



V Bruselu dne 25.10.2018
C(2018) 6943 final

ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 25.10.2018

o opatření, které přijala Francie v souladu se směrnicí Rady 93/42/EHS a které se týká zdravotnických prostředků Terrafor a Defiligne

(Text s významem pro EHP)

ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 25.10.2018

o opatření, které přijala Francie v souladu se směrnicí Rady 93/42/EHS a které se týká zdravotnických prostředků Terrafor a Defiligne

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Rady 93/42/EHS ze dne 14. června 1993 o zdravotnických prostředcích, a zejména na čl. 8 odst. 2 uvedené směrnice,

vzhledem k těmto důvodům,

1. POSTUP

- (1) Dne 16. srpna 2016 francouzské orgány přijaly rozhodnutí založené na vnitrostátních ustanoveních, kterými se provádí směrnice Rady 93/42/EHS ze dne 14. června 1993 o zdravotnických prostředcích¹ (dále jen „směrnice 93/42 EHS“ nebo „směrnice“) a které se týkají dvou zdravotnických prostředků, jež mají stejné složení, stejný způsob podání a stejný účel, jsou uváděny na trh pod názvem „Terrafor“ nebo „Defiligne“ (dále jen „prostředek“) a jsou vyráběny laboratoří Claytone-Terrafor (dále jen „výrobce“).
- (2) Dotčený prostředek má podobu tobolek podávaných perorálně a umožňuje podle příbalových informací „prevenci zažívacích potíží, zmírnění potíží s trávením, obnovení správného trávení a zmenšení obvodu břicha“. Látkou používanou při výrobě tohoto prostředku je Octalite, minerální komplex přírodního původu (jíl).
- (3) Podle rozhodnutí francouzských orgánů, s ohledem na základní požadavky vyplývající ze směrnice a vzhledem k přítomnosti olova v dotčeném prostředku může tento prostředek představovat riziko pro zdraví uživatelů. Rozhodnutí proto stanoví, že „výroba, uvádění na trh, distribuce, vývoz a používání zdravotnických prostředků Terrafor a Defiligne [...] se pozastavují, dokud tyto prostředky nebudou v souladu s právními a správními ustanoveními, které se na ně vztahují“; kromě toho „má laboratoř Claytone-Terrafor stáhnout zdravotnické prostředky Terrafor a Defiligne od všech dotčených distributorů“.
- (4) Dopisem ze dne 4. října 2016 francouzské orgány oznámily Komisi své rozhodnutí ze dne 16. srpna 2016 přijaté v souvislosti s prováděním směrnice 93/42/EHS.
- (5) V rámci konzultací uvedených v čl. 8 odst. 2 směrnice 93/42/EHS vyzvaly útvary Komise prostřednictvím elektronické zprávy ze dne 26. října 2016 výrobce, aby vyjádřil své stanovisko k rozhodnutí francouzských orgánů.
- (6) Dopisem ze dne 30. listopadu 2016 zaslal výrobce útvarům Komise memorandum, v němž uvádí, proč zpochybňuje rozhodnutí francouzských orgánů.

¹ Úř. věst. L 169, 12.7.1993, s. 1.

- (7) Dne 19. prosince 2016 se na žádost výrobce uskutečnila schůze mezi výrobcem a útvary Komise.
- (8) Během roku 2017 proběhla výměna četných elektronických zpráv mezi výrobcem a útvary Komise. Útvary Komise zejména několikrát vyzvaly výrobce, aby kontaktoval francouzské orgány s cílem definovat kroky, které jsou nezbytné k tomu, aby tyto orgány zrušily své rozhodnutí.
- (9) Prostřednictvím elektronické zprávy ze dne 20. března 2017 zaslal výrobce Komisi zprávu laboratoře NAMSA², která podle výrobce prokazuje bezpečnost prostředku. Útvary Komise několikrát vyzvaly výrobce, aby tento dokument předal francouzským orgánům, což výrobce učinil o několik měsíců později, v srpnu 2017. Současně útvary Komise uskutečnily výměnu elektronických zpráv s francouzskými orgány s cílem získat doplňující informace.
- (10) V červenci 2017 podal výrobce u evropského veřejného ochránce práv stížnost týkající se prodlení Komise, pokud jde o přijetí rozhodnutí. Dne 5. dubna 2018 evropský veřejný ochránce práv rozhodl o uzavření případu rozhodnutím, že při vyřizování této záležitosti nedošlo ze strany Komise k nesprávnému úřednímu postupu.
- (11) Belgické orgány v elektronické zprávě ze dne 20. listopadu 2017 oznámily Komisi své rozhodnutí ze dne 28. října 2016 týkající se zákazu uvádění na trh, uvádění do provozu, distribuce a dovozu zdravotnického prostředku Terrafor a uložení povinnosti stáhnout uvedený prostředek z trhu.
- (12) Dne 7. února 2018 se na žádost výrobce uskutečnila schůze, již se zúčastnil výrobce, francouzské orgány, belgické orgány, laboratoř NAMSA a útvary Komise.
- (13) V březnu 2018 útvary Komise zaslaly doplňující písemné dotazy výrobcovi, jeho oznámené organizaci (TÜV Rheinland LGA Products GmbH) a belgickým a francouzským orgánům, které na tyto dotazy odpověděly v průběhu měsíců března a dubna 2018.

