



MARQUAGE CE DES DISPOSITIFS MEDICAUX

Mode d'emploi

Edition 2005

Laboratoire national de métrologie et d'essais

Établissement public à caractère industriel et commercial • Siège social : 1, rue Gaston Boissier - 75724 Paris Cedex 15 • Tél. : 01 40 43 37 00
Fax : 01 40 43 37 37 • E-mail : info@lne.fr • Internet : www.lne.fr • Siret : 313 320 244 00012 • NAF : 743 B • TVA : FR 92 313 320 244
Barclays Paris Centrale IBAN : FR76 3058 8600 0149 7267 4010 170 BIC : BARCFRPP

SOMMAIRE

1. Présentation du guide

2 La réglementation

2.1. Les directives européennes relatives aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et leurs conséquences pour la mise sur le marché de l'espace économique européen

2.1.1. Généralités

2.1.2. Champs d'application des directives

2.1.3. Les exigences essentielles

2.1.4. L'importance des normes et leur utilisation

2.1.5. Problèmes d'interprétation

2.1.6. Coordination des Organismes Notifiés

2.2. Autres directives à prendre en considération le cas échéant

3. Avec le LNE/G-MED, comment obtenir les certificats nécessaires pour le marquage CE ?

3.1. Identification du fabricant, et, le cas échéant, des autres entités

3.2. Caractérisation des produits concernés

3.3. Détermination de la (ou des) directive(s) applicable(s)

3.4. Détermination de la classe du dispositif (Cas de la directive 93/42/CEE)

3.5. Choix des procédures d'évaluation de la conformité

3.5.1. Procédures d'évaluation prévues par les directives 90/385/CEE (dispositifs médicaux implantables actifs) et 93/42/CEE (dispositifs médicaux)

3.5.1.1. Examen de la conception (Annexe II point 4)

3.5.1.2. Examen CE de type (Annexe III)

3.5.1.3. Système complet d'assurance de la qualité (Annexe II)

3.5.1.4. Vérification CE (Annexe IV)

3.5.1.5. Assurance de la qualité de la production (Annexe V)

3.5.1.6. Assurance de la qualité des produits (Annexe VI)

3.5.1.7. Déclaration CE de conformité (Annexe VII)

3.5.1.8. Cas particulier des logiciels

3.5.2. Procédures d'évaluation prévues par la directive 98/79/CE (Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro)

3.5.2.1. Examen de la conception (Annexe IV section 4)

3.5.2.2. Examen CE de type (Annexe V)

3.5.2.3. Système complet d'assurance de la qualité (Annexe IV hors sections 4 et 6)

3.5.2.4. Vérification CE (Annexe VI)

3.5.2.5. Assurance de la qualité de la production (Annexe VII)

3.5.2.6. Assurance de la qualité des produits

3.5.2.7. Déclaration CE de conformité (Annexe III hors section 6)

3.5.2.8. Vérification des produits fabriqués

3.5.2.9. Cas particulier des logiciels

3.6. Thèmes horizontaux

3.6.1. L'analyse des risques

3.6.2. L'évaluation clinique

3.6.2.1. Principes directeurs

3.6.2.2. Démarches pratiques

3.6.2.2.1. La notion de "données cliniques" et donc d'évaluation clinique, est sans objet :

3.6.2.2.2. L'évidence clinique est acquise d'emblée :

3.6.2.2.3. Le fabricant fournit des données suffisantes issues de la littérature scientifique

3.6.2.2.4. Les données consistent en une revue clinique effectuée a posteriori.

3.6.2.2.5. Les données issues de la littérature ne sont pas disponibles ou sont insuffisantes :

3.6.2.2.5.1. Respect des textes relatifs à la préparation et à la conduite d'investigations cliniques

3.6.2.2.5.2. Données pré-cliniques et contenu du plan d'investigations cliniques

3.6.2.3. Examen des données cliniques

3.6.3. Cas des dispositifs mis sur le marché à l'état stérile

3.6.3.1. Première éventualité :

3.6.3.2. Deuxième éventualité :

3.6.4. Etablissement de la bio-compatibilité

3.6.5. Etablissement de la sécurité microbiologique

3.6.6. Cas des dispositifs comportant une fonction de mesurage

3.6.7. Cas des dispositifs incorporant des médicaments

3.6.8. Cas des dispositifs antérieurement considérés (ou assimilés) à des médicaments pour leur mise sur le marché

3.7. Déroulement de la procédure auprès du LNE/G-MED

4. Le marquage CE

5. Maintien des conditions marquage CE

5.1. Système complet d'assurance de la qualité

5.1.1. Dans le cas où l'examen de la conception du produit a été réalisé

5.1.2. Dans le cas général

5.2. Assurance de la qualité de la production

5.3. Assurance de la qualité des produits

5.4. Examen CE de type

5.5. Vérification CE

5.6. Déclaration CE de conformité

5.7. Vérification des produits fabriqués

1. Présentation du guide

Ce guide s'adresse aux fabricants de dispositifs médicaux et de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro qui envisagent de faire appel au LNE/G-MED pour obtenir les certificats nécessaires au marquage CE en vue de la mise sur le marché Européen. Il s'adresse aussi aux personnes agissant en leur nom.

Il est destiné à leur fournir toute l'information utile pour tirer le meilleur parti possible des compétences que le LNE/G-MED peut mettre à leur disposition en tant qu'Organisme Notifié pour l'application des directives européennes relatives aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Se conformer aux dispositions de ces directives demande, de la part d'un fabricant, l'élaboration d'une stratégie.

En effet, ces dispositions lui imposent des contraintes, et, en même temps, lui proposent des choix.

Le fabricant, qui doit tenir compte des intérêts et des réalités de son entreprise, se trouve donc face à un problème d'optimisation.

Ce guide, nous l'espérons, l'aidera d'une part à déterminer la solution qui lui est le mieux adaptée, et d'autre part à effectuer le meilleur parcours possible en compagnie du LNE/G-MED, pour la mise sur le marché européen de ses produits.

Pour cela, ce guide s'efforce de rappeler l'essentiel du contenu des directives pour chaque point traité et d'en évoquer les liens avec les normes européennes les plus importantes.

De plus, et c'est là sa principale raison d'être, il donne l'information nécessaire sur la façon dont le LNE/G-MED procède pour exécuter les tâches qui lui incombent, et sur les attentes de ce dernier de la part des fabricants qui font appel à lui.

Nous attirons cependant l'attention du lecteur sur le fait que ce guide n'est ni un document officiel, ni un document exhaustif.

Les questions relatives au contenu précis des directives, à leur transposition en Droit national comme le Code de la Santé Publique en France (partie V), à leur interprétation pour les cas limites, - frontière avec les médicaments, classification par exemple -, ne peuvent recevoir une réponse que par référence aux textes réglementaires nationaux ou communautaires, et, le cas échéant, aux "lignes directrices" que la Commission des Communautés publie.

Cependant, le LNE/G-MED se tient à la disposition des fabricants qui font appel à lui pour examiner avec eux les problèmes posés par les cas limites ou ambigus, en vue de les aider à établir la stratégie qui leur est la plus adaptée.

2. *La réglementation*

2.1. *Les directives européennes relatives aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et leurs conséquences pour la mise sur le marché de l'espace économique européen*

2.1.1. *Généralités*

Par « l'Acte Unique », en décembre 1985, les Etats Membres de la Communauté Economique Européenne se sont engagés à créer un espace sans frontières intérieures pour permettre la libre circulation des personnes, des biens, des capitaux et des services. La réalisation de cet « espace » était prévue pour le 1^{er} janvier 1993 au plus tard.

Pratiquement, cela impliquait la disparition des entraves techniques aux échanges. Celles-ci trouvaient leur origine dans les réglementations et règles techniques nationales particulières qui présentaient des différences importantes d'un pays à l'autre.

Pour les dispositifs médicaux, dont les caractéristiques sont souvent critiques en matière de sécurité d'utilisation, ces entraves techniques étaient particulièrement nombreuses.

Elles ne pouvaient être supprimées qu'en substituant à ces réglementations nationales une réglementation communautaire harmonisée garantissant un "niveau de protection élevé pour l'utilisateur et le consommateur en matière de sécurité et de santé".

Les premières tentatives d'harmonisation qui consistaient à établir, sous forme de directives particulières, des « règles techniques » pour des catégories précises de dispositifs, se sont vite avérées trop lourdes et peu efficaces.

C'est pourquoi, la « Nouvelle Approche » a été définie et mise en œuvre pour accélérer la suppression des entraves techniques, en vue de la réalisation du « Marché Unique » dans les délais prévus.

§ Dans ce cadre, 4 directives ont, à cette date, été adoptées pour l'ensemble des dispositifs médicaux respectivement relatives aux :

- dispositifs médicaux implantables actifs (directive 90/385/CEE du 20 juin 1990, parue au JOCE n°L189 du 20 juillet 1990, modifiée par l'article 21 de la directive 93/42/CEE (Cf. infra) et par l'article 9 de la directive 93/68/CEE du 22 juillet 1993, parue au JOCE n°L220 du 30 août 1993),
- autres dispositifs médicaux (directive 93/42/CEE du 14 juin 1993, parue au JOCE n°L169 du 12 juillet 1993),
- dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (directive 98/79/CE du 27 octobre 1998, parue au JOCE n°L331 du 7 décembre 1998),
- dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains (directive 2000/70/CE du 16 novembre 2000, parue au JOCE n°L313 du 13.12.2000).
- implants mammaires (directive 2003 /12 /CE , JOCE n° L28 du 4 février 2003)
- dispositifs médicaux utilisant des substances d'origine animale (directive 2003 / 32 / CE, JOCE n° L105 du 26 avril 2003)

Il est important de noter que les 4 dernières directives, modifient sur d'autres points, la directive 93/42/CEE.

§ Ces directives sont rédigées suivant le modèle défini par la « Nouvelle Approche ».

Celle-ci repose sur certains grands objectifs et principes, notamment :

- liberté de circulation pour les dispositifs marqués CE dans tout l'Espace Economique Européen¹,

¹ L'Espace Economique Européen (EEE) comprend les pays membres de l'Union Européenne ainsi que la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein qui sont membres de l'Association Européenne de Libre Echange (AELE).

- obligation (après la fin des périodes transitoires prévues dans chacune des directives) du marquage CE pour la mise sur le marché. Cette obligation ne s'applique ni aux dispositifs destinés à des investigations cliniques, ni aux dispositifs dits "sur mesure" (voir la définition précise de ces deux catégories dans la directive 93/42/CEE), ni aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro pour évaluation des performances,
- marquage CE signifiant que le dispositif qui le porte est conforme à l'ensemble des "Exigences Essentielles" telles que définies dans les directives qui s'y appliquent, étant entendu que le respect des normes européennes qui bénéficient du statut de "norme harmonisée", entraîne la présomption de conformité à ces exigences essentielles. (voir paragraphe 2.1.3.),
- définition précise des procédures d'établissement de la conformité aux Exigences Essentielles – "modes de preuve" - , dans chacune des directives. Ces procédures prévoient, pour certaines classes de dispositifs, le recours à des tierces parties indépendantes appelées "Organismes Notifiés". Lorsque le recours à une telle tierce partie est nécessaire, les certificats que délivre celle-ci valent pour la mise sur le marché de l'ensemble des pays de l'Espace Economique Européen, quel que soit l'Etat Membre où est établi l'Organisme Notifié qui a délivré les certificats.

§ **Après la publication des directives au *Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE)*, leur mise en œuvre passe par les étapes suivantes :**

- **Transposition en droit national**

Les directives européennes s'adressent aux Etats Membres. Ceux-ci doivent donc intégrer les dispositions contenues dans les directives à leurs législations et réglementations sans apporter de modifications à ces dispositions ; seuls les aspects qui ne sont couverts ni par le Traité de Rome, ni par l'Acte Unique, notamment ceux relatifs aux sanctions, à l'éthique ou à la maîtrise des dépenses de Santé, restent du ressort de chaque pays et peuvent donc différer de l'un à l'autre.

Cependant, le fait pour un Etat Membre de ne pas avoir effectué cette transposition ne l'autorise pas à faire obstacle à la mise sur le marché de son territoire d'un dispositif porteur du marquage CE, dès lors que la date de début d'application de la directive concernée est dépassée.

En France, la loi n°94-43 du 18 janvier 1994 parue au Journal Officiel du 19 janvier 1994, modifiée par la loi du 4 février 1995 parue au JO du 5 février 1995 transpose les directives 90/385/CEE (dispositifs médicaux implantables actifs) et 93/42/CEE (dispositifs médicaux).

Cette loi est complétée par le décret en Conseil d'Etat n°95-292 du 16 mars 1995 paru au JO du 17 mars 1995.

L'ordonnance du Président de la République N° 2001-198 du 1^{er} mars 2001 qui transpose la directive 98/79/CE (dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) est complétée par les décrets

§ Début de la période transitoire d'application

Il est prévu une période transitoire pour la mise en œuvre de chaque directive. Au cours de cette période, un fabricant a la possibilité de mettre un dispositif sur le marché d'un Etat Membre donné en satisfaisant :

- à la réglementation nationale qui existait dans cet Etat avant le début de cette période.
- ou à la directive concernée.
- Les dates de début des périodes transitoires sont :
 - le 7 juin 2000 pour la directive 98/79/CE (dispositifs médicaux de diagnostic in vitro),
 - le 13 juin 2002 pour la directive 2000/70/CE (dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains).

§ Fin de la période transitoire

Après la date de fin de période transitoire, les dispositions de la directive concernée deviennent d'application obligatoire.

Celles qui résultaient de la réglementation nationale antérieure à la directive ne sont alors plus d'application.

Les dates de fin des périodes transitoires sont :

- le 31 décembre 1994 pour la directive 90/385/CEE,
- le 14 juin 1998 pour la directive 93/42/CEE,
- le 7 décembre 2003 pour la directive 98/79/CE,
- le 13 décembre 2005 pour la directive 2000/70/CE.

Cependant pour les thermomètres médicaux à mercure, en verre, avec dispositif à maximum, la date de fin de période transitoire est repoussée au 30 juin 2004. Le décret n°95-292 du 16 mars 1995, paru au JO du 17 mars 1995, précise dans son article 3 les conditions de mise sur le marché des différents thermomètres médicaux.

2.1.2. Champs d'application des directives

§ La directive 93/42/CEE s'applique aux dispositifs médicaux et à leurs accessoires qui répondent aux définitions suivantes :

Dispositif médical

Tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :

- de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,
- de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- d'étude ou de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- de maîtrise de la conception,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut-être assistée par de tels moyens.

Accessoire

Tout article qui, bien que n'étant pas un dispositif, est destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif pour permettre l'utilisation dudit dispositif conformément aux intentions du fabricant de ce dispositif.

§ Sont exclus de son champ d'application :

- "les dispositifs destinés au diagnostic in-vitro,
- les dispositifs implantables actifs couverts par la directive 90/385/CEE,
- les médicaments couverts par la directive 65/65/CEE,
- les produits cosmétiques couverts par la directive 76/768/CEE,
- le sang humain, les produits sanguins, le plasma, les cellules sanguines d'origine humaine ou les dispositifs qui contiennent au moment de leur mise sur le marché des produits sanguins, du plasma ou des cellules d'origine humaine,
- les organes, les tissus ou les cellules d'origine humaine, les produits incorporant des tissus ou des cellules d'origine humaine ou qui en sont dérivés,
- les organes, les tissus ou les cellules d'origine animale, sauf si, pour la fabrication d'un dispositif, on utilise un tissu d'origine animale rendu non viable ou des produits non viables dérivés de tissus d'origine animale."

Note :

Les directives ne contiennent pas de définition du mot "animal" et de l'expression "non viable". Un groupe de travail du Comité Technique 316 du CEN a proposé les définitions suivantes :

Animal : tous les vertébrés, y compris les poissons, les amphibiens, les reptiles, les oiseaux et les mammifères, à l'exclusion des humains (homo sapiens).

Tissu non viable : tissu qui ne peut pas être le siège d'un métabolisme ni d'une multiplication, au moment de son utilisation finale.

§ La directive 90/385/CEE s'applique aux dispositifs médicaux "implantables actifs", c'est-à-dire qui répondent à la définition suivante :

Dispositif médical implantable actif

Tout dispositif médical dépendant pour son fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute autre source d'énergie que celle générée directement par le corps humain ou la pesanteur, qui est conçu pour être implanté en totalité ou en partie, par une intervention chirurgicale ou médicale, dans le corps humain ou, par une intervention médicale, dans un orifice naturel et qui est destiné à rester après l'intervention.

§ La directive 90/385/CEE s'applique également :

- aux parties implantées non actives qui sont nécessaires au fonctionnement du dispositif implanté actif lui-même, par exemple les sondes électrodes des stimulateurs cardiaques internes (exemple : adaptateurs),
- aux accessoires non implantables, actifs ou non actifs, dont l'utilisation est spécifiquement prévue par le fabricant pour permettre un bon fonctionnement du dispositif implanté actif lui-même (exemple : kit de remplissage des injecteurs implantables).

§ La directive 98/79/CE s'applique aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et à leurs accessoires qui répondent aux définitions suivantes :

Dispositif médical de diagnostic in vitro

Tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information :

- concernant un état pathologique ou physiologique,
ou
- concernant une anomalie congénitale,
ou
- permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels,
ou
- permettant de contrôler des mesures thérapeutiques.

Les récipients pour échantillons sont considérés comme des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. On entend par "récipients pour échantillons" des dispositifs, qu'ils soient sous vide ou non, spécifiquement destinés par leur fabricant à recevoir directement l'échantillon provenant du corps humain et à le conserver en vue d'un examen de diagnostic in vitro.

Les produits destinés à des usages généraux en laboratoire ne sont pas des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro à moins que, eu égard à leurs caractéristiques, ils soient spécifiquement destinés par leur fabricant à des examens de diagnostic in vitro.

Accessoire

Tout article qui, bien que n'étant pas un dispositif médