([1]).

(16) I det här fallet gör de franska myndigheterna i det beslut som anmäldes den 4 oktober 2016 gällande att produkten kan utgöra en risk för hälsan och inte överensstämmer med de väsentliga kraven. Att det föreligger en risk för människors hälsa eller säkerhet på grund av exempelvis underlåtenhet att uppfylla de väsentliga kraven i bilaga I till direktiv 93/42/EEG innebär att det bör inledas ett skyddsförfarande enligt artikel 8.1 i direktivet ([2]). Därav följer att skyddsförfarandet är tillämpligt i detta fall och att det alltså ankommer på kommissionen att avgöra huruvida de franska myndigheternas åtgärd är motiverad.

(17) Enligt de franska myndigheternas beslut får produkten inte längre tillverkas, släppas ut på marknaden, distribueras, exporteras eller användas, och den ska återkallas från de berörda distributörerna. I sak föreskrivs i direktiv 93/42/EEG att medicintekniska produkter endast får släppas ut på marknaden eller tas i bruk om de uppfyller direktivets krav (artikel 2) och att medlemsstaterna inte får hindra utsläppandet på marknaden och ibruktagandet av produkter vars överensstämmelse bedömts för att styrka att kraven är uppfyllda enligt direktivet (artikel 4), medan medlemsstaterna enligt artikel 8 i direktivet är skyldiga att om det föreligger en risk för hälsa

([1]) Se bland annat, i fråga om skyddsklausulen i Europaparlamentets och rådets direktiv 2006/42/EG av den 17 maj 2006 om maskiner och om ändring av direktiv 95/16/EG (EUT L 157, 9.6.2006, s. 24), tribunalens dom av den 15 juli 2015, CSF/kommissionen, T-337/13, ECLI:EU:T:2015:502, punkterna 46, 79 och 80.

([2]) Se domstolens dom av den 22 april 2015, Klein mot kommissionen, C-120/14 P, ECLI:EU:C:2015:252, punkt 71.

eller säkerhet vidta åtgärder för att ”återkalla sådana produkter från marknaden eller genom förbud eller begränsningar hindra att de släpps ut på marknaden eller tas i bruk”, samtidigt som kommissionen är skyldig att kontrollera att sådana åtgärder är motiverade, varför detta kommissionsbeslut rör de franska myndigheternas åtgärd i den utsträckning den begränsar produktens närvaro på marknaden.

(18) Det följer av de franska myndigheternas beslut och samrådet med de berörda parterna att det som ifrågasätts är uppfyllelsen av direktivets väsentliga krav på förhållandet mellan risk och fördelar och på riskminimering samt på korrekt tillämpning av standarder.

2.1 **Underlåtenhet att uppfylla de väsentliga kraven**

2.1.1 *Väsentliga krav på förhållandet mellan fördelar och risker*

(19) I punkt 1 i bilaga 1 till direktiv 93/42/EEG föreskrivs följande: ”Produkterna skall konstrueras och tillverkas på ett sådant sätt att de när de används under avsedda förhållanden och för sitt avsedda ändamål inte äventyrar patienternas kliniska tillstånd eller säkerhet, eller användarnas eller i förekommande fall andra personers säkerhet och hälsa, och under förutsättning att riskerna vid avsedd användning är godtagbara med tanke på fördelarna för patienten och att de är förenliga med en hög hälso- och säkerhetsnivå.”. I punkt 6 i bilaga 1 till direktivet föreskrivs följande: ”Alla oönskade sidoeffekter skall utgöra godtagbara risker när de vägs mot avsedda prestanda.”

(20) Vad gäller risker bör det först framhållas att den risk som uppstår vid intag av bly är väldokumenterad, särskilt i de publikationer som citeras i *Guideline for elemental impurities – Q3D* från *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) ([1]), i *Report on Carcinogens, fourteenth edition* från det amerikanska hälsodepartementet, i *Scientific opinion on lead in food* från Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa) samt i de publikationer som citeras i kommissionens förordning (EG) nr 1881/2006 ([2]). I detta fall innehåller produkten bly och är avsedd att förtäras.

(21) Vidare bör framhållas att befolkningen exponeras för bly på många sätt (luft, vatten, livsmedel) så att all ytterligare exponering, exempelvis på grund av användning av produkten, ökar risken i samband med exponering för bly.

(22) Vidare hänvisar de franska myndigheterna till *Guideline for elemental impurities – Q3D* (nedan kallat *ICH Q3D*), som fastställts av Internationella konferensen om harmonisering av tekniska krav för registrering av humanläkemedel (ICH), antogs av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i december 2014 och tillämpas av EMA på nya ansökningar om godkännande för utsläppande på marknaden från och med juni 2016 och på befintliga godkännanden för utsläppande på marknaden av läkemedel från och med december 2017. ICH Q3D rör föroreningar av grundämnen i läkemedel, närmare bestämt grundämnen som inte medför någon terapeutisk nytta för patienten, varför halterna av dem bör ligga under acceptabla nivåer. I ICH Q3D fastställs godkänd daglig exponering för grundämnen som är av toxikologisk betydelse. För bly anges i ICH Q3D att exponering för detta grundämne kan orsaka effekter på nervsystemet, fortplantningen, immunsystemet, hjärt-kärlsystemet och njurarna, varför ett gränsvärde för godkänd daglig exponering fastställs till 5 µg per dag, oavsett administrationssätt.

(23) Enligt de analyser som de franska myndigheterna hänvisar till innehåller produkten 16–22,9 µg/g bly. En behandling med 6 kapslar på 335 mg om dagen (med andra ord 2 g om dagen), enligt produktens bipacksedel, motsvarar ett blyintag på 32–46 µg per dag, vilket är flera gånger högre än gränsvärdet på 5 µg per dag.

(24) Vad gäller ICH Q3D bör det framhållas att dessa riktlinjer visserligen formellt avser läkemedel men handlar om förekomst av grundämnen (där bly ingår) utan terapeutisk nytta (föroreningar av grundämnen), vilka kan ha toxikologisk betydelse i produkter som bland annat administreras oralt. ICH Q3D kan därför anses vara relevant för bedömningar av risken med användning av en medicinteknisk produkt som innehåller blyföroreningar och som administreras oralt.

([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]) Kommissionens förordning (EG) nr 1881/2006 av den 19 december 2006 om fastställande av gränsvärden för vissa främmande ämnen i livsmedel (EUT L 364, 20.12.2006, s. 5).

(25) Slutligen bör det noteras att tillverkaren inte bestrider att produkten är blyhaltig. Vidare bestrider inte tillverkaren att bly frigörs från produkten, men gör gällande att endast små mängder frigörs. Tillverkaren anger att riskerna enligt de rapporter som de franska myndigheterna hänvisar till, nämligen blyets inverkan på hjärt-kärlsystemet, nervsystemet och njurarna i människokroppen, beaktats genom påpekanden i produktens bipacksedel, så att det väsentliga kravet i punkt 1 i bilaga 1 till direktivet är uppfyllt, och vidgår således att användningen av produkten medför risker, även om risken anses hålla en godtagbar nivå. I den rapport från laboratoriet Namsa som tillverkaren hänvisar till erkänns också att det finns en risk på grund av förekomsten av bly i produkten, även om risken betecknas som låg.

(26) Av detta följer att användningen av produkten medför en risk för patienternas hälsa eller säkerhet, som det är tillverkarens ansvar att hålla inom godtagbara gränser med beaktande av nyttan med produkten.

(27) Vad nyttan beträffar är produkten enligt bipacksedeln avsedd att förebygga matsmältningsbesvär, minska obehag vid matsmältning, återställa en god matsmältning och minska bukomfånget. Det bör erinras om att enligt artikel 1.2 i direktivet förutsätts en medicinteknisk produkt ha ett medicinskt syfte. I det här fallet förefaller av de fyra påståendena i bipacksedeln endast påståendet om förebyggande av matsmältningsbesvär möjligen kunna betecknas som medicinskt. I avsaknad av preciseringar i bipacksedeln eller den tekniska dokumentationen och med tanke på att marknadsföringen av produkten inriktas på att få en ”platt mage”, kan det anses sannolikt att matsmältningsproblemen i fråga har mindre allvarlig karaktär. Sammanfattningsvis visar sig produktens medicinska nytta vara liten.

(28) Mot bakgrund av detta får de franska myndigheterna konstatera att produkten inte uppfyller direktivets väsentliga krav i fråga om förhållandet mellan risk och nytta.

(29) Denna slutsats stöds av att det väsentliga kravet på klinisk utvärdering inte är uppfyllt. I punkt 6a i bilaga 1 till direktiv 93/42/EEG föreskrivs följande: ”Belägg för att produkten uppfyller de väsentliga kraven måste inbegripa en klinisk utvärdering i enlighet med bilaga 10.” I punkt 1.1 i bilaga 10 till direktivet föreskrivs följande: ”Bekräftelsen om överensstämmelse med de krav rörande egenskaper och prestanda som avses i punkterna 1 och 3 i bilaga 1 under normala användningsförhållanden och bedömningen av bieffekter och godtagbarheten av det nytta-/riskförhållande som avses i punkt 6 i bilaga 1, skall som en allmän regel grunda sig på kliniska uppgifter.”

(30) Vad nyttan beträffar är produkten i detta fall, som nämnts ovan, enligt bipacksedeln avsedd att förebygga matsmältningsbesvär, minska obehag vid matsmältning, återställa en god matsmältning och minska bukomfånget. I slutsatserna i rapporten om klinisk utvärdering, som laboratoriet Namsa utfört på begäran av tillverkaren ([1]), där alla tillgängliga uppgifter ingått, anges att tre kliniska påståenden granskats (minskar obehag vid matsmältning, bidrar till minskat bukomfång, möjliggör snabb förbättring av en god matsmältning) och att endast de två påståendena om minskning av obehag vid matsmältning och minskat bukomfång kan betraktas som underbyggda med kliniska uppgifter. Det fjärde påståendet om förebyggande av matsmältningsbesvär nämns inte i slutsatserna i denna rapport om klinisk utvärdering. Tillverkaren har således inte lämnat kliniska uppgifter som stöder förefintligheten av alla påstådda nyttiga effekter, särskilt förefintligheten av en nytta i form av förebyggande av matsmältningsbesvär. Av detta följer att utvärderingen av de kliniska uppgifterna inte visar att produkten uppfyller det väsentliga kravet på förhållandet mellan nytta och risk.

(31) På grundval av detta kan slutsatsen dras att produkten inte uppfyller det väsentliga kravet på klinisk utvärdering, i samband med det väsentliga kravet på förhållandet mellan nytta och risk.

2.1.2 *Väsentliga krav i fråga om riskminimering*

(32) I punkt 7.2 i bilaga 1 till direktiv 93/42/EEG föreskrivs följande: ”Produkterna skall konstrueras, tillverkas och förpackas på ett sådant sätt att de risker som föroreningar och restsubstanser utgör minimeras för patienterna och för de personer som transporterar, lagrar och använder produkten för sitt avsedda ändamål. Särskild hänsyn skall tas till utsatta vävnader och till hur länge och ofta de är utsatta.” I punkt 7.5 i bilaga 1 till direktivet föreskrivs följande: ”Produkterna skall konstrueras och tillverkas på ett sådant sätt att riskerna med ämnen som läcker ur produkterna blir så små som möjligt. Särskild uppmärksamhet skall ägnas ämnen som klassificeras som cancerframkallande, mutagena eller reproduktionstoxiska i enlighet med bilaga I till rådets direktiv 67/548/EEG

([1]) Rapporten har rubriken *Project 164726 – Clinical evaluation report - Ventre plat devices - Version: V2 final May 24, 2016*.

av den 27 juni 1967 om tillnärmning av lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen.". Bilaga I till rådets direktiv 67/548/EEG ([1]) har ersatts av del 3 i bilaga VI till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1272/2008 ([2]).

(33) Det följer av det ovan anförda att användningen av produkten utgör en risk för patienternas hälsa eller säkerhet (skälen 20–26), som det är tillverkarens ansvar att minimera. Dessutom är bly klassificerat som ett reproduktionstoxiskt ämne i del 3 i bilaga VI till förordning (EG) nr 1272/2008, och betraktas även som ett "ämne som inger mycket stora betänkligheter" av Europeiska kemikaliemyndigheten (ECHA) ([3]), varför bly bör uppmärksammas särskilt.

(34) De ovannämnda väsentliga kraven kan för produktens tillverkare innebära att man väljer satser av råvara med lägre risker i fråga om halter av giftiga ämnen, eller med andra ord att man kontrollerar halterna av skadliga ämnen i råvarusatserna och väljer de satser med en halt som är förenlig med teknikens ståndpunkt. I detta fall innehåller produktens råvara, dvs. lera, skadliga ämnen, särskilt bly, i koncentrationer som kan variera eftersom råvaran är naturligt förekommande. De franska och belgiska myndigheterna har visat att blyhalten varierar starkt i de olika satserna av kapslar av produkten. Tillverkaren hade möjlighet att kontrollera blyhalten i olika satser av lera före tillverkningen, och bara välja de satser med låg blyhalt, så att de kapslar som tillverkats av råvaran fick en blyhalt som var lägre än gränsvärdet i ICH Q3D. Enligt avtalet mellan tillverkaren och dennes leverantör kontrollerades råvarusatsernas blyhalt, och tillverkaren godtog satser med en blyhalt på högst 15 ppm. En halt på 15 ppm motsvarar 15 µg/g. Då en behandling på 6 kapslar om dagen motsvarar 2 g, kan den mängd bly som patienterna intar uppgå till 30 µg per dag, dvs. betydligt mer än gränsvärdet på 5 µg per dag. Tillverkaren har således inte minimerat risken med förekomst av bly i produkten så mycket som möjligt genom att välja råvarusatser som skulle ha gjort det möjligt att tillverka produkter med en blyhalt lägre än gränsvärdet i ICH Q3D.

(35) Dessa väsentliga krav kan också innebära att tillverkaren av olika råvaror väljer den råvara som medför lägst risker med avseende på halt av giftiga ämnen. I själva verket föreskrivs i punkt 7.1 i bilaga 1 till direktivet att "[s]ärskild uppmärksamhet skall ges åt valet av material, särskilt vad gäller toxiciteten". I detta fall har andra råvaror, t.ex. aktivt kol, simetikon eller dimetikon, liknande egenskaper som lera och kan tjäna det medicinska syfte som tillverkaren anger för sin produkt, nämligen förebyggande av matsmältningsbevär. Dessa andra råvaror är inte kända för att innehålla bly, och torde därför inte medföra samma risker som den aktuella produkten. Tillverkaren har dock inte försökt hitta några alternativa råvaror som inte är kontaminerade med giftiga ämnen (se tillverkarens e-brev av den 30 mars 2018). Tillverkaren har således inte i möjligaste mån minimerat blyhalten i produkten på detta sätt.

(36) Mot bakgrund av detta får de franska myndigheterna konstatera att produkten inte uppfyller direktivets väsentliga krav i fråga om riskminimering.

2.1.3 *Tillverkarens invändningar rörande underlåtenhet att iaktta väsentliga krav*

(37) Tillverkaren ifrågasätter tillämpningen av ICH Q3D. Tillverkaren gör särskilt gällande att ICH Q3D inte är tillämplig i sak, eftersom de gäller för läkemedel, och av tidsskäl, eftersom de gäller för nya ansökningar om godkännande för utsläppande på marknaden av läkemedel från och med juni 2016 och befintliga godkännanden för utsläppande på marknaden av läkemedel från och med december 2017, varför tillämpningen av dem skulle strida mot legalitetsprincipen och rättssäkerheten.

(38) Tillämpningen av ICH Q3D sker inom ramen för artikel 8.1 i direktivet, enligt vilken medlemsstaterna är skyldiga att vidta tillfälliga åtgärder om den konstaterar att en medicinteknisk produkt utgör en risk för hälsa eller säkerhet, men som inte begränsar de grunder som medlemsstaten får åberopa för att styrka riskens förefintlighet. Av de anledningar som nämns i skäl 24 får dessa riktlinjer, som visserligen formellt gäller för läkemedel, anses relevanta för att konstatera att en risk föreligger på grund av blyhalt i en medicinteknisk produkt vars situation liknar ett läkemedels. Att tillämpa riktlinjerna förefaller således vara både rättsligt grundat och förutsägbart.

([1]) EGT 196, 16.8.1967, s. 1.
([2]) Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1272/2008 av den 16 december 2008 om klassificering, märkning och förpackning av ämnen och blandningar (EUT L 353, 31.12.2008, s. 1).
([3]) https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.028.273

(39) Tillverkaren ifrågasätter den metod som använts för att bedöma riskerna. Tillverkaren gör särskilt gällande att denna metod, som bygger på produktens blyhalt, inte är relevant för att bedöma om de väsentliga kraven är uppfyllda, eftersom kraven avser ämnen som frigörs från en produkt och inte är lämpad för en lerbaserad produkt från vilken ämnen inte frigörs.

(40) I detta fall och i avsaknad av en *in vivo*-studie av hur mycket bly som faktiskt frigörs från produkten, gör metoden som bygger på halten av det giftiga ämnet i produkten det möjligt att bestämma vilken mängd som kan frigöras i organismen och därigenom bedöma risken med de ämnen som avges av produkten. Det bör även framhållas dels att förefintligheten av en viss frigörelse av bly från produkten inte ifrågasätts (detta framgår bland annat av tillverkarens egna provningar), dels att även om tillverkaren gör gällande att denna frigjorda mängd är liten kan den metod som tillverkaren använt för att dra denna slutsats ifrågasättas (se skäl 47 ff.).

(41) Tillverkaren anför att även om ICH Q3D tillämpas är mängden frigjort bly (som tillverkaren bedömer vara 3,126 µg per dag i sitt brev av den 30 november 2016, och som uppskattas till 3,96 µg per dag i rapporten från laboratoriet Namsa från februari 2017) lägre än gränsvärdet i ICH Q3D (5 µg per dag).

(42) Den metod som tillverkaren använt för att bedöma mängden bly som produkten frigör kan dock ifrågasättas (se skäl 47ff) och gör det alltså inte möjligt att säkert säga att den mängd som bestämts med denna metod verkligen är så låg att den inte utgör någon risk, med beaktande av ICH Q3D och andra referensdokument.

(43) Tillverkaren hävdar att de risker (för hjärt-kärlsystemet, nervsystemet och njurarna) som de franska myndigheterna nämner beaktats genom påpekanden i produktens bipacksedel, så att produkten uppfyller det väsentliga kravet i punkt 1 i bilaga 1 till direktivet. Tillverkaren gör också gällande att för hög exponering för bly kan undvikas genom åtgärder av tillverkaren, såsom påpekanden i bipacksedeln, vilket skulle innebära att myndigheternas åtgärder i form av bl.a. förbud mot utsläppande på marknaden och återkallande av produkten från marknaden skulle strida mot proportionalitetsprincipen.

(44) De påpekanden som tillverkaren lagt till om att produkten inte bör användas av vissa kategorier av patienter (barn, gravida kvinnor och njursjuka) inte gör det möjligt att motverka den risk för blyförgiftning som avser hela befolkningen. Om en *in vivo*-studie skulle visa att den mängd bly som verkligen frigörs av produkten är lägre än gränsvärdet i ICH Q3D skulle det också bidra till att minska risken för för hög blyexponering.

(45) Enligt artikel 8.1 i direktiv 93/42/EEG beaktas proportionalitetsprincipen genom att det föreskrivs att ett konstaterade om att det föreligger en risk för människors hälsa eller säkerhet innebär att nödvändiga tillfälliga åtgärder ska vidtas för att återkalla produkten från marknaden eller förbjuda eller begränsa utsläppandet på marknaden av den. I detta fall gäller att om de franska myndigheterna konstaterar en sådan risk är ett förbud mot utsläppande på marknaden av produkten och ett återkallande av den från distributörerna till dess att den uppfyller lagstadgade krav förenligt med både artikel 8.1 i direktivet och proportionalitetsprincipen.

(46) Med beaktande av detta kan tillverkarens invändningar inte vederlägga de franska myndigheternas konstaterande att produkten inte uppfyller vissa väsentliga krav i direktivet.

2.2 **Felaktig tillämpning av standarder**

(47) Det följer av artikel 8.1 i direktiv 93/42/EEG att den risk som föranleder medlemsstaterna att vidta åtgärder bland annat kan bero på felaktig tillämpning av sådana standarder som avses i artikel 5 i direktivet, och som föreges ha tillämpats.

(48) Tillverkaren anför att produkten utvärderats och bedömts enligt vissa harmoniserade standarder om biologisk värdering av medicintekniska produkter (särskilt standarderna EN ISO 10993–1 2009/AC: 2010, EN ISO 10993–12 2012, EN ISO 10993–17 2009 och EN ISO 10993–18 2009) som motsvarar vissa väsentliga krav i direktivet och till vilka en hänvisning offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*, så att produkten får förutsättas uppfylla de berörda väsentliga kraven.

(49) I dessa standarder om biologisk värdering av medicintekniska produkter föreskrivs bland annat att den använda metoden bör återspegla produktens faktiska användningsförhållanden och att det kan vara nödvändigt att utföra andra provningar än dem som beskrivs i standarderna, vilket följande visar:

— Standarden EN ISO 10993-1 2010: Biologisk värdering av medicintekniska produkter – Del 1: Utvärdering och provning inom en riskhanteringsprocess

I inledningen till standarden står bl.a. att modellen kombinerar granskning och utvärdering av alla befintliga uppgifter, om nödvändigt kompletterat med urval och genomförande av ytterligare provningar, vilket gör det möjligt att fullständigt utvärdera varje medicinteknisk produkts biologiska reaktioner i förhållande till dess användningssäkerhet. Vidare sägs att den biologiska värderingen bland annat bygger på *in vitro*- och *in vivo*-provningsmetoder och på djurmodeller, att ISO 10993 inte är avsedd att vara en fast uppsättning av provningsmetoder med kriterier för godkänt och underkänt utan att den bör användas med beaktande av alla faktorer som påverkar produkten, dess avsedda användning och aktuell kunskap om den medicintekniska produkten genom studier av den vetenskapliga litteraturen och tidigare klinisk erfarenhet.

I punkt 4.4 i standarden står att valet av de provningar och uppgifter som behövs för en biologisk värdering och tolkningen av dem bör beakta materialens kemiska sammansättning, inbegripet exponeringsvillkor, och karaktären, graden, frekvensen och varaktigheten av människokroppens exponering för produkten eller dess beståndsdelar, för att möjliggöra klassificering av produkten och underlätta val av lämpliga provningar. Den noggrannhet som krävs för den biologiska värderingen är främst bestämd av exponeringens karaktär, grad, varaktighet och frekvens och de risker med materialet som identifierats.

I punkt 6.1 i standarden står att riskbedömningen kan leda till slutsatsen att en kompletterande karaktärisering av materialen kan behövas, exempelvis när säkerhetsmarginalen inte anses tillräcklig om hela innehållet av en kemisk produkt läcker ut. I sådana fall kan en extraktionsprovning som simulerar en klinisk exponering användas för att uppskatta graden av klinisk exponering för den kemiska beståndsdelen.

I punkt 6.2.2 i standarden om beskrivning av provningar anges att det är nödvändigt för provningarna att alla produkter betraktas utifrån sina egna egenskaper. Kompletterande provningar som inte nämns i tabellen i bilaga A kan vara nödvändiga (punkt 6.2.2.1), *in vivo*-provningar kan vara nödvändiga för att bedöma ett materials biologiska nedbrytbarhet (punkt 6.2.2.13), och toxikokinetiska studier bör övervägas om det är säkert eller sannolikt att betydande mängder frigörningsbara ämnen och potentiellt toxiska eller reaktiva nedbrytningsprodukter frigörs från den medicintekniska produkten till kroppen under klinisk användning (punkt 6.2.2.14).

Bilaga A (informationssyfte) till standarden innehåller en tabell över biologiska provningar att beakta med tanke på karaktären av kontakten med människokroppen och kontaktens varaktighet, men den omfattar inte uttryckligen medicintekniska produkter avsedda att intas. Där anges att tabell A.1 är en ram för utarbetandet av ett värderingsprogram, inte en checklista, och att förutom ramen enligt tabell A.1 bör även de provningar som ska utföras beaktas vid en riskbedömning.

— Standarden EN ISO 10993-12 2012: Biologisk värdering av medicintekniska produkter – Del 12: Provberedning och referensmaterial

I punkt 10.3.2 i standarden, som rör villkor och metoder för extrahering, anges att extraheringen måste utföras med hjälp av ett lämpligt lösningsmedel och tid- och temperaturförhållanden som tillåter simulering av överdriven exponering, när det är möjligt. Det kan visa sig att fullständig upplösning är lämpligt.

I bilaga C (informationssyfte) till standarden om principerna för extrahering av provet anges i punkt C.1 att helst bör förhållandena för extrahering och applikation av provet från provningssystemen återspegla inte bara produktens faktiska användningsförhållanden utan också provningarnas syfte och förutsägbarhet, och att biologiska provningar utförs för att kartlägga faror och bedöma risker under överdrivna eller faktiska användningsförhållanden. Överextrahering eller fullständig extrahering är lämpligt för att identifiera faror.

— Standarden EN ISO 10993-18 2009: Biologisk värdering av medicintekniska produkter – Del 18: Kemisk karaktärisering av material

I punkt 5 i standarden anges att för att bedöma risker till följd av produktens beståndsdelar är det nödvändigt att samla in information som visar hela frigörelsen av beståndsdelarna under den färdiga produktens verkliga användningsförhållanden.

(50) Här förefaller det som om tillverkaren har använt en provningsmetod som inte återspeglar produktens verkliga användningsförhållanden. Närmare bestämt är den metod som använts för att bestämma mängden frigjort bly, där man använt bara 12 ml vatten som extraheringsvolym och endast använt försurat vatten utan födoämnen eller rimlig miljö (dynamisk), inte representativ för produktens verkliga användningsförhållanden, dvs. intag med en större mängd vätska, förekomst av födoämnen samt färdvägen genom hela matsmältningsapparaten. Dessutom förefaller det som om tillverkaren inte använt någon annan provningsmetod, exempelvis provning hos människa (*in vivo*) för att bestämma den faktiska blyhalten i blodomloppet. Av detta följer att tillverkaren inte visat att mängden frigjort bly är liten eller ligger under gränsvärdet i ICH Q3D.

(51) Med beaktande av ovanstående kan det konstateras att de standarder som avses i artikel 5 i direktivet och som föreges ha tillämpats har tillämpats felaktigt, så att risken med förekomst av bly i produkten inte undanröjts.

2.3 **Slutsats**

(52) På grundval av uppgifter i det beslut som de franska myndigheterna anmält, samråd med de berörda parterna och med beaktande av ovanstående överväganden kan det konstateras att de franska myndigheterna får anse att produkten riskerar att skada människors hälsa eller säkerhet, och därför får vidta tillfälliga åtgärder för att se till att produkten inte längre släpps ut på marknaden och återkallas från marknaden från distributörerna.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Den åtgärd som de franska myndigheterna vidtog den 16 augusti 2016 mot de medicintekniska produkterna Terrafor och Defiligne om förbud mot utsläppande på marknaden och om återkallande av produkterna är motiverad.

Artikel 2

Detta beslut riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 25 oktober 2018.

På kommissionens vägnar

Elżbieta BIEŃKOWSKA

Ledamot av kommissionen