2. PŘEZKUM OPRAVNĚNOSTI OPATŘENÍ

- (14) Směrnice 93/42/EHS zavádí systém, v jehož rámci musí zdravotnické prostředky splňovat základní požadavky podle přílohy I směrnice, které se na ně vztahují (čl. 3 první pododstavec). K prokázání toho, že dodržuje tyto základní požadavky, musí výrobce uplatnit některý z postupů posuzování shody stanovených směrnicí, což umožní opatřit prostředky označením CE (článek 11 a čl. 17 odst. 1). Prostředky opatřené označením CE prokazujícím, že byla posouzena jejich shoda, se mohou volně pohybovat v rámci Unie (čl. 4 odst. 1).
- (15) Nicméně v souladu s článkem 8 (ochranná doložka) směrnice 93/42/EHS „[z]jistí-li členský stát, že prostředky [...], jsou-li správně instalovány, udržovány a používány v souladu se svým určeným účelem, mohou ohrozit zdraví a/nebo bezpečnost pacientů, uživatelů a případně dalších osob, přijme veškerá vhodná prozatímní opatření ke stažení takových prostředků z trhu nebo k zákazu nebo k omezení jejich uvádění na trh nebo do provozu. Členský stát o všech takovýchto opatřeních neprodleně uvedomí Komisi s uvedením důvodů pro své rozhodnutí [...]“ (čl. 8 odst. 1). Komise poté musí určit, zda jsou dotyčná opatření oprávněná, či nikoli (čl. 8 odst. 2). Je tedy na členských státech posoudit, zda určitý výrobek může ohrozit zdraví nebo bezpečnost osob, a v případě, že ano, přijmout vhodná opatření. Taková činnost může pro vnitrostátní orgány zahrnovat komplexní posouzení technické nebo odborné

² Tato zpráva má název „Addendum to risk assessment N°.164726 from 17 February 2017“.

povahy. Úkolem Komise je ověřit oprávněnost těchto opatření, přičemž se musí zejména ujistit o opodstatněnosti právních a věcných důvodů, které vedly k jejich přijetí. V této souvislosti je Komisi přiznána široká posuzovací pravomoc³.

- (16) V projednávaném případě francouzské orgány vyjadřují v rozhodnutí a sděleních oznámených dne 4. října 2016 stanovisko, že dotčené prostředky „mohou představovat riziko pro zdraví“ a „nesplňují základní požadavky“. Existence rizika pro zdraví a/nebo bezpečnost osob, které vyplývá zejména z nesplnění základních požadavků uvedených v příloze I směrnice 93/42/EHS, vyžaduje zahájení postupu podle ochranné doložky na základě čl. 8 odst. 1 směrnice⁴. Z toho vyplývá, že se v projednávaném případě použije postup podle ochranné doložky, takže přísluší Komisi, aby určila, zda je opatření přijaté francouzskými orgány oprávněné, či nikoli.
- (17) Rozhodnutí francouzských orgánů stanoví pozastavení „výroby, uvádění na trh, distribuce, vývozu a používání“ prostředku a stažení prostředku od všech dotčených distributorů. Vzhledem k tomu, že směrnice 93/42/EHS v podstatě stanoví, že zdravotnické prostředky mohou být uváděny na trh a/nebo do provozu pouze za předpokladu, že splňují požadavky směrnice (článek 2), a že členské státy nesmějí bránit uvádění na trh nebo do provozu prostředků, jejichž shoda byla posouzena v souladu se směrnicí (článek 4) za účelem prokázání toho, že splňují stanovené požadavky, a vzhledem k tomu, že článek 8 směrnice ukládá dotčenému členskému státu, aby v případě existence rizika pro zdraví nebo bezpečnost přijal opatření „ke stažení takových prostředků z trhu nebo k zákazu nebo k omezení jejich uvádění na trh nebo do provozu“, a ukládá Komisi povinnost ověřit oprávněnost takových opatření, se toto rozhodnutí Komise zabývá opatřením francouzských orgánů, pokud jde o jeho účinek ve smyslu omezení přítomnosti dotčeného prostředku na trhu.
- (18) Z rozhodnutí oznámeného francouzskými orgány a z konzultací vedených se zúčastněnými stranami vyplývá, že je zpochybněno dodržování základních požadavků směrnice týkajících se poměru rizika a prospěšnosti (dále označovaného též jako profil prospěšnost/riziko) a minimalizace rizik, jakož i řádné uplatňování norem.

2.1 Nesplnění základních požadavků

2.1.1 Základní požadavky týkající se poměru rizika a prospěšnosti

- (19) Příloha I bod 1 směrnice 93/42/EHS stanoví: „Prostředky musí být navrženy a vyrobeny takovým způsobem, aby při použití za stanovených podmínek a pro určený účel neohrozily klinický stav nebo bezpečnost pacientů ani bezpečnost a zdraví uživatelů, případně dalších osob, a to za předpokladu, že veškerá rizika, která mohou s určeným použitím těchto prostředků souviset, jsou přijatelná v porovnání s jejich přínosem pro pacienta a odpovídají vysoké úrovni ochrany zdraví a bezpečnosti [...]“. Příloha I bod 6 směrnice stanoví: „Každý vedlejší účinek smí představovat pouze přijatelné riziko ve srovnání s určenými účinky prostředku“.
- (20) Pokud jde o rizika, je především třeba uvést, že riziko vyplývající z požití olova je rozsáhle zdokumentováno, zejména v publikacích uvedených v pokynech „Guideline for elemental impurities – Q3D“ vypracovaných orgánem International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

³ Viz zejména, pokud jde o ochrannou doložku směrnice 2006/42/ES o strojních zařízeních, rozsudek Tribunálu ze dne 15. července 2015, CSF v. Komise, T-337/13, ECLI:EU:T:2015:502, body 46, 79 a 80.

⁴ Viz rozsudek Soudního dvora ze dne 22. dubna 2015, Klein v. Komise, C-120/14 P, ECLI:EU:C:2015:252, bod 71.

(ICH)⁵, ve zprávě „Report on Carcinogens, fourteenth edition“ Amerického odboru pro zdraví a sociální služby, ve vědeckém stanovisku „Scientific opinion on lead in food“ Evropského úřadu pro bezpečnost potravin (EFSA) a v publikacích uvedených v nařízení Komise (ES) č. 1881/2006 ze dne 19. prosince 2006, kterým se stanoví maximální limity některých kontaminujících látek v potravinách⁶. Prostředek, který je předmětem projednávaného případu, obsahuje olovo a je určen k požití.

- (21) Dále je třeba uvést, že obyvatelstvo je vystaveno olovu četnými cestami expozice (vzduch, voda, potraviny), takže každá další cesta expozice, například expozice způsobená používáním dotčeného prostředku, zvyšuje riziko související s expozicí olovu.
- (22) Kromě toho francouzské orgány odkazují na dokument „Guideline for elemental impurities – Q3D“ (dále jen „Guideline ICH Q3D“), vypracovaný orgánem International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), přijatý Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) v prosinci 2014 a uplatňovaný touto agenturou na nové žádosti o povolení uvedení léků na trh od června 2016 a na stávající povolení uvedení léků na trh od prosince 2017. Tento Guideline se týká základních nečistot v lécích, tj. prvků, které pacientovi nepřinášejí léčebný prospěch, a musí být proto obsaženy v přijatelných limitech. Stanoví povolenou každodenní expozici pro prvky, které jsou zdrojem obav z toxikologického hlediska. Pokud jde o olovo, Guideline uvádí, že expozice tomuto prvku může vést k neurologickým, reprodukčním, imunitním, kardiovaskulárním a ledvinovým potížím; stanoví povolenou každodenní expozici na 5 µg bez ohledu na způsob podání.
- (23) Analýzy, na něž se odvolávají francouzské orgány, uvádějí obsah olova v dotčeném prostředku pohybující se mezi 16 a 22,9 µg/g. Dávkování šest tobolek o 335 mg za den (tj. 2 g denně), jak je stanoveno v příbalovém letáku prostředku, odpovídá požití množství olova pohybujícího se mezi 32 a 46 µg za den, což je hodnota několikanásobně vyšší než referenční limit 5 µg denně.
- (24) Pokud jde o používání Guideline ICH Q3D, je třeba uvést, že tento dokument, ačkoli se formálně vztahuje na léky, se týká přítomnosti prvků (včetně olova), které nepřinášejí léčebný prospěch (základní nečistoty) a vzbuzují obavy ohledně toxikologických účinků výrobků podávaných mimo jiné perorálně. Lze jej tedy považovat za vhodný nástroj k posouzení rizika spojeného s používáním zdravotnického prostředku, který obsahuje olovo ve stavu nečistoty a je podáván perorálně.
- (25) Nakonec je třeba uvést, že výrobce nepopírá přítomnost olova v dotčeném prostředku. Mimoto výrobce nezpochybňuje uvolňování olova z tohoto prostředku, domnívá se nicméně, že uvolňované množství je malé. Kromě toho výrobce uvádí, že rizika zdůrazněná ve zprávách citovaných francouzskými orgány – tj. kardiovaskulární, neurologické a nefrotoxické účinky olova u člověka – byla zohledněna prostřednictvím údajů v příbalovém letáku prostředku, takže základní požadavek podle přílohy I bodu 1 směrnice byl splněn; uznává tak, že používání prostředku je spojeno s riziky, přičemž se však domnívá, že míra těchto rizik je přijatelná. Kromě toho

⁵ 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.

⁶ Úř. věst. L 364, 20.12.2006, s. 5.

zpráva laboratoře NAMSA zmiňovaná výrobcem uznává existenci rizika spojeného s přítomností olova v předmětném prostředku, avšak označuje toto riziko za nízké.

- (26) Z těchto skutečností vyplývá, že používání prostředku zahrnuje riziko pro zdraví a bezpečnost pacientů, jehož udržení v přijatelných limitech ve srovnání s prospěšností prostředku přísluší výrobcí.
- (27) Pokud jde o prospěšnost, příbalový leták stanoví, že prostředek je určen k „prevenci zažívacích potíží, zmírnění potíží s trávením, obnovení správného trávení a zmenšení obvodu břicha“. Je třeba připomenout, že podle čl. 1 odst. 2 směrnice zdravotnický prostředek předpokládá léčebný účel. V projednávaném případě je zřejmé, že mezi čtyřmi určeními stanovenými v příbalovém letáku lze za jediný léčebný účel případně považovat „prevenci zažívacích potíží“. Vzhledem k neexistenci podrobnějších informací v příbalovém letáku nebo v technické dokumentaci a s ohledem na ostatní určení a reklamní kampaň prostředku, která byla zaměřena na získání „plochého břicha“, lze předpokládat, že uváděné zažívací potíže jsou nepříliš závažného rázu. Prospěšnost prostředku se celkově jeví jako malá.
- (28) Vzhledem k těmto skutečnostem se francouzské orgány mohly domnívat, že dotčený prostředek nespĺňuje základní požadavky směrnice týkající se poměru rizik a prospěšnosti.
- (29) Tento závěr je podpořen tím, že není splněn základní požadavek týkající se klinického hodnocení. Příloha I bod 6a směrnice 93/42/EHS stanoví: „Prokázání shody se základními požadavky musí obsahovat klinické hodnocení podle přílohy X.“ V bodě 1.1 přílohy X (klinické hodnocení) směrnice se zejména uvádí: „Obecně platí, že potvrzení shody s požadavky, které se týkají vlastností a funkční způsobilosti podle bodů 1 a 3 přílohy I za běžných podmínek použití prostředku, a hodnocení vedlejších účinků a přijatelnosti profilu prospěšnost/riziko uvedené v bodě 6 přílohy I musí být založeny na klinických údajích.“
- (30) V projednávaném případě – jak je uvedeno výše –, pokud jde o prospěšnost, dotčený prostředek je určen k „prevenci zažívacích potíží, zmírnění potíží s trávením, obnovení správného trávení a zmenšení obvodu břicha“. Nicméně v závěrech zprávy o klinickém hodnocení, která byla vypracována laboratoří NAMSA na žádost výrobce⁷ a týká se všech dostupných údajů, se uvádí, že byla přezkoumána tři klinická určení („zmírnění potíží s trávením, přispění ke zmenšení obvodu pasu, rychlé zlepšení trávení“) a že pouze dvě určení související se zmírněním potíží s trávením a zmenšením obvodu pasu jsou považována za podepřená klinickými údaji. Čtvrté určení související s prevencí zažívacích potíží není v závěrech této zprávy o klinickém hodnocení uvedeno. Výrobce tedy neposkytl klinické údaje, které dokládají existenci všech uváděných příznivých účinků, a zejména existenci příznivého účinku, pokud jde o prevenci zažívacích potíží. Z toho vyplývá, že hodnocení klinických údajů nepotvrzuje splnění základního požadavku týkajícího se poměru rizika a prospěšnosti.
- (31) Vzhledem k těmto skutečnostem bylo možné se domnívat, že dotčený prostředek nespĺňuje základní požadavek týkající se klinického hodnocení ve spojení se základním požadavkem týkajícím se poměru rizika a prospěšnosti.

2.1.2 Základní požadavky týkající se minimalizace rizik

⁷ Tato zpráva má název „Project 164726 – Clinical evaluation report - Ventre plat devices - Version: V2 final May 24, 2016“.

- (32) Příloha I bod 7.2 směrnice 93/42/EHS stanoví: „Prostředky musí být navrženy, vyrobeny a zabaleny tak, aby bylo minimalizováno riziko vyplývající z kontaminátů a reziduí vůči osobám podílejícím se na dopravě, skladování a použití prostředků a vůči pacientům, a to s ohledem na určený účel výrobku. Zvláštní pozornost musí být věnována působení na tkáň, délce trvání a četnosti expozice“. Příloha I bod 7.5 směrnice stanoví: „Prostředky musí být navrženy a vyrobeny tak, aby se rizika způsobená látkami unikajícími z prostředků snížila na minimum. V souladu s přílohou I směrnice Rady 67/548/EHS ze dne 27. června 1967 o sblížování právních a správních předpisů týkajících se klasifikace, balení a označování nebezpečných látek je zvláštní pozornost věnována látkám karcinogenním, mutagenním nebo toxickým pro reprodukci [...]“. Příloha I směrnice 67/548/EHS je nyní částí 3 přílohy VI nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1272/2008 ze dne 16. prosince 2008 o klasifikaci, označování a balení látek a směsí⁸.
- (33) Z výše uvedených skutečností vyplývá, že použití prostředku představuje riziko pro zdraví nebo bezpečnost pacientů (20. až 26. bod odůvodnění), jehož snížení na minimum přísluší výrobcí. Kromě toho je olovo v příloze VI části 3 nařízení (ES) č. 1272/2008 označeno za látku toxickou pro reprodukci; je rovněž považováno za „substance of very high concern“ (látku vzbuzující mimořádné obavy) Evropskou agenturou pro chemické látky (ECHA)⁹; vzhledem k těmto skutečnostem by mu měla být věnována zvláštní pozornost.
- (34) Pro splnění výše uvedených základních požadavků může být nezbytné, aby výrobce zdravotnického prostředku vybral šarže surovin, které představují nejmenší riziko, pokud jde o toxické látky, které jsou v nich obsaženy, tj. aby ověřil koncentraci škodlivé látky v šaržích surovin a zvolil šarže, v nichž je koncentrace slučitelná s nejnovějším vývojem v dané oblasti. V projednávaném případě surovina, jež vstupuje do složení prostředku, a to jíl, obsahuje škodlivé látky, zejména olovo, v koncentracích, které se mohou lišit, neboť se jedná o přírodní surovinu. Francouzské i belgické orgány upozornily na výrazné rozdíly, pokud jde o obsah olova u různých šarží tobolek dotčeného prostředku. Výrobce měl možnost před zahájením výroby ověřit obsah olova u různých šarží jílu a vybrat výhradně šarže, jejichž nízký obsah olova by zaručil, že tobolky vyrobené z této suroviny budou vykazovat nižší koncentraci, než je limit stanovený dokumentem Guideline ICH Q3D. Podle smlouvy mezi výrobcem a jeho dodavatelem byly šarže suroviny testovány z hlediska koncentrace olova a výrobce přijímal šarže, u nichž koncentrace olova nepřekračovala 15 ppm. Úroveň 15 ppm představuje 15 µg/g. Vzhledem k tomu, že denní dávka šest tobolek odpovídá 2 g, množství olova požitého pacienty mohlo činit až 30 µg za den, což je mnohem více než limit 5 µg za den. Výrobce tedy nesnížil v co největší možné míře riziko související s přítomností olova v dotčeném prostředku prostřednictvím výběru šarží surovin, které by umožnily vyrobit prostředek obsahující nižší množství olova, než je limit stanovený dokumentem Guideline ICH Q3D.
- (35) Za účelem splnění výše uvedených základních požadavků si rovněž výrobce prostředku může zvolit mezi různými surovinami tu, která představuje nejmenší riziko, pokud jde o toxické látky v ní obsažené. Příloha I bod 7.1 směrnice stanoví, že „[z]vláštní pozornost musí být věnována výběru použitých materiálů, zejména z hlediska toxicity [...]“. Pokud jde o projednávaný případ, existují suroviny, jako například aktivní uhlí, simetikon nebo dimetikon, jejichž vlastnosti jsou podobné jílu a které by mohly plnit léčebný účel uváděný výrobcem pro předmětný prostředek,

⁸ Úř. věst. L 353, 31.12.2008, s. 1.

⁹ <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.028.273>

kterým je „prevence zažívacích potíží“. U těchto surovin se má za to, že neobsahují olovo, a nenesou s sebou tudíž rizika, která s sebou nese dotčený prostředek. Výrobce však neusiloval o nahrazení stávající suroviny alternativní surovinou, která nevykazuje kontaminaci toxickými látkami (viz jeho elektronická zpráva ze dne 30. března 2018). Nesnížil tedy tímto způsobem v co největší možné míře riziko spojené s přítomností olova v dotčeném prostředku.

- (36) Vzhledem k těmto skutečnostem se francouzské orgány mohly domnívat, že dotčený prostředek nespĺňuje základní požadavky směrnice týkající se minimalizace rizik.

2.1.3 *Námítky vznesené výrobcem, pokud jde o nesplnění základních požadavků*

- (37) Výrobce zpochybňuje použití Guideline ICH Q3D. Tvrdí zejména, že tento dokument nelze použít *ratione materiae* – vztahuje se na léky – ani *ratione temporis* – vztahuje se na nové žádosti o povolení uvedení léků na trh od června 2016 a na stávající povolení uvedení léků na trh od prosince 2017 – a tvrdí rovněž, že jeho použití je v rozporu se zásadami legality a právní jistoty.
- (38) Použití Guideline ICH Q3D je však zahrnuto v čl. 8 odst. 1 směrnice, který ukládá členskému státu povinnost přijmout určitá prozatímní opatření, pokud zjistí, že konkrétní zdravotnický prostředek představuje riziko pro bezpečnost a/nebo zdraví, a který neomezuje opatření, jež může členský stát využít za účelem prokázání takového rizika. Mimoto z důvodů uvedených výše (24. bod odůvodnění), je dokument Guideline, ačkoli se formálně vztahuje na léky, relevantní pro zjištění rizika spojeného s přítomností olova ve zdravotnickém prostředku, u něhož je situace podobná jako v případě léku. Z toho vyplývá, že použití dokumentu Guideline je zároveň právně podložené a předvídatelné.
- (39) Výrobce zpochybňuje metodu použitou k posouzení rizika. Tvrdí zejména, že tato metoda, která staví na množství olova obsaženého v prostředku, není relevantní pro posouzení plnění základních požadavků týkajících se látek uvolňovaných z prostředku a není přizpůsobená prostředku na bázi jílu, z něhož se žádné prvky neuvolňují.
- (40) Nicméně za okolností projednávaného případu, při neexistenci studie *in vivo*, která by umožnila posoudit množství olova skutečně uvolňovaného dotčeným prostředkem, metoda založená na množství toxické látky obsažené v prostředku umožňuje určit množství, jež by mohlo být uvolněno do organismu, a posoudit tak riziko vyplývající z látek uvolňovaných daným prostředkem. Je rovněž třeba uvést, že na jedné straně není jistá míra uvolňování olova dotčeným prostředkem zpochybňována (vyplývá zejména z testů provedených samotným výrobcem), na straně druhé, ačkoli je uvolňované množství výrobcem považováno za malé, je metoda, s jejímž použitím výrobce dospěl k tomuto závěru, zpochybnitelná (viz výše 47. a další body odůvodnění).
- (41) Výrobce tvrdí, že i kdyby byl použit dokument Guideline ICH Q3D, množství uvolňovaného olova (jež ve svém dopise ze dne 30. listopadu 2016 odhaduje na 3,126 µg za den a které podle zprávy laboratoře NAMSA z února 2017 činí 3,96 µg za den) by bylo nižší než limit stanovený v tomto dokumentu (5 µg za den).
- (42) Metoda použitá výrobcem pro určení množství olova uvolňovaného z dotčeného prostředku je však zpochybnitelná (viz výše 47. a další body odůvodnění), a neumožňuje tedy dojít k závěru, že množství určené prostřednictvím této metody je tak malé, že nepředstavuje žádné riziko, při zohlednění Guideline ICH Q3D a dalších referenčních dokumentů.
- (43) Výrobce tvrdí, že rizika (kardiovaskulární, neurologická a nefrotoxická) zmíněná francouzskými orgány byla vzata v potaz prostřednictvím informací v příbalovém

letáku prostředku, takže tento prostředek splňuje základní požadavek přílohy I bodu 1 směrnice. Uvádí rovněž, že nadměrnému vystavení olovu lze předejít prostřednictvím opatření přijatých výrobcem, jako jsou údaje v příbalovém letáku, takže opatření orgánů, které mimo jiné zakazuje uvádění na trh a ukládá povinnost stažení prostředku z trhu, je v rozporu se zásadou proporcionality.

- (44) Nicméně informace uvedené výrobcem v příbalovém letáku, dle kterých má být používání prostředku omezeno u některých pacientů (dětí, těhotných žen a osob s ledvinovým onemocněním), neumožňují odstranit riziko intoxikace olovem, které se týká všech uživatelů. Studie *in vivo*, která by prokázala, že množství olova uvolňovaného z dotčeného prostředku je nižší než limit stanovený v dokumentu Guideline, by přispěla k vyloučení rizika nadměrné expozice olovu.
- (45) Čl. 8 odst. 1 směrnice 93/42/EHS zohledňuje zásadu proporcionality tím, že stanoví, že zjištění rizika pro zdraví a/nebo bezpečnost osob zakládá povinnost přijetí vhodných prozatímních opatření, jejichž účelem je stažení daného výrobku z trhu či zákaz nebo omezení jeho uvádění na trh. Z toho vyplývá, že v projednávaném případě, kdy francouzské orgány upozorňují na takové riziko, je opatření, které ukládá pozastavení uvádění prostředku na trh a jeho stažení od distributorů, dokud tyto prostředky nebudou uvedeny do shody s právními předpisy, zároveň v souladu s čl. 8 odst. 1 směrnice i se zásadou proporcionality.
- (46) Vzhledem k těmto skutečnostem nemohou námitky vznesené výrobcem zpochybnit zjištění francouzských orgánů, pokud jde o nesplnění některých základních požadavků směrnice dotčeným prostředkem.

2.2 Nesprávné používání norem

- (47) Z čl. 8 odst. 1 směrnice 93/42/EHS vyplývá, že riziko, jehož zjištění s sebou nese pro členské státy povinnost přijmout opatření, může být zejména důsledkem nesprávného použití norem podle článku 5 směrnice, pokud se uvádí, že tyto normy byly použity.
- (48) Výrobce tvrdí, že dotčený prostředek byl předmětem posouzení, z něhož vyplynulo, že tento prostředek je v souladu s konkrétními harmonizovanými normami v oblasti biologického hodnocení zdravotnických prostředků (zejména normami EN ISO 10993-1 2009/AC: 2010, EN ISO 10993-12 2012, EN ISO 10993-17 2009 a EN ISO 10993-18 2009), které odpovídají příslušným základním požadavkům směrnice a na něž byl uveřejněn odkaz v *Úředním věstníku Evropské unie*, takže musí být považován za prostředek splňující dotčené základní požadavky.
- (49) Tyto normy pro biologické hodnocení zdravotnických prostředků zejména stanoví, že použitá metoda musí napodobovat skutečné podmínky používání zdravotnického prostředku a že může být zapotřebí provést vedle zkoušek popsanych v normách i jiné zkoušky, jak vyplývá z ustanovení citovaných níže.

- Norma EN ISO 10993-1 2010: Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Hodnocení a zkoušení v rámci procesu řízení rizika

V úvodu této normy se zejména uvádí, že „[tento přístup kombinuje] přezkoumání a hodnocení existujících údajů ze všech zdrojů s výběrem a použitím dalších zkoušek a tím umožňuje provedení úplného hodnocení biologických odpovědí na každý zdravotnický prostředek, které jsou důležité pro jeho bezpečné použití“; že „[b]iologické hodnocení je založeno, mimo jiné, na metodách zkoušení *in vitro* a *ex vivo* a na zvířecích modelech,“; že „ISO 10993 není určena k tomu, aby poskytla pevně vymezený soubor metod zkoušení včetně kritérií přijatelnosti,“; že norma musí být použita „při

zohlednění všech důležitých faktorů pro tento zdravotnický prostředek podstatných, jeho určeného použití a současného stavu znalostí o zdravotnickém prostředku z odborné literatury a z klinických zkušeností“.

Článek 4.4 normy zejména uvádí, že „[v]ýběr zkoušek a údajů požadovaných při biologickém hodnocení a jejich interpretace musí brát v úvahu chemické složení materiálů včetně podmínek expozice, a také povahu, stupeň, frekvenci a dobu expozice zdravotnickým prostředkem nebo jeho složkami na tělo pacienta a umožnit tak kategorizaci zdravotnických prostředků k usnadnění výběru vhodných zkoušek [...]. Nezbytná náročnost při biologickém hodnocení je zásadně určena povahou, stupněm, dobou trvání a frekvencí expozice a zjištěnou nebezpečností materiálu.“

Článek 6.1 normy zejména uvádí, že „[v]ýsledky posouzení rizika mohou vést k závěru, že je nutná další charakterizace materiálu, například když rozmezí bezpečnosti není považováno za přiměřené, jestliže by došlo k úplnému vyluhování určité chemické látky. V takových případech je možno použít k odhadu stupně klinické expozice chemickou složkou vhodnou extrakční zkoušku simulující klinickou expozici.“

Článek 6.2.2 normy týkající se popisu zkoušek zejména uvádí, že „[p]ro zkoušení je nezbytné, aby každý zdravotnický prostředek byl posuzován samostatně. Kromě zkoušek uvedených v tabulce [v příloze A] mohou být nutné další zkoušky.“ (6.2.2.1). Dále uvádí, že „[p]osouzení biodegradace materiálu může [...] vyžadovat provedení zkoušek *in vivo*.“ (6.2.2.13) a že „[t]oxikokinetické studie musí být zvažovány, jestliže [...] je pravděpodobné nebo je známo, že během klinického použití zdravotnického prostředku dochází k uvolňování významných množství potenciálně toxických nebo reaktivních degradačních produktů“ (6.2.2.14).

Příloha A (informativní) normy, která obsahuje tabulku s popisem zkoušek biologického hodnocení, jež je třeba vzít v úvahu s ohledem na povahu styku s lidským tělem a dobu styku s tělem, se nemusí vztahovat na vstřebatelné zdravotnické prostředky. Uvádí, že „[t]abulka A.1 tvoří rámec pro vývoj programu posuzování, ale nepředstavuje úplný seznam zkoušek“ a že „[k]romě rámce uvedeného v tabulce A.1 by měl[y] být na základě posouzení rizika [...] zvažován[y] [zkoušky, které mají být provedeny]“.

- Norma EN ISO 10993-12 2012: Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Příprava vzorků a referenční materiály

Článek 10.3.2 normy, který se týká podmínek a metod extrakce, zejména uvádí, že je třeba extrakci provést „s použitím vhodného extrakčního média a za podmínek času/teploty, aby se simulovala nadsazená expozice. Může být vhodné úplné rozpuštění.“

V příloze C (informativní) normy, která se týká zásad extrakce zkušebního vzorku, se v kapitole C.1 zejména uvádí, že „[p]odmínky extrakce a použití extraktu ve zkušebních systémech by [...] měly, v ideálním případě, odrážet nejen skutečné podmínky při použití výrobků, ale také účel a predikční schopnosti zkoušek.“ a že „[b]iologické zkoušky se provádějí za účelem identifikace nebezpečí a odhadu rizik nebezpečí za nadsazených podmínek oproti podmínkám při běžném použití a/nebo za podmínek odpovídajících

skutečnému použití. [...] extrakce za nadsazených podmínek a úplná extrakce jsou vhodné pro identifikaci nebezpečí“.

- Norma EN ISO 10993-18 2009: Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Chemická charakterizace materiálů

Článek 5 normy zejména uvádí, že „[j]e však nezbytné získat informace prokazující rozsah, ve kterém budou složky přístupné za skutečných podmínek použití hotového výrobku, aby bylo možno odhadnout vzniklé riziko.“

- (50) V projednávaném případě se ukazuje, že výrobce použil metodu zkoušení, která neodráží skutečné podmínky při použití prostředku. Metoda použitá k určení množství uvolněného olova, která spočívá v použití pouze 12 ml vody jako objemu pro extrakci a v použití pouze acidifikované vody bez potravinového bolu a vhodného (dynamického) prostředí, zejména neodpovídá skutečným podmínkám při použití prostředku, jimiž jsou požití s větším množstvím tekutiny, přítomnost potravinového bolu a průchod celé směsi gastrointestinálním traktem. Kromě toho se ukazuje, že výrobce nepoužil jinou metodu zkoušení, a to zejména zkoušky u člověka (*in vivo*), jež umožňují určit obsah olova, které se ve skutečnosti objeví v krevním oběhu. Z toho vyplývá, že výrobce neprokázal, že množství uvolňovaného olova je malé a/nebo nižší než referenční limit stanovený dokumentem Guideline ICH Q3D.
- (51) Vzhledem k těmto skutečnostem bylo možné se domnívat, že byly nesprávně použity normy uvedené v článku 5 směrnice, ohledně nichž se uvádí, že byly použity, takže nebylo vyloučeno riziko spojené s přítomností olova v dotčeném prostředku.

2.3 Závěr

- (52) Na základě informací vyplývajících z rozhodnutí oznámeného francouzskými orgány, konzultací vedených se zúčastněnými stranami a vzhledem ke všem výše uvedeným úvahám je zřejmé, že se francouzské orgány mohly domnívat, že dotčený prostředek může ohrozit zdraví a/nebo bezpečnost osob, a mohly tudíž přijmout prozatímní opatření s cílem přerušit uvádění prostředku na trh a zajistit jeho stažení na úrovni distributorů,

PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:

Článek 1

Opatření přijaté francouzskými orgány dne 16. srpna 2016, které se týká zdravotnických prostředků Terrafor a Defiligne a které pozastavuje uvádění těchto prostředků na trh a stanoví jejich stažení z trhu, je oprávněné.

Článek 2

Toto rozhodnutí je určeno členskými státy.

V Bruselu dne 25.10.2018

Za Komisi
Elżbieta BIENKOWSKA
členka Komise

ÚŘEDNĚ OVĚŘENÝ OPIS
Za generálního tajemníka

Jordi AYET PUIGARNAU
ředitel spisovny
EVROPSKÁ KOMISE