

**DECISIÓN (UE) 2018/1617 DE LA COMISIÓN****de 25 de octubre de 2018****relativa a una medida adoptada por Francia con respecto a los productos sanitarios Terrafor y Defiligne en aplicación de la Directiva 93/42/CEE del Consejo***[notificada con el número C(2018) 6943]***(Texto pertinente a efectos del EEE)**

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Vista la Directiva 93/42/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1993, relativa a los productos sanitarios <sup>(1)</sup> y, en particular, su artículo 8, apartado 2,

Considerando lo siguiente:

**1. PROCEDIMIENTO**

- (1) El 16 de agosto de 2016, las autoridades francesas adoptaron una decisión basada en las disposiciones nacionales de transposición de la Directiva 93/42/CEE (en lo sucesivo, «la Directiva 93/42/CEE» o «la Directiva»), acerca de dos productos sanitarios con la misma composición, la misma vía de administración y la misma finalidad, comercializados con los nombres de «Terrafor» o «Defiligne» (en lo sucesivo, «el producto»), y fabricados por el laboratorio Claytone-Terrafor (en lo sucesivo, «el fabricante»).
- (2) El producto se presenta en forma de cápsulas administradas por vía oral destinadas, según las instrucciones de uso, a «prevenir los trastornos digestivos, reducir las molestias digestivas, recuperar una digestión confortable y disminuir el perímetro abdominal». La sustancia utilizada en la fabricación del producto es la Octalite, un complejo mineral de origen natural (arcilla).
- (3) Este producto, según la decisión de las autoridades francesas, en vista de los requisitos esenciales que establece la Directiva, y teniendo en cuenta la presencia de plomo en él producto, puede presentar un riesgo para la salud de los usuarios. Por lo tanto, la decisión establece que «la fabricación, la comercialización, la distribución, la exportación y la utilización de los productos sanitarios Terrafor y Defiligne [...] quedan suspendidas hasta que los productos cumplan las disposiciones legislativas y reglamentarias que les sean aplicables»; además, «el laboratorio Claytone-Terrafor deberá retirar los productos sanitarios Terrafor y Defiligne de todos los distribuidores afectados».
- (4) Mediante escrito de 4 de octubre de 2016, las autoridades francesas notificaron a la Comisión su decisión de 16 de agosto de 2016 con arreglo a la Directiva 93/42/CEE.
- (5) En cumplimiento de las consultas previstas en el artículo 8, apartado 2, de la Directiva 93/42/CEE los servicios de la Comisión solicitaron al fabricante, mediante correo electrónico de 26 de octubre de 2016, que indicara su posición respecto a la decisión de las autoridades francesas.
- (6) Mediante carta de 30 de noviembre de 2016, el fabricante transmitió a los servicios de la Comisión un memorándum en el que exponía las razones por las que impugnaba la decisión de las autoridades francesas.
- (7) El 19 de diciembre de 2016, a petición del fabricante, se celebró una reunión entre el fabricante y los servicios de la Comisión.
- (8) Durante el año 2017, el fabricante y los servicios de la Comisión intercambiaron numerosos correos electrónicos. Los servicios de la Comisión instaron en varias ocasiones al fabricante a que se pusiera en contacto con las autoridades francesas a fin de determinar los elementos que serían necesarios para anular la decisión de dichas autoridades.
- (9) Mediante correo electrónico de 20 de marzo de 2017, el fabricante transmitió a la Comisión un informe del laboratorio NAMSA <sup>(2)</sup> que, según el fabricante, demostraba la inocuidad del producto. Los servicios de la Comisión instaron reiteradamente al fabricante a que presentara ese documento a las autoridades francesas, cosa que hizo varios meses más tarde, en agosto de 2017. Al mismo tiempo, los servicios de la Comisión intercambiaron correos electrónicos con las autoridades francesas para obtener información complementaria.

<sup>(1)</sup> DO L 169 de 12.7.1993, p. 1.<sup>(2)</sup> El título del informe es *Addendum to risk assessment*, n.º 164726 from 17 February 2017.

