

**DECYZJA KOMISJI (UE) 2018/1617****z dnia 25 października 2018 r.****dotycząca środka zastosowanego przez Francję zgodnie z dyrektywą Rady 93/42/EWG w zakresie wyrobów medycznych Terrafor i Defiligne***(notyfikowana jako dokument nr C(2018) 6943)***(Tekst mający znaczenie dla EOG)**

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając dyrektywę Rady 93/42/EWG z dnia 14 czerwca 1993 r. dotyczącą wyrobów medycznych <sup>(1)</sup>, w szczególności jej art. 8 ust. 2,

a także mając na uwadze, co następuje:

**1. PROCEDURA**

- (1) W dniu 16 sierpnia 2016 r. władze francuskie przyjęły decyzję na podstawie przepisów krajowych transponujących dyrektywę 93/42/EWG (zwaną dalej „dyrektywą 93/42/EWG” lub „dyrektywą”), która dotyczyła dwóch wyrobów medycznych o tym samym składzie, tej samej drodze podania i tych samych celach, sprzedawanych pod nazwami „Terrafor” lub „Defiligne” (zwanymi dalej „wyrobem”) i wytwarzanych przez przedsiębiorstwo Laboratoire Claytone-Terrafor (zwane dalej „producentem”).
- (2) Przedmiotowy wyrób jest produkowany w postaci kapsułek podawanych doustnie i zgodnie z instrukcją używania umożliwia „zapobieganie problemom trawiennym, zmniejszenie dyskomfortu trawiennego, przywrócenie komfortu trawiennego i zmniejszenie obwodu brzucha”. Substancją stosowaną w procesie produkcji wyrobu jest Octalite, kompleks mineralny pochodzenia naturalnego (glinka).
- (3) Zgodnie z decyzją władz francuskich składnik ten może stanowić zagrożenie dla zdrowia użytkowników wyrobu w świetle wymogów zasadniczych, które wynikają z dyrektywy, i z uwagi na obecność ołowiu w wyrobie. W rezultacie w decyzji przewidziano, że „zawiesza się produkcję, wprowadzanie do obrotu, dystrybucję, wywóz i stosowanie wyrobów medycznych Terrafor i Defiligne [...] do czasu zapewnienia zgodności produktów z przepisami ustawowymi i wykonawczymi, które mają do nich zastosowanie”; ponadto „laboratorium Laboratoire Claytone-Terrafor ma obowiązek wycofać wyroby medyczne Terrafor i Defiligne od wszystkich dystrybutorów, których ta sprawa dotyczy”.
- (4) W piśmie z dnia 4 października 2016 r. władze francuskie zawiadomiły Komisję o przyjęciu decyzji z dnia 16 sierpnia 2016 r. zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG.
- (5) W ramach konsultacji, które przewidziano w art. 8 ust. 2 dyrektywy 93/42/EWG, w wiadomości e-mail z dnia 26 października 2016 r. służby Komisji wezwały producenta do przedstawienia swojego stanowiska na temat decyzji władz francuskich.
- (6) W piśmie z dnia 30 listopada 2016 r. producent przekazał służbom Komisji memorandum, w którym uzasadnił, dlaczego nie zgadza się z decyzją władz francuskich.
- (7) W dniu 19 grudnia 2016 r. na wniosek producenta odbyło się jego spotkanie ze służbami Komisji.
- (8) W 2017 r. producent i służby Komisji wymienili między sobą wiele wiadomości e-mail. W szczególności służby Komisji wielokrotnie wzywały producenta do skontaktowania się z władzami francuskimi w celu ustalenia elementów, które byłyby konieczne do uchylecia przez władze przyjętej decyzji.
- (9) W wiadomości e-mail z dnia 20 marca 2017 r. producent przekazał Komisji sprawozdanie laboratorium NAMSA <sup>(2)</sup>, które – zdaniem producenta – wykazuje bezpieczeństwo wyrobu. Służby Komisji wielokrotnie wzywały producenta do przekazania tego dokumentu władzom francuskim, co uczynił on kilka miesięcy później, tj. w sierpniu 2017 r. Równocześnie służby Komisji prowadziły korespondencję drogą elektroniczną z władzami francuskimi w celu uzyskania dodatkowych informacji.

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 169 z 12.7.1993, s. 1.<sup>(2)</sup> Sprawozdanie pt. „Addendum to risk assessment N°.164726 from 17 February 2017”.

- (10) W lipcu 2017 r. producent złożył do Europejskiego Rzecznika Praw Obywatelskich skargę w sprawie zwłoki Komisji w przyjęciu decyzji. W dniu 5 kwietnia 2018 r. Rzecznik postanowił umorzyć postępowanie i stwierdził, że czynności podejmowane przez Komisję w przedmiotowej sprawie nie noszą znamion niewłaściwego administrowania.
- (11) W wiadomości e-mail z dnia 20 listopada 2017 r. władze belgijskie powiadomiły Komisję o przyjęciu w dniu 28 października 2016 r. decyzji nakładającej zakaz wprowadzania do obrotu, oddawania do użytku, dystrybucji i przywozu wyrobu medycznego Terrafor oraz nakaz wycofania tego wyrobu z obrotu.
- (12) W dniu 7 lutego 2018 r. na wniosek producenta odbyło się spotkanie producenta, władz francuskich, władz belgijskich, laboratorium NAMSA i służb Komisji.
- (13) W marcu 2018 r. służby Komisji skierowały do producenta, do jego jednostki notyfikowanej (TÜV Rheinland LGA Products GmbH) oraz do władz belgijskich i francuskich dodatkowe pisemne zapytania, na które wymienione podmioty odpowiedziały w marcu i kwietniu 2018 r.

## 2. BADANIE ZASADNOŚCI ŚRODKA

- (14) W dyrektywie 93/42/EWG ustanowiono system, zgodnie z którym wyroby medyczne muszą spełniać wymogi zasadnicze wymienione w jej załączniku I odnoszące się do nich (art. 3 akapit pierwszy). Aby udowodnić, że te wymogi zasadnicze zostały spełnione, producent musi zachować jedną z procedur oceny zgodności przewidzianych w dyrektywie, co umożliwia umieszczenie na wyrobach oznakowania CE (art. 11 i art. 17 ust. 1). Wyroby noszące oznakowanie CE, które wskazuje, że zostały one poddane ocenie zgodności, mogą być przedmiotem swobodnego przepływu na terytorium Unii (art. 4 ust. 1).
- (15) W związku z tym zgodnie z art. 8 (klauzula ochronna) dyrektywy 93/42/EWG „w przypadku gdy państwo członkowskie stwierdzi, że wyroby [...] mimo prawidłowej instalacji, utrzymywania i stosowania zgodnie z przewidzianym zastosowaniem mogą zagrażać zdrowiu i/lub bezpieczeństwu pacjentów, użytkowników lub, gdzie stosowne, innych osób, podejmie wszelkie właściwe środki tymczasowe w celu wycofania takich wyrobów z obrotu, zakazania lub ograniczenia wprowadzania ich do obrotu lub używania. Dane państwo członkowskie niezwłocznie zawiadamia Komisję o wszelkich takich środkach, wskazując powody swojej decyzji oraz, w szczególności, wskazując czy niezgodność z niniejszą dyrektywą jest spowodowana” (art. 8 ust. 1). Komisja musi następnie ocenić, czy środki są uzasadnione (art. 8 ust. 2). Na państwach członkowskich spoczywa zatem obowiązek oceny, czy dany produkt może zagrażać zdrowiu i bezpieczeństwu osób, a jeżeli tak – również zastosowania niezbędnych środków. Obowiązek ten może wiązać się z koniecznością przeprowadzenia przez władze krajowe złożonych ocen technicznych lub naukowych. Zadaniem Komisji jest sprawdzenie, czy środki te są uzasadnione, a w szczególności upewnienie się co do zasadności prawnych lub faktycznych przesłanek ich przyjęcia. W ramach tych czynności Komisji przyznano szeroki zakres swobodnego uznania <sup>(1)</sup>.
- (16) W niniejszej sprawie w decyzji i w nocie, które przekazano w dniu 4 października 2016 r., władze francuskie oceniły, że przedmiotowe wyroby „mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia” i „nie spełniają wymogów zasadniczych”. Istnienie zagrożenia dla zdrowia lub bezpieczeństwa osób, które wynika przede wszystkim z niespełnienia wymogów zasadniczych wymienionych w załączniku I do dyrektywy 93/42/EWG, oznacza zaś wszczęcie procedury związanej z klauzulą ochronną na mocy art. 8 ust. 1 tej dyrektywy <sup>(2)</sup>. W związku z tym w niniejszej sprawie należy zastosować procedurę związaną z klauzulą ochronną, ponieważ Komisja ma obowiązek ustalić, czy środek zastosowany przez władze francuskie jest uzasadniony.
- (17) Władze francuskie przewidziały w swojej decyzji zawieszenie „produkcji, wprowadzania do obrotu, dystrybucji, wywozu i stosowania” wyrobu oraz wycofanie wyrobu od dystrybutorów, których dotyczy sprawa. Ponieważ w dyrektywie 93/42/EWG przewidziano zasadniczo, że wyroby medyczne mogą być wprowadzane do obrotu lub oddawane do użytku tylko wtedy, gdy spełniają wymogi ustanowione w dyrektywie (art. 2), a państwa członkowskie nie mogą wprowadzać żadnych ograniczeń dla wprowadzania do obrotu i używania wyrobów, które zgodnie z dyrektywą zostały poddane ocenie zgodności w celu udowodnienia spełnienia wymogów (art. 4),

<sup>(1)</sup> Zob. w szczególności wyrok Sądu z dnia 15 lipca 2015 r., CSF/Komisja, T-337/13, ECLI:EU:T:2015:502, pkt 46, 79 i 80 w odniesieniu do klauzuli ochronnej przewidzianej w dyrektywie 2006/42/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 17 maja 2006 r. w sprawie maszyn, zmieniającej dyrektywę 95/16/WE (Dz.U. L 157 z 9.6.2006, s. 24).

<sup>(2)</sup> Zob. wyrok Trybunału z dnia 22 kwietnia 2015 r., Klein/Komisja, C-120/14 P, ECLI:EU:C:2015:252, pkt 71.

oraz ponieważ zgodnie z art. 8 dyrektywy w przypadku zaistnienia zagrożenia dla zdrowia lub bezpieczeństwa dane państwo członkowskie ma obowiązek zastosowania środków „w celu wycofania takich wyrobów z obrotu, zakazania lub ograniczenia wprowadzania ich do obrotu lub używania”, a Komisja ma obowiązek zbadać, czy takie środki są uzasadnione, niniejsza decyzja Komisji dotyczy środka wdrożonego przez władze francuskie w zakresie, w jakim środek ten ogranicza obecność przedmiotowego wyrobu na rynku.

- (18) Z decyzji zgłoszonej przez władze francuskie i konsultacji z zainteresowanymi stronami wynika, że zakwestionowano spełnienie wymogów zasadniczych, które przewidziano w dyrektywie w odniesieniu do stosunku korzyści do ryzyka i minimalizacji ryzyka, oraz właściwe zastosowanie norm.

## 2.1. Niezgodność z wymogami zasadniczymi

### 2.1.1. Wymogi zasadnicze dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

- (19) W pkt 1 załącznika I do dyrektywy 93/42/EWG przewidziano, że: „wyroby muszą być projektowane i wytwarzane w taki sposób, aby używane w przewidzianych warunkach i zgodnie z przewidzianym zastosowaniem nie zagrażały stanowi klinicznemu lub bezpieczeństwu pacjentów, lub bezpieczeństwu i zdrowiu użytkowników lub, jeżeli ma to zastosowanie, innych osób, pod warunkiem że wszelkie ryzyko, które może być związane z przewidzianym użyciem wyrobów, stanowi ryzyko akceptowalne w stosunku do korzyści dla pacjenta i że wyroby są zgodne z wysokim poziomem ochrony zdrowia i bezpieczeństwa [...]”. W pkt 6 załącznika I do dyrektywy przewidziano, że: „wszelkie niepożądane działania uboczne muszą stwarzać zagrożenie możliwe do przyjęcia w odniesieniu do przewidzianej wydajności wyrobu”.
- (20) Jeżeli chodzi o ryzyko, należy przede wszystkim wskazać, że ryzyko związane ze spożyciem ołowiu zostało szeroko udokumentowane, w szczególności w publikacjach cytowanych w wytycznych pt. „Guideline for elemental impurities – Q3D”, opracowanych przez International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH – Międzynarodowa konferencja ds. harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji produktów leczniczych stosowanych u ludzi)<sup>(1)</sup>, w sprawozdaniu pt. „Report on Carcinogens, fourteenth edition” Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej Stanów Zjednoczonych, w opinii pt. „Scientific opinion on lead in food” Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) oraz w publikacjach cytowanych w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 1881/2006<sup>(2)</sup>. W przedmiotowej sprawie wyrób zawiera zaś ołów i jest przeznaczony do stosowania doustnego.
- (21) Należy ponadto zauważyć, że populacja jest narażona na pobranie ołowiu wieloma drogami (przez powietrze, wodę, środki spożywcze), w wyniku czego każde dodatkowe narażenie, np. na skutek stosowania przedmiotowego wyrobu, zwiększa ryzyko związane z narażeniem na działanie ołowiu.
- (22) Ponadto władze francuskie odwołują się do wytycznych „Guideline for elemental impurities – Q3D” (zwanych dalej „wytycznymi ICH Q3D”), opracowanych przez International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), przyjętych w grudniu 2014 r. przez Europejską Agencję Leków (EMA), która od czerwca 2016 r. stosuje je do nowych wniosków o pozwolenie na dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu, a od grudnia 2017 r. do istniejących pozwoleń na dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu. Wytyczne te dotyczą zanieczyszczeń pierwiastkowych w produktach leczniczych, tj. takich pierwiastków, które nie przynoszą pacjentowi korzyści leczniczych, w związku z czym ich poziom należy utrzymać w dopuszczalnych granicach. W wytycznych ustalono dopuszczalne dzienne narażenie na pierwiastki, które budzą obawy toksykologiczne. Jeżeli chodzi o ołów, w wytycznych wskazano, że narażenie na ten pierwiastek może wpływać na funkcjonowanie układu nerwowego, rozrodczość, odporność, funkcjonowanie układu krążenia i pracę nerek; w wytycznych ustalono, że dopuszczalne dzienne narażenie na ołów wynosi 5 µg dziennie, niezależnie od drogi podania.
- (23) Z analiz, do których odwołują się władze francuskie, wynika, że poziom ołowiu w przedmiotowym wyrobie wynosi 16–22,9 µg/g. Leczenie polegające na podawaniu codziennie 6 kapsułek zawierających 335 mg substancji czynnej (czyli 2 g dziennie), jak przewidziano w instrukcji używania wyrobu, odpowiada zażyciu 32–46 µg ołowiu dziennie, co stanowi wartość wielokrotnie wyższą niż próg referencyjny wynoszący 5 µg dziennie.
- (24) Jeżeli chodzi o odwołanie się do wytycznych ICH Q3D, należy podkreślić, że wytyczne te – chociaż mają formalnie zastosowanie do produktów leczniczych – dotyczą obecności pierwiastków (w tym ołowiu), które nie przynoszą żadnych korzyści leczniczych (zanieczyszczenia pierwiastkowe) i budzą obawy toksykologiczne, w produktach podawanych m.in. doustnie. Można je zatem uznać za istotne do celów oceny ryzyka związanego ze stosowaniem podawanego doustnie wyrobu medycznego o zawartości ołowiu, którą klasyfikuje się jako zanieczyszczenie.

(<sup>1</sup>) Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, „Toxicological profile for lead”, 2007 r.; National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, „Monograph on health effects of low-level lead”, 2012 r.

(<sup>2</sup>) Rozporządzenie Komisji (WE) nr 1881/2006 z dnia 19 grudnia 2006 r. ustalające najwyższe dopuszczalne poziomy niektórych zanieczyszczeń w środkach spożywczych (Dz.U. L 364 z 20.12.2006, s. 5).

- (25) Należy również zauważyć, że producent nie zaprzecza obecności ołowiu w wyrobie. Producent nie zaprzecza ponadto, że ołów zawarty w wyrobie jest uwalniany, chociaż twierdzi, że uwalnianie to następuje w niewielkim zakresie. Co więcej, producent wskazuje, że ryzyko, o którym mowa w cytowanych przez władze francuskie sprawozdaniach, tj. wpływ na funkcjonowanie układu krążenia i układu nerwowego oraz nefrotoksyczność ołowiu u człowieka, zostało uwzględnione w formie wskazań w instrukcji używania wyrobu, w związku z czym wymóg zasadniczy określony w pkt 1 załącznika I do dyrektywy został spełniony; producent przyznaje zatem, że stosowanie wyrobu wiąże się z ryzykiem, chociaż mieści się ono w dopuszczalnych granicach. Ponadto w sprawozdaniu laboratorium NAMSA, które cytuje producent, potwierdzono, że istnieje ryzyko związane z obecnością ołowiu w wyrobie, chociaż zakwalifikowano je jako niskie.
- (26) Z powyższego wynika, że stosowanie wyrobu wiąże się z ryzykiem dla zdrowia lub bezpieczeństwa pacjentów, przy czym obowiązkiem producenta jest utrzymanie tego ryzyka w akceptowalnych granicach w stosunku do korzyści, które wynikają ze stosowania wyrobu.
- (27) Jeżeli chodzi o korzyści, zgodnie z instrukcją używania celem wyrobu jest „zapobieganie problemom trawiennym, zmniejszenie dyskomfortu trawiennego, przywrócenie komfortu trawiennego i zmniejszenie obwodu brzucha”. Należy przypomnieć, że zgodnie z art. 1 ust. 2 dyrektywy wyrób medyczny jest przeznaczony do celów medycznych. W niniejszej sprawie wydaje się, że spośród czterech deklaracji zawartych w instrukcji za cel medyczny można jedynie ewentualnie uznać „zapobieganie problemom trawiennym”. Biorąc pod uwagę brak wyjaśnień w instrukcji używania lub dokumentacji technicznej, a także pozostałe deklaracje i reklamowanie wyrobu jako służącego uzyskaniu „płaskiego brzucha”, można stwierdzić, że problemy trawienne, o których wspomniano powyżej, mają błahe znaczenie. Podsumowując, korzyści medyczne oferowane przez wyrób wydają się niewielkie.
- (28) Biorąc pod uwagę powyższe, władze francuskie mogły stwierdzić, że wyrób nie spełnia wymogów zasadniczych określonych w dyrektywie, które dotyczą stosunku korzyści do ryzyka.
- (29) Wniosek ten znajduje potwierdzenie w tym, że nie spełniono wymogu zasadniczego dotyczącego oceny klinicznej. Zgodnie z pkt 6a załącznika I do dyrektywy 93/42/EWG „wykazanie zgodności z zasadniczymi wymogami musi obejmować ocenę kliniczną zgodnie z załącznikiem X”. W pkt 1.1 załącznika X (ocena kliniczna) do dyrektywy wyjaśniono w szczególności, że: „ogólną zasadą jest, że potwierdzenie zgodności z wymaganiami dotyczącymi właściwości i działania, o których mowa w załączniku I sekcje 1 i 3, w normalnych warunkach używania wyrobu oraz ocena działań ubocznych i akceptowalności stosunku korzyści do ryzyka, o której mowa w załączniku I sekcja 6, musi opierać się na danych klinicznych”.
- (30) W przedmiotowej sprawie, jak wskazano powyżej, jeżeli chodzi o korzyści, celem wyrobu jest „zapobieganie problemom trawiennym, zmniejszenie dyskomfortu trawiennego, przywrócenie komfortu trawiennego i zmniejszenie obwodu brzucha”. We wnioskach przedstawionych w sprawozdaniu z oceny klinicznej, które sporządziło laboratorium NAMSA na wniosek producenta <sup>(1)</sup> w oparciu o wszystkie dostępne dane, stwierdzono zaś, że zbadano trzy deklaracje kliniczne (wyrób „ogranicza dyskomfort trawienny, pomaga w zmniejszeniu obwodu talii, umożliwia szybką poprawę komfortu trawiennego”) i że jedynie dwie deklaracje, które dotyczą ograniczenia dyskomfortu trawiennego i zmniejszenia obwodu talii, uznano za poparte danymi klinicznymi. We wnioskach przedstawionych w tym sprawozdaniu z oceny klinicznej nie wspomniano o czwartej deklaracji, która dotyczy zapobiegania problemom trawiennym. Producent nie przekazał zatem danych klinicznych, które potwierdzają istnienie wszystkich deklarowanych korzystnych skutków, a w szczególności istnienie korzystnych skutków w zakresie zapobiegania problemom trawiennym. Z powyższego wynika zatem, że w ramach oceny danych klinicznych nie potwierdzono, iż wyrób spełnia wymóg zasadniczy dotyczący stosunku korzyści do ryzyka.
- (31) Biorąc pod uwagę powyższe, można było stwierdzić, że wyrób nie spełnia wymogu zasadniczego dotyczącego oceny klinicznej w związku z wymogiem zasadniczym dotyczącym stosunku korzyści do ryzyka.

#### 2.1.2. Wymogi zasadnicze dotyczące minimalizowania ryzyka

- (32) Zgodnie z pkt 7.2 załącznika I do dyrektywy 93/42/EWG: „wyroby muszą być projektowane, produkowane i pakowane w sposób minimalizujący zagrożenie powodowane skażeniem i pozostałościami po osobach zajmujących się transportem, przechowywaniem i używaniem wyrobów oraz po pacjentach, uwzględniając przeznaczenie produktu. Szczególną uwagę należy zwrócić na tkanki narażone oraz czas trwania i częstotliwość narażenia”. W pkt 7.5 załącznika I do dyrektywy przewidziano, że: „wyroby muszą być zaprojektowane i wyprodukowane w taki sposób, aby ograniczyć do minimum ryzyko powodowane substancjami wyciekającymi z wyrobu. Szczególną uwagę zwraca się na substancje rakotwórcze, mutagenne lub toksycznie wpływające

<sup>(1)</sup> Sprawozdanie pt. „Project 1 64726 – Clinical evaluation report - Ventre plat devices - Version: V2 final May 24, 2016”.

na reprodukcję, zgodnie z załącznikiem I do dyrektywy Rady 67/548/EWG z dnia 27 czerwca 1967 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawodawczych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do klasyfikacji, pakowania i etykietowania substancji niebezpiecznych [...]”. Załącznik I do dyrektywy Rady 67/548/EWG <sup>(1)</sup> stał się częścią 3 załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 <sup>(2)</sup>.

- (33) Z powyższego wynika, że stosowanie wyrobu wiąże się z ryzykiem dla zdrowia lub bezpieczeństwa pacjentów (pkt 20–26), przy czym producent ma obowiązek ograniczyć to ryzyko do minimum. Ponadto ołów jest sklasyfikowany jako substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość zgodnie z częścią 3 załącznika VI do rozporządzenia (WE) nr 1272/2008, a Europejska Agencja Chemikaliów (ECHA) uznaje ołów za substancję stanowiącą bardzo duże zagrożenie (*substance of very high concern*) <sup>(3)</sup>; dlatego też należy zwracać na ten pierwiastek szczególną uwagę.
- (34) Wspomniane wyżej wymogi zasadnicze mogą oznaczać dla producenta wyrobu medycznego obowiązek wyboru takich partii surowca, które wiążą się z najmniejszym ryzykiem pod kątem zawartych w nich substancji toksycznych, tj. zbadania stężenia szkodliwej substancji w partiach surowca i wyboru tych partii, w których stężenie jest zgodne z aktualnym stanem wiedzy. W przedmiotowej sprawie surowiec, który wchodzi w skład wyrobu, tj. glinka, zawiera substancje szkodliwe, w szczególności ołów, w stężeniach, które mogą być zmienne, ponieważ jest to surowiec pochodzenia naturalnego. Władze francuskie i władze belgijskie podkreśliły znaczne różnice w zawartości ołowiu w poszczególnych partiach kapsulek wyrobu. Producent miał możliwość zbadania zawartości ołowiu w poszczególnych partiach glinki przed produkcją i wyboru wyłącznie tych partii, w których niska zawartość ołowiu mogła zapewnić, by stężenie ołowiu w kapsułkach produkowanych z tego surowca nie przekraczało progu określonego w wytycznych ICH Q3D. Zgodnie z umową między producentem a jego dostawcą partie surowca były badane pod kątem stężenia ołowiu, jednak producent akceptował te partie, w których stężenie ołowiu nie przekraczało 15 ppm. Wartość 15 ppm odpowiada 15 µg/g. Biorąc pod uwagę, że dzienna dawka 6 kapsulek odpowiada wartości 2 g, ilość ołowiu spożywanego przez pacjentów mogła wynieść do 30 µg dziennie, co stanowi wartość wielokrotnie wyższą niż dopuszczalna dawka 5 µg dziennie. Producent nie ograniczył zatem w możliwie największym stopniu ryzyka związanego z obecnością ołowiu w wyrobie, wybierając te partie surowca, które pozwoliłyby wyprodukować wyrób o zawartości ołowiu nieprzekraczającej progu określonego w wytycznych ICH Q3D.
- (35) Wspomniane wymogi zasadnicze mogą również skłonić producenta wyrobu do wyboru spośród różnych surowców tego surowca, który wiąże się z najmniejszym ryzykiem pod kątem zawartych w nim substancji toksycznych. W pkt 7.1 załącznika I do dyrektywy przewidziano bowiem, że „szczególną uwagę należy zwrócić na wybór użytych materiałów, szczególnie pod względem toksyczności [...]”. W przedmiotowej sprawie inne surowce, takie jak np. węgiel aktywowany, symetykon lub dimetykon, mają właściwości podobne do glinki i mogłyby pomóc w osiągnięciu celu medycznego, który deklaruje producent w odniesieniu do swojego wyrobu, tj. „zapobieganiu problemom trawiennym”. Uznaje się, że te inne surowce nie zawierają ołowiu, w związku z czym nie mogą wiązać się z takim ryzykiem, z jakim wiąże się przedmiotowy wyrób. Producent nie poszukiwał jednak alternatywnego surowca, który nie byłby skażony substancjami toksycznymi (zob. wiadomość e-mail producenta z dnia 30 marca 2018 r.). Nie ograniczył on zatem w ten sposób ryzyka związanego z obecnością ołowiu w wyrobie w możliwie największym stopniu.
- (36) Uwzględniając te elementy, władze francuskie mogły uznać, że wyrób nie spełnia wymogów zasadniczych określonych w dyrektywie, które dotyczą minimalizowania ryzyka.

### 2.1.3. Zastrzeżenia zgłoszone przez producenta w odniesieniu do niespełnienia wymogów zasadniczych

- (37) Producent kwestionuje zastosowanie wytycznych ICH Q3D. W szczególności twierdzi, że wytyczne nie mają zastosowania *ratione materiae*, ponieważ dotyczą produktów leczniczych, oraz *ratione temporis*, ponieważ stosuje się je do nowych wniosków o pozwolenie na dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu od czerwca 2016 r. i do istniejących pozwoleń na dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu od grudnia 2017 r., a także że stosowanie tych wytycznych stoi w sprzeczności z zasadami legalności i pewności prawa.
- (38) Odwołanie się do wytycznych ICH Q3D jest jednak zgodne z art. 8 ust. 1 dyrektywy, który przewiduje, że państwo członkowskie musi zastosować pewne środki tymczasowe, jeżeli stwierdzi, że wyrób medyczny może zagrażać bezpieczeństwu lub zdrowiu, i który nie zawiera katalogu zamkniętego elementów, na których państwo członkowskie może się opierać, aby wykazać istnienie takiego ryzyka. Ponadto z przyczyn wymienionych powyżej (pkt 24) wytyczne – chociaż mają formalnie zastosowanie do produktów leczniczych – okazują się odpowiednio, aby stwierdzić istnienie ryzyka związanego z obecnością ołowiu w wyrobie medycznym, którego status jest zbliżony do statusu produktu leczniczego. Z powyższego wynika, że odwołanie się do wytycznych jest nie tylko uzasadnione prawnie, ale również było możliwe do przewidzenia.

<sup>(1)</sup> Dz.U. 196 z 16.8.1967, s. 1.

<sup>(2)</sup> Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin (Dz.U. L 353 z 31.12.2008, s. 1).

<sup>(3)</sup> <https://echa.europa.eu/pl/substance-information/-/substanceinfo/100.028.273>

- (39) Producent kwestionuje metodę zastosowaną do oceny ryzyka. Stwierdza w szczególności, że metoda ta – bazująca na zawartości ołowiu w wyrobie – nie jest właściwa do oceny spełnienia wymogów zasadniczych, które odnoszą się do substancji uwalnianych z wyrobu, i że nie jest odpowiednia dla wyrobu na bazie glinki, który nie uwalnia zawartych w nim pierwiastków.
- (40) W okolicznościach przedmiotowej sprawy w braku badań *in vivo* umożliwiających określenie ilości ołowiu faktycznie uwalnianej przez wyrób to metoda, która opiera się na ilości substancji toksycznej zawartej w wyrobie, umożliwia jednak określenie ilości, która może uwolnić się w organizmie, a zatem ocenę ryzyka stwarzanego przez substancje uwalniane przez wyrób. Należy również wskazać, z jednej strony, że nie zaprzeczono, iż wyrób uwalnia pewną ilość ołowiu (co wynika w szczególności z badań przeprowadzonych przez samego producenta), a z drugiej strony, że jeżeli zdaniem producenta ilość uwalnianego ołowiu jest nieznaczna, metoda zastosowana przez niego w celu wyciągnięcia takiego wniosku budzi wątpliwości (zob. poniżej pkt 47 i następne).
- (41) Producent twierdzi, że nawet gdyby zastosować wytyczne ICH Q3D, ilość uwalnianego ołowiu (którą w piśmie z dnia 30 listopada 2016 r. oszacował na 3,126 µg dziennie, a którą w sprawozdaniu laboratorium NAMSA z lutego 2017 r. oszacowano na 3,96 µg dziennie) nie przekracza progu określonego w wytycznych ICH Q3D (czyli 5 µg dziennie).
- (42) Metoda zastosowana przez producenta w celu obliczenia ilości ołowiu uwalnianej z wyrobu budzi jednak wątpliwości (zob. poniżej pkt 47 i następne), w związku z czym nie pozwala potwierdzić, że ilość określona w oparciu o tę metodę jest tak niewielka, iż nie stanowi żadnego ryzyka, uwzględniając wytyczne ICH Q3D i inne dokumenty referencyjne.
- (43) Producent stwierdza, że ryzyko (wpływ na funkcjonowanie układu krążenia i układu nerwowego oraz nefrotoksyczność), które wskazały władze francuskie, zostało uwzględnione we wskazaniach zawartych w instrukcji używania wyrobu, w związku z czym wyrób spełnia wymóg zasadniczy, który przewidziano w pkt 1 załącznika I do dyrektywy. Producent twierdzi również, że nadmiernego narażenia na działanie ołowiu można uniknąć dzięki środkom, które zastosował, takim jak zamieszczenie wskazań w instrukcji używania, w związku z czym środek zastosowany przez władze, na mocy którego m.in. zabrania się wprowadzania wyrobu do obrotu i nakazuje się jego wycofanie z obrotu, jest sprzeczny z zasadą proporcjonalności.
- (44) Wskazania, które producent zamieścił w instrukcji i które ograniczają możliwość stosowania wyrobu przez niektórych pacjentów (dzieci, kobiety w ciąży i osoby cierpiące na choroby nerek), nie pozwalają jednak na wyeliminowanie ryzyka zatrucia ołowiem, które dotyczy całej populacji. W wyeliminowaniu ryzyka związanego z nadmiernym narażeniem na ołów mogłoby pomóc badanie *in vivo*, które mogłoby wykazać, że ilość ołowiu faktycznie uwalniana przez wyrób nie przekracza progu określonego w wytycznych.
- (45) W art. 8 ust. 1 dyrektywy 93/42/EWG uwzględniono zasadę proporcjonalności, przewidując, że stwierdzenie istnienia ryzyka dla zdrowia lub bezpieczeństwa ludzi wymaga nałożenia właściwych środków tymczasowych, które polegają na wycofaniu z obrotu lub zakazie bądź ograniczeniu wprowadzania do obrotu. W przedmiotowej sprawie okazuje się zatem, że jeżeli władze francuskie wykazują takie ryzyko, to środek, który polega na zawieszeniu wprowadzania wyrobu do obrotu i wycofaniu go od dystrybutorów aż do czasu dostosowania do przepisów, jest zgodny nie tylko z art. 8 ust. 1 dyrektywy, ale również z zasadą proporcjonalności.
- (46) Uwzględniając te elementy, zastrzeżenia zgłoszone przez producenta nie podważają stwierdzenia władz francuskich, zgodnie z którym wyrób nie spełnia niektórych wymogów zasadniczych przewidzianych w dyrektywie.

## 2.2. Nieprawidłowe stosowanie norm

- (47) Z art. 8 ust. 1 dyrektywy 93/42/EWG wynika, że ryzyko, które wiąże się z koniecznością zastosowania środków przez państwa członkowskie, może wynikać w szczególności z nieprawidłowego stosowania norm określonych w art. 5 dyrektywy, które były stosowane.
- (48) Producent stwierdza, że wyrób został oceniony i uznany za zgodny z określonymi zharmonizowanymi normami, które dotyczą biologicznej oceny wyrobów medycznych (w szczególności z normami EN ISO 10993-1:2009/AC:2010, EN ISO 10993-12:2012, EN ISO 10993-17:2009 i EN ISO 10993-18:2009) i odpowiadają określonym wymogom zasadniczym wskazanym w dyrektywie oraz do których odesłanie opublikowano w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*, w związku z czym wyrób należy uznać za zgodny z odnośnymi wymogami zasadniczymi.

(49) W przedmiotowych normach, które dotyczą biologicznej oceny wyrobów medycznych, przewidziano w szczególności, że w ramach zastosowanej metody należy odtworzyć rzeczywiste warunki stosowania wyrobu medycznego oraz że konieczne może być przeprowadzenie innych badań niż te opisane w normach, jak wskazano w poniższych postanowieniach.

— Norma EN ISO 10993-1:2010: biologiczna ocena wyrobów medycznych – ocena i badanie w procesie zarządzania ryzykiem

We wprowadzeniu do normy wskazano w szczególności, że „podejście to łączy badania i ocenę wszystkich istniejących danych z – w stosownych przypadkach – wyborem i przeprowadzeniem dodatkowych badań, co pozwala na pełną ocenę reakcji biologicznych na każdy wyrób medyczny pod kątem bezpieczeństwa jego użytkowania”, „ocena biologiczna opiera się m.in. na metodach badań *in vitro* i *in vivo* oraz na modelach zwierzęcych”, „celem normy ISO 10993 nie jest przedstawienie ścisłego zestawu metod badawczych wraz z kryteriami akceptacji i odrzucenia”, oraz że normę tę należy stosować „z uwzględnieniem wszystkich czynników dotyczących wyrobu, jego przewidywanego zastosowania i aktualnej wiedzy na temat wyrobu medycznego uzyskanej dzięki lekturze literatury naukowej i wcześniejszym doświadczeniom klinicznym”.

W pkt 4.4 normy wskazuje się w szczególności, że „przy doborze badań i danych niezbędnych do oceny biologicznej oraz ich interpretacji należy uwzględnić skład chemiczny materiałów, w tym warunki narażenia, a także charakter, stopień, częstotliwość i czas narażenia organizmu ludzkiego na działanie wyrobu lub jego składników, aby umożliwić klasyfikację wyrobów w celu ułatwienia wyboru właściwych badań [...]. Rygorystyczność wymagana w ocenie biologicznej zależy przede wszystkim od charakteru, stopnia, czasu i częstotliwości narażenia oraz zagrożeń zidentyfikowanych w odniesieniu do materiału”.

W pkt 6.1 normy wskazano w szczególności, że „wyniki oceny zagrożeń mogą [sic!] doprowadzić do wniosku, że konieczna jest dodatkowa charakterystyka materiałów, na przykład gdy margines bezpieczeństwa nie jest uważany za wystarczający, jeżeli całość produktu chemicznego miałaby zostać uwolniona. W takich przypadkach można przeprowadzić badanie ekstrakcyjne symulujące narażenie kliniczne, aby ocenić stopień narażenia klinicznego w odniesieniu do składnika chemicznego”.

W pkt 6.2.2 normy, który dotyczy opisu badań, wskazano w szczególności, że „do celów badań konieczne jest, by każdy wyrób był oceniany pod kątem jego własnych właściwości. Konieczne mogą być dodatkowe badania, których nie wymieniono w tabeli [w załączniku A]” (pkt 6.2.2.1), „badania *in vivo* mogą być niezbędne do oceny biodegradacji materiału” (pkt 6.2.2.13) i że „należy rozważyć przeprowadzenie badań toksykokinetycznych, jeżeli [...] istnieje pewność lub prawdopodobieństwo uwolnienia z wyrobu medycznego do organizmu znacznych ilości potencjalnie toksycznych lub reaktywnych produktów wymywalnych i produktów rozpadu podczas stosowania klinicznego” (pkt 6.2.2.14).

Załącznik A (o charakterze informacyjnym) do normy, w którym znajduje się tabela zawierająca opis badań w ramach oceny biologicznej, które należy rozważyć z uwagi na charakter kontaktu z organizmem ludzkim i czas tego kontaktu, nie dotyczy w sposób wyraźny wyrobów medycznych przeznaczonych do stosowania doustnego. Wskazano w nim, że „tabela A.1 zapewnia ramy w celu stworzenia programu oceny, a nie listę kontrolną” i że „poza ramami określonymi w tabeli A.1 należy uwzględnić następujące elementy [tj. badania do przeprowadzenia], które wynikają z analizy ryzyka [...]”.

— Norma EN ISO 10993-12:2012: biologiczna ocena wyrobów medycznych – przygotowanie próbki i materiały odniesienia

W pkt 10.3.2 normy, który dotyczy warunków i metody ekstrakcji, wskazano w szczególności, że „ekstrakcję należy przeprowadzić przy użyciu odpowiedniego ekstrahenta oraz w warunkach czasowych/temperaturowych, które umożliwiają symulację nadmiernego narażenia, jeżeli jest to możliwe. W niektórych przypadkach właściwe może być całkowite rozpuszczenie”.

W pkt C.1 załącznika C (o charakterze informacyjnym) do normy, który dotyczy zasad ekstrakcji próbki, wskazano w szczególności że „w idealnym scenariuszu warunki ekstrakcji i zastosowanie ekstraktu w systemach badawczych powinny odzwierciedlać nie tylko rzeczywiste warunki użytkowania produktu, ale również cel i przewidywalność badań”, a także że „badania biologiczne przeprowadza się w celu zidentyfikowania niebezpiecznych zjawisk i oszacowania ryzyka w zawiżonych lub rzeczywistych warunkach użytkowania [...]. Do identyfikacji niebezpiecznych zjawisk odpowiednia jest ekstrakcja w warunkach zawiżonych lub ekstrakcja wyczerpująca”.

— Norma EN ISO 10993-18:2009: biologiczna ocena wyrobów medycznych – charakterystyka chemiczna materiałów

W pkt 5 normy wskazano w szczególności, że „w celu oceny ryzyka związanego ze składnikami produktu należy jednak zgromadzić informacje, które pozwalają wykazać zakres dostępności składników w rzeczywistych warunkach użytkowania produktu końcowego”.

- (50) W przedmiotowej sprawie wydaje się, że producent zastosował metodę badawczą, która nie odzwierciedla rzeczywistych warunków użytkowania wyrobu. W szczególności metoda zastosowana w celu określenia ilości uwolnionego ołowiu, która polega na wykorzystaniu jedynie 12 ml wody jako objętości ekstrakcji i zastosowaniu jedynie zakwaszonej wody, bez treści pokarmowej oraz bez zapewnienia odpowiedniego (dynamicznego) środowiska, nie odzwierciedla rzeczywistych warunków użytkowania wyrobu, tj. połączenia z wykorzystaniem większej ilości płynu, obecności treści pokarmowej i przebycia wszystkich odcinków przewodu pokarmowego. Ponadto wydaje się, że producent nie skorzystał z innej metody badawczej, w szczególności z badań na organizmie ludzkim (*in vivo*) umożliwiających określenie ilości ołowiu, która w rzeczywistych warunkach znalazłaby się w krwiobiegu. Producent nie ustalił zatem, czy ilość uwalnianego ołowiu jest niewielka lub niższa od progu referencyjnego określonego w wytycznych ICH Q3D.
- (51) Biorąc pod uwagę powyższe elementy, można było uznać, że normy określone w art. 5 dyrektywy, które były stosowane, zostały zastosowane nieprawidłowo, ponieważ nie wyeliminowano ryzyka związanego z obecnością ołowiu w wyrobie.

### 2.3. Wniosek

- (52) Na podstawie informacji zawartych w decyzji zgłoszonej przez władze francuskie i konsultacji przeprowadzonych z zainteresowanymi stronami oraz uwzględniając wszystkie powyższe ustalenia, należy stwierdzić, że władze francuskie mogły uznać, iż wyrób może zagrażać zdrowiu lub bezpieczeństwu osób, a w rezultacie mogły przyjąć środek tymczasowy mający na celu zapobieżenie wprowadzaniu wyrobu do obrotu oraz jego wycofanie z obrotu na poziomie dystrybutorów,

PRZYJMUJE NINIEJSZĄ DECYZJĘ:

#### Artykuł 1

Środek zastosowany przez władze francuskie w dniu 16 sierpnia 2016 r. w odniesieniu do wyrobów medycznych Terrafor i Defiligne – w zakresie, w jakim na jego mocy zawieszono wprowadzanie tych wyrobów do obrotu i przewidziano ich wycofanie z obrotu – jest uzasadniony.

#### Artykuł 2

Niniejsza decyzja skierowana jest do państw członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 25 października 2018 r.

W imieniu Komisji  
Elżbieta BIENKOWSKA  
Członek Komisji