- (10) En julio de 2017, el fabricante presentó una reclamación ante el Defensor del Pueblo Europeo acerca de la demora de la Comisión para adoptar una decisión. El 5 de abril de 2018, el Defensor del Pueblo decidió dar por finalizado el caso, y concluyó que no existía mala administración por parte de la Comisión en la tramitación de este asunto.
- (11) Mediante correo electrónico de 20 de noviembre de 2017, las autoridades belgas notificaron a la Comisión su decisión de 28 de octubre de 2016 de prohibir la comercialización, la puesta en servicio, la distribución y la importación del producto sanitario Terrafor y de exigir su retirada del mercado.
- (12) El 7 de febrero de 2018, a petición del fabricante, se celebró una reunión entre el fabricante, las autoridades francesas, las autoridades belgas, el laboratorio NAMSA y los servicios de la Comisión.
- (13) En marzo de 2018, los servicios de la Comisión enviaron preguntas escritas complementarias al fabricante, a su organismo notificado (TÜV Rheinland LGA Products GmbH) y a las autoridades belgas y francesas, que respondieron a estas preguntas durante los meses de marzo y abril de 2018.

## 2. EXAMEN DEL CARÁCTER JUSTIFICADO DE LA MEDIDA

- (14) La Directiva 93/42/CEE establece un sistema por el que los productos sanitarios deben cumplir los requisitos esenciales establecidos en su anexo I que les sean aplicables (artículo 3, párrafo primero). El fabricante, para demostrar que se respetan dichos requisitos esenciales, debe seguir uno de los procedimientos de evaluación de la conformidad previstos en la Directiva, lo que permite la colocación del marcado CE en los productos (artículo 11 y artículo 17, apartado 1). Los productos que llevan el marcado CE, que indica que han sido sometidos a una evaluación de conformidad, pueden circular libremente dentro de la Unión (artículo 4, apartado 1).
- (15) Sin embargo, según lo dispuesto en el artículo 8 (cláusula de salvaguardia) de la Directiva 93/42/CEE, «cuando un Estado miembro compruebe que un producto [...] correctamente instalado, mantenido y utilizado con arreglo a su finalidad prevista, puede comprometer la salud y/o la seguridad de los pacientes, usuarios o, en su caso, de otras personas, adoptará las medidas provisionales oportunas para retirar dicho producto del mercado o para prohibir o restringir su comercialización o su puesta en servicio. El Estado miembro informará inmediatamente de estas medidas a la Comisión, indicando las razones que hayan motivado su decisión [...]» (artículo 8, apartado 1). La Comisión debe entonces determinar si las medidas están justificadas o no (artículo 8, apartado 2). Por ello, son los Estados miembros los que deben evaluar si un producto puede comprometer la salud o la seguridad de las personas y, de ser así, adoptar las medidas adecuadas. Dicha evaluación puede conllevar apreciaciones complejas de carácter científico o técnico por parte de las autoridades nacionales. Corresponde a la Comisión controlar el carácter justificado de estas medidas, y garantizar, en particular, que las razones jurídicas y fácticas en las que se basen estén fundadas. En este marco, se reconoce una amplia facultad de apreciación a la Comisión <sup>(1)</sup>.
- (16) En el caso presente, en la decisión y la nota transmitidas el 4 de octubre de 2016, las autoridades francesas consideran que los productos en cuestión «pueden representar un riesgo para la salud» y «no cumplen los requisitos esenciales». Ahora bien, la existencia de un riesgo para la salud y/o la seguridad de las personas, que resulte en concreto del incumplimiento de los requisitos esenciales contemplados en el anexo I de la Directiva 93/42/CEE, implica que se inicie un procedimiento de cláusula de salvaguardia en virtud del artículo 8, apartado 1, de la Directiva <sup>(2)</sup>. De esto se desprende que, en el presente caso, se aplica el procedimiento de cláusula de salvaguardia, de manera que corresponde a la Comisión determinar si la medida adoptada por las autoridades francesas está justificada o no.
- (17) La decisión de las autoridades francesas prevé la suspensión de «la fabricación, la comercialización, la distribución, la exportación y la utilización» del producto y la retirada del producto de los distribuidores afectados. Dado que la Directiva 93/42/CEE establece esencialmente que los productos sanitarios solo pueden comercializarse y/o ponerse en servicio si cumplen los requisitos de la Directiva (artículo 2) y que los Estados miembros no pueden impedir la comercialización ni la puesta en servicio de los productos que, con el objetivo de demostrar el cumplimiento de los requisitos, han sido sometidos a una evaluación de conformidad según lo

<sup>(1)</sup> Véase, por ejemplo, en lo que se refiere a la cláusula de salvaguardia de la Directiva 2006/42/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 17 de mayo de 2006, relativa a las máquinas y por la que se modifica la Directiva 95/16/CE (DO L 157 de 9.6.2006, p. 24), la sentencia del Tribunal General de 15 de julio de 2015, CSF Srl contra Comisión Europea, T-337/13, ECLI:EU:T:2015:502, apartados 46, 79 y 80.

<sup>(2)</sup> Véase la sentencia del Tribunal de Justicia de 22 de abril de 2015, Klein contra Comisión, C-120/14, ECLI:EU:C:2015:252, apartado 71.

dispuesto en la Directiva (artículo 4), y puesto que el artículo 8 de la Directiva exige al Estado miembro afectado que, ante un riesgo para la seguridad o la salud, adopte medidas «para retirar dicho producto del mercado o para prohibir o restringir su comercialización o su puesta en servicio» e impone a la Comisión que verifique el carácter justificado de tales medidas, la presente Decisión de la Comisión se refiere a la medida de las autoridades francesas de restringir la presencia del producto en el mercado.

- (18) De la decisión notificada por las autoridades francesas y de las consultas realizadas con las partes interesadas se desprende que se cuestiona el cumplimiento de los requisitos esenciales de la Directiva relativos a la relación beneficio-riesgo y a minimizar los riesgos, así como la correcta aplicación de las normas.

## 2.1. Incumplimiento de los requisitos esenciales

### 2.1.1. Requisitos esenciales relativos a la relación beneficio-riesgo

- (19) El anexo I, punto 1, de la Directiva 93/42/CEE establece: «Los productos deberán diseñarse y fabricarse de forma tal que su utilización no comprometa el estado clínico o la seguridad de los pacientes ni la seguridad y la salud de los usuarios y, en su caso, de otras personas cuando se utilizan en las condiciones y con las finalidades previstas. Los posibles riesgos asociados a la finalidad prevista deberán ser aceptables en relación con el beneficio que proporcionen al paciente y compatibles con un nivel elevado de protección de la salud y de la seguridad». El anexo I, punto 6, de la Directiva establece: «Cualquier efecto secundario no deseado deberá constituir un riesgo aceptable en relación con las prestaciones atribuidas».
- (20) Por lo que respecta a los riesgos, conviene ante todo indicar que el riesgo provocado por la ingestión de plomo está ampliamente documentado, concretamente en las publicaciones citadas en el documento *Guideline for elemental impurities – Q3D* desarrollado por el International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) <sup>(1)</sup>, en *Report on Carcinogens, fourteenth edition* del Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos, en *Scientific opinion on lead in food* de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y en las publicaciones citadas por el Reglamento (CE) n.º 1881/2006 de la Comisión <sup>(2)</sup>. Y, en el presente caso, el producto contiene plomo y está destinado a ser ingerido.
- (21) Además, cabe señalar que la población está expuesta al plomo por muchas vías (aire, agua, alimentos), de manera que toda exposición complementaria, como la causada por la utilización del producto, aumenta el riesgo derivado de la exposición al plomo.
- (22) Asimismo, las autoridades francesas hacen referencia al documento *Guideline for elemental impurities – Q3D* («Directriz sobre impurezas elementales», en adelante, «la Directriz ICH Q3D»), elaborada por el International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), adoptada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en diciembre de 2014 y aplicada por esta a las nuevas solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos a partir de junio de 2016, y a las autorizaciones de comercialización de medicamentos ya existentes a partir de diciembre de 2017. Esta Directriz se refiere a las impurezas elementales en medicamentos, es decir, elementos que no aportan beneficios terapéuticos al paciente, por lo que su nivel debe permanecer dentro de los límites aceptables. La Directriz determina una exposición diaria autorizada en relación con los elementos que son fuente de preocupaciones toxicológicas. En lo que se refiere al plomo, la Directriz indica que la exposición a este elemento puede provocar efectos neurológicos, reproductivos, inmunitarios, cardiovasculares y renales; establece la exposición diaria autorizada a 5 µg/día, independientemente de la vía de administración.
- (23) Los análisis a los que hacen referencia las autoridades francesas indican porcentajes de plomo en el producto de entre 16 y 22,9 µg/g. Un tratamiento de 6 cápsulas de 335 mg al día (es decir, 2 g al día), como indican las instrucciones de uso del producto, corresponde a una cantidad de plomo ingerida de 32 a 46 µg al día, varias veces superior al umbral de referencia de 5 µg al día.
- (24) En cuanto al uso de la Directriz ICH Q3D, conviene señalar que esta, aunque se aplica formalmente a los medicamentos, se refiere a la presencia de elementos (incluido el plomo) que no aportan beneficio terapéutico (impurezas elementales) y generan preocupaciones toxicológicas en los productos administrados por vía oral, entre otras vías. Por lo tanto, esta Directriz puede considerarse pertinente para evaluar el riesgo relacionado con la utilización de un producto sanitario que contenga plomo como impureza y que se administre por vía oral.

<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; National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, «Monograph on health effects of low-level lead», 2012.

<sup>(2)</sup> Reglamento (CE) n.º 1881/2006 de la Comisión, de 19 de diciembre de 2006, por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios (DO L 364 de 20.12.2006, p. 5).

- (25) Por último, cabe señalar que el fabricante no niega la presencia de plomo en el producto. Tampoco niega que el producto libere plomo, aunque considera que esta liberación es limitada. Por otro lado, el fabricante indica que los riesgos señalados en los informes citados por las autoridades francesas (los efectos cardiovasculares, neurológicos y nefrotóxicos del plomo en seres humanos) se han tenido en cuenta a través de la información que figura en las instrucciones de uso del producto, de manera que se respeta el requisito esencial del anexo I, punto 1 de la Directiva; de este modo, reconoce que el uso del producto conlleva riesgos, aunque de un nivel aceptable. Además, un informe del laboratorio NAMSA citado por el fabricante reconoce la existencia de un riesgo vinculado a la presencia de plomo en el producto, aunque lo califica de bajo.
- (26) De estos elementos se desprende que el uso del producto conlleva un riesgo para la salud o la seguridad de los pacientes y que corresponde al fabricante mantener dicho riesgo dentro de unos límites aceptables en relación con los beneficios que aporta el producto.
- (27) En lo que se refiere a los beneficios, según las instrucciones de uso, el producto está destinado a «prevenir los trastornos digestivos, reducir las molestias digestivas, recuperar una digestión confortable y disminuir el perímetro abdominal». Conviene recordar que, según lo dispuesto en el artículo 1, apartado 2, de la Directiva, los productos sanitarios suponen una finalidad médica. En el presente caso, se observa que solo uno de los cuatro beneficios que se afirman en el prospecto podría calificarse de médico, a saber, «la prevención de trastornos digestivos». Ante la falta de precisiones en las instrucciones de uso o en la documentación técnica, y en vista de las otras afirmaciones y la promoción publicitaria del producto, centrada en la obtención de un «vientre plano», es lícito pensar que los trastornos digestivos en cuestión son banales. En definitiva, el beneficio médico del producto es bajo.
- (28) Teniendo en cuenta estos elementos, las autoridades francesas podían concluir que el producto no respeta los requisitos esenciales de la Directiva relativos a la relación entre los riesgos y los beneficios.
- (29) Esta conclusión se ve confirmada por el incumplimiento del requisito esencial relativo a la evaluación clínica. El anexo 1, punto 6 bis, de la Directiva 93/42/CEE establece: «La demostración de la conformidad con los requisitos esenciales debe incluir una evaluación clínica con arreglo al Anexo X». El anexo X (evaluación clínica), punto 1.1, de la Directiva precisa en concreto: «Como norma general, la confirmación del cumplimiento de los requisitos relativos a las características y prestaciones contempladas en el anexo I, puntos 1 y 3, en condiciones normales de utilización de un producto, así como la evaluación de los efectos secundarios y de la aceptabilidad de la relación beneficio-riesgo mencionada en el anexo I, punto 6, deberán basarse en datos clínicos».
- (30) En el presente caso, como se ha indicado *supra*, en lo que se refiere a los beneficios, el producto está destinado a «prevenir los trastornos digestivos, reducir las molestias digestivas, recuperar una digestión confortable y disminuir el perímetro abdominal». Ahora bien, en las conclusiones del informe de evaluación clínica efectuado por el laboratorio NAMSA a petición del fabricante <sup>(1)</sup> sobre el conjunto de datos disponibles, se indica que se han estudiado tres afirmaciones de carácter clínico («reduce las molestias digestivas, ayude a disminuir la circunferencia de la cintura, permite una rápida mejora de la comodidad digestiva») y que solo las dos afirmaciones relacionadas con la reducción del malestar digestivo y la disminución de la circunferencia de la cintura se apoyan en datos clínicos. La cuarta afirmación, relacionada con la prevención de los trastornos digestivos, no se menciona en las conclusiones de este informe de evaluación clínica. Por lo tanto, el fabricante no ha comunicado los datos clínicos que apoyan la existencia de todos los beneficios que afirma, en particular la existencia de un efecto beneficioso en la prevención de los trastornos digestivos. De esto se deduce que la evaluación de los datos clínicos no confirma el cumplimiento por parte del producto del requisito esencial sobre la relación entre beneficios y riesgos.
- (31) Teniendo en cuenta estos elementos, se podía considerar que el producto incumple el requisito esencial sobre la evaluación clínica, relacionado con el requisito esencial sobre la relación entre beneficios y riesgos.

#### 2.1.2. Requisitos esenciales relativos a la minimización de riesgos

- (32) El anexo I, punto 7.2, de la Directiva 93/42/CEE establece: «Los productos deberán diseñarse, fabricarse y acondicionarse de forma que se minimice el riesgo presentado por los contaminantes y residuos para el personal que participe en el transporte, el almacenamiento y la utilización, así como para los pacientes, con arreglo a la finalidad prevista del producto. Deberá prestarse especial atención a los tejidos expuestos y a la duración y frecuencia de la exposición». El anexo I, punto 7.5, de la Directiva establece: «Los productos deberán diseñarse y fabricarse de forma que se reduzcan al mínimo los riesgos que se deriven de las sustancias desprendidas por el producto. Se prestará una atención especial a las sustancias cancerígenas, mutágenas o tóxicas para la

<sup>(1)</sup> El informe se titula «Project 164726 — Clinical evaluation report-Ventre plat devices-Version: V2 final May 24, 2016».

reproducción, de conformidad con el anexo I de la Directiva 67/548/CEE del Consejo, de 27 de junio de 1967, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas [...]. El anexo I de la Directiva 67/548/CEE del Consejo <sup>(1)</sup> se convirtió en anexo VI, parte 3, del Reglamento (CE) n.º 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo <sup>(2)</sup>.

- (33) De los elementos mencionados se desprende que la utilización del producto implica un riesgo para la salud o la seguridad de los pacientes (puntos 20-26) y que corresponde al fabricante reducir dicho riesgo al mínimo. Asimismo, el anexo VI, parte 3, del Reglamento (CE) n.º 1272/2008 califica el plomo de sustancia tóxica para la reproducción; también es considerada una sustancia extremadamente preocupante (*substance of very high concern*) por la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA) <sup>(3)</sup>; todo ello justifica que se le preste una atención especial.
- (34) Los requisitos esenciales ya mencionados pueden suponer que el fabricante de un producto sanitario seleccione los lotes de materia prima que presenten menos riesgos de sustancias tóxicas presentes en ellos, es decir, que compruebe la concentración de una sustancia nociva en los lotes de materia prima y seleccione los que presenten una concentración compatible con el estado actual de los conocimientos científicos. En el presente caso, la materia prima utilizada en la composición del producto (la arcilla), contiene sustancias nocivas, plomo concretamente, en concentraciones variables ya que se trata de una materia prima de origen natural. Tanto las autoridades francesas como las autoridades belgas pusieron de manifiesto una fuerte variación del contenido en plomo de los diferentes lotes de cápsulas del producto. El fabricante tenía la posibilidad de comprobar el contenido en plomo de los diferentes lotes de arcilla antes de la fabricación y de seleccionar solamente aquellos cuyo contenido de plomo fuera lo suficientemente bajo como para garantizar que las cápsulas fabricadas a partir de dicha materia prima tuvieran una concentración inferior al umbral de la Directriz ICH Q3D. No obstante, según el contrato entre el fabricante y su proveedor, se analizaba la concentración de plomo de los lotes de materia prima y el fabricante aceptaba los lotes cuya concentración de plomo no superaba 15 ppm. El contenido de 15 ppm equivale a 15 µg/g. Teniendo en cuenta que un tratamiento diario de 6 cápsulas corresponde a 2 g, la cantidad de plomo ingerida por los pacientes podía ascender a 30 µg al día, cantidad muy superior a los 5 µg por día. En consecuencia, el fabricante no redujo en la medida de lo posible el riesgo relacionado con la presencia de plomo en el producto seleccionando los lotes de materia prima que habrían permitido fabricar un producto con un contenido en plomo inferior al umbral fijado por la Directriz ICH Q3D.
- (35) Los requisitos esenciales ya mencionados también pueden conducir al fabricante a elegir, de entre diferentes materias primas, la que presente el menor riesgo de contener sustancias tóxicas. El anexo I, punto 7.1. de la Directiva establece que deberá prestarse especial atención a «la elección de los materiales utilizados, especialmente en lo que respecta a la toxicidad [...]». En el presente caso, existen otras materias primas, como el carbón activo, la simeticona o la dimeticona, que presentan propiedades similares a la arcilla y podrían permitir obtener la finalidad médica que el fabricante afirma que posee su producto de «prevención de trastornos digestivos». Se considera que estas otras materias primas no contienen plomo, por lo que no pueden conllevar los riesgos que entraña el producto en cuestión. Sin embargo, el fabricante no buscó una materia prima alternativa que no presentara contaminación por sustancias tóxicas (véase su correo electrónico de 30 de marzo de 2018). Por consiguiente, no utilizó este medio para reducir en la medida de lo posible el riesgo de presencia de plomo en el producto.
- (36) Teniendo en cuenta estos elementos, las autoridades francesas podían considerar que el producto no respeta los requisitos esenciales de la Directiva relativos a la minimización de riesgos.

### 2.1.3. Objeciones presentadas por el fabricante relativas al incumplimiento de los requisitos esenciales

- (37) El fabricante cuestiona la utilización de la Directriz ICH Q3D. Sostiene, en particular, que la Directriz es inaplicable *ratione materiae* (se aplica a los medicamentos) y *ratione temporis* (se aplica a las nuevas solicitudes de autorización de comercialización a partir de junio de 2016 y a las autorizaciones de comercialización de medicamentos existentes a partir de diciembre de 2017) y que su aplicación vulnera los principios de legalidad y de seguridad jurídica.
- (38) No obstante, el recurso a la Directriz ICH Q3D se inscribe en el marco del artículo 8, apartado 1, de la Directiva, que impone a los Estados miembros que adopten ciertas medidas provisionales si constatan que un producto sanitario plantea un riesgo para la seguridad o la salud, y que no limita los elementos en los que puede basarse para demostrar la existencia de ese riesgo. Por otro lado, la Directriz, por las razones ya mencionadas (punto 24), a pesar de que se aplica formalmente a los medicamentos, resulta pertinente para determinar el riesgo relacionado con la presencia de plomo en un producto sanitario cuya situación es similar a la de un medicamento. Por lo tanto, el recurso a la Directriz se considera fundado jurídicamente y previsible.

<sup>(1)</sup> DO L 196 de 16.8.1967, p. 1.

<sup>(2)</sup> Reglamento (CE) n.º 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas (DO L 353 de 31.12.2008, p. 1).

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

- (39) El fabricante cuestiona el método utilizado para evaluar el riesgo. Alega en particular que este método, basado en la cantidad de plomo presente en el producto, no es pertinente para evaluar el cumplimiento de los requisitos esenciales que se refieren a las sustancias liberadas por un producto, y que no es adecuado para un producto a base de arcilla, que no libera sus elementos.
- (40) Sin embargo, en las circunstancias del caso, ante la falta de un estudio *in vivo* para evaluar la cantidad de plomo liberada realmente por el producto, el método basado en la cantidad de sustancia tóxica contenida en el producto permite determinar la cantidad que puede ser liberada en el organismo y evaluar así el riesgo de las sustancias liberadas por el producto. Cabe también indicar, por un lado, que no se refuta que el producto libere cierta cantidad de plomo (cosa que demuestran las pruebas realizadas por el fabricante mismo), y por otro lado, que aunque el fabricante considere que esta liberación es limitada, el método utilizado por el fabricante para llegar a esta conclusión es cuestionable (véanse los considerandos 47 y siguientes, *infra*).
- (41) El fabricante sostiene que, aunque se empleara la Directriz ICH Q3D, la cantidad de plomo liberada (evaluada en 3,126 µg por día en su correo de 30 de noviembre de 2016 y estimada en 3,96 µg por día en el informe del laboratorio NAMSA de febrero de 2017) sería inferior al umbral mencionado en dicha Directriz (que es de 5 µg por día).
- (42) Sin embargo, el método empleado por el fabricante para determinar la cantidad de plomo liberada por el producto es discutible (véanse los considerandos 47 y siguientes, *infra*) y no permite afirmar que la cantidad determinada mediante este método sea tan baja que no entrañe ningún riesgo, teniendo en cuenta la Directriz ICH Q3D y otros documentos de referencia.
- (43) El fabricante alega que los riesgos (cardiovasculares, neurológicos y nefrotóxicos) detectados por las autoridades francesas se han tenido en cuenta por medio de la información que figura en las instrucciones de uso del producto, de manera que el producto cumple el requisito esencial del anexo I, punto 1, de la Directiva. Alega asimismo que se puede evitar una exposición excesiva al plomo mediante medidas del fabricante, tales como las indicaciones en las instrucciones de uso, de manera que una medida de las autoridades que, entre otras cosas, prohíbe la comercialización e impone la retirada del mercado del producto, es contraria al principio de proporcionalidad.
- (44) Sin embargo, las indicaciones añadidas a las instrucciones de uso por el fabricante y que limitan la utilización del producto en determinados pacientes (niños, embarazadas y personas con enfermedades renales) no permiten eliminar el riesgo de intoxicación por plomo que afecta al conjunto de la población. Un estudio *in vivo* que demostrara que la cantidad de plomo liberada realmente por el producto es inferior al umbral de la Directriz contribuiría a descartar el riesgo de una exposición excesiva al plomo.
- (45) El artículo 8, apartado 1, de la Directiva 93/42/CEE tiene en cuenta el principio de proporcionalidad al establecer que el hecho de apreciar un riesgo para la salud o la seguridad de las personas exige que se adopten medidas apropiadas y provisionales de retirada del mercado o de prohibición o restricción de la comercialización. De ello se desprende en el caso presente que, si las autoridades francesas demuestran la existencia de un riesgo de este tipo, una medida que consista en imponer la suspensión de la comercialización del producto y la retirada del producto en poder de los distribuidores hasta que se cumpla la reglamentación, es conforme con el artículo 8, apartado 1, de la Directiva y con el principio de proporcionalidad.
- (46) Teniendo en cuenta estos elementos, las objeciones formuladas por el fabricante no pueden cuestionar el incumplimiento, constatado por las autoridades francesas, de determinados requisitos esenciales de la Directiva por parte del producto.

## 2.2. Aplicación incorrecta de las normas

- (47) Del artículo 8, apartado 1, de la Directiva 93/42/CEE se desprende que el riesgo que obliga a los Estados miembros a adoptar medidas puede deberse, por ejemplo, a una incorrecta aplicación de las normas contempladas en el artículo 5 de la Directiva en caso de que se afirme que se han aplicado dichas normas.
- (48) El fabricante alega que el producto ha sido evaluado y se considera conforme con determinadas normas armonizadas relativas a la evaluación biológica de los productos sanitarios (en particular las normas EN ISO 10993-1:2009/AC: 2010, EN ISO 10993-12:2012, EN ISO 10993-17:2009 e EN ISO 10993-18:2009) que corresponden a determinados requisitos esenciales de la Directiva y cuya referencia ha sido publicada en el *Diario Oficial de la Unión Europea*, de manera que debe presumirse la conformidad del producto con los requisitos esenciales en cuestión.

(49) Estas normas relativas a la evaluación biológica de productos sanitarios disponen que la metodología utilizada debe reflejar las condiciones reales de utilización del producto sanitario y que puede ser necesario efectuar otras pruebas además de las descritas en las normas, como muestran las disposiciones mencionadas a continuación.

— Norma EN ISO 10993-1:2010: Evaluación biológica de productos sanitarios: evaluación y ensayos mediante un proceso de gestión del riesgo

La introducción de la norma indica que «este enfoque combina la revisión y evaluación de los datos existentes a partir de todas las fuentes con la selección y aplicación de ensayos adicionales, cuando es necesario, permitiendo así hacer una evaluación total de las respuestas biológicas a cada producto sanitario pertinente a la seguridad durante su utilización»; que «los ensayos biológicos se basan, entre otras cosas, en métodos de ensayo *in vitro* y *ex vivo* y en modelos animales»; que «no está previsto que la Norma ISO 10993 proporcione un conjunto rígido de métodos de ensayo, incluyendo criterios de éxito/fracaso»; o que se debe utilizar «teniendo en cuenta todos los factores pertinentes al producto, su utilización prevista y el conocimiento actual del producto sanitario proporcionados por la revisión de las publicaciones científicas y la experiencia clínica previa».

El punto 4.4 de la norma indica que «la elección de los ensayos y los datos requeridos en una evaluación biológica, y su interpretación, deben tener en cuenta la composición química de los materiales, incluyendo las condiciones de exposición, así como la naturaleza, el grado, la frecuencia y la duración de la exposición del producto sanitario o de sus constituyentes al cuerpo, que permita la categorización de los productos para facilitar la selección de los ensayos apropiados [...]. El rigor necesario en la evaluación biológica está determinado principalmente por la naturaleza, grado, duración y frecuencia de la exposición y los peligros identificados para el material».

El punto 6.1 de la norma indica que «los resultados de la determinación del riesgo pueden llevar a la conclusión que es necesaria la caracterización adicional del material, por ejemplo, cuando el margen de seguridad no se considera adecuado si resulta lixiviada la cantidad entera de un producto químico particular. En tales casos, se puede utilizar ensayos de extracción apropiados que simulen la exposición clínica para estimar el grado de exposición clínica al constituyente químico».

El punto 6.2.2 de la norma, relativo a la descripción de los ensayos, indica que «es indispensable para los ensayos que cada producto se considere con sus propios méritos. Pueden ser necesarios ensayos adicionales no indicados en la tabla [del anexo A]» (punto 6.2.2.1); que «pueden ser necesarios ensayos *in vivo* para evaluar la biodegradación de un material» (punto 6.2.2.13); y que «los estudios toxicocinéticos se deben considerar si [...] se sabe o es probable que cantidades importantes de productos de degradación y lixiviables potencialmente tóxicos o reactivos se liberan de un producto sanitario al interior del cuerpo durante la utilización clínica» (punto 6.2.2.14).

El anexo A (informativo) de la norma, que contiene un cuadro que describe los ensayos de evaluación biológica a considerar según la naturaleza del contacto con el cuerpo humano y de la duración del contacto, no incluye expresamente los productos sanitarios administrados por vía oral. El anexo A indica que «la tabla A.1 es un esquema para el desarrollo de un programa de evaluación y no es una lista de comprobación» y que «además del esquema de la tabla A.1, se debería considerar lo siguiente [es decir, los ensayos a considerar] basándose en la determinación del riesgo [...]».

— Norma EN ISO 10993-12:2012: Evaluación biológica de productos sanitarios: preparación de muestras y materiales de referencia

El punto 10.3.2 de la norma, que aborda las condiciones y métodos de extracción, indica que «la extracción se efectúa utilizando el vehículo de extracción apropiado y las condiciones de duración/temperatura que simulen la exposición exagerada siempre que sea posible. Puede ser apropiada la disolución completa».

En el punto C.1 del anexo C (informativo) de la norma, relativo a los principios de extracción de la muestra, se indica que «las condiciones de extracción y la aplicación del extracto a los sistemas de ensayo deberían idealmente reflejar no solamente las condiciones reales de la utilización de los productos, sino también el propósito y predictibilidad de los ensayos» y que «se efectúan ensayos biológicos para identificar los peligros y estimar los riesgos de los peligros en condiciones de utilización exagerada y/o en condiciones de uso real. [...] La extracción exagerada y exhaustiva son apropiadas para la identificación de los peligros».

— Norma EN ISO 10993-18:2009: Evaluación biológica de productos sanitarios: caracterización química de materiales

Por lo que se refiere a los riesgos derivados de los constituyentes del producto, el punto 5 de la norma indica que «sin embargo, es necesario obtener información que demuestre el alcance de tal liberación en las condiciones reales de utilización del producto terminado para estimar los riesgos debidos a tales constituyentes».

- (50) En el presente caso, se observa que el fabricante utilizó un método de ensayo que no refleja las condiciones reales de utilización del producto. En particular, el método empleado para determinar la cantidad de plomo liberada, que consiste en utilizar un volumen de extracción de 12 ml de agua solamente y utilizar únicamente agua acidificada sin bolo alimenticio ni entorno adecuado (dinámico), no es representativo de las condiciones reales de utilización del producto: la ingestión con una mayor cantidad de líquido, la presencia de bolo alimenticio y el recorrido de todo el tubo digestivo. Se observa, asimismo, que el fabricante no recurrió a otro método de ensayo ni a ensayos en seres humanos (*in vivo*) para establecer el índice de plomo que se encuentra realmente en la circulación sanguínea. De ello se desprende que el fabricante no demuestra que la cantidad de plomo liberada sea limitada ni inferior al umbral de referencia de la Directriz ICH Q3D.
- (51) Teniendo en cuenta estos elementos, se podía considerar que se ha hecho una aplicación incorrecta de las normas contempladas en el artículo 5 de la Directiva que se afirma haber aplicado, de manera que no se ha excluido el riesgo de presencia de plomo en el producto.

### 2.3. Conclusión

- (52) Basándose en la información obtenida de la decisión notificada por las autoridades francesas y las consultas con las partes interesadas, y teniendo en cuenta cuanto antecede, queda de manifiesto que las autoridades francesas podían considerar que el producto puede comprometer la salud y/o la seguridad de las personas y, en consecuencia, podían adoptar una medida provisional para que el producto no se comercialice y se retire del mercado a nivel de los distribuidores.

HA ADOPTADO LA PRESENTE DECISIÓN:

#### *Artículo 1*

La medida adoptada por las autoridades francesas el 16 de agosto de 2016 de suspender la comercialización y retirar del mercado los productos sanitarios Terrafor et Defiligne está justificada.

#### *Artículo 2*

Los destinatarios de la presente Decisión son los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 25 de octubre de 2018.

*Por la Comisión*  
Elżbieta BIENKOWSKA  
*Miembro de la Comisión*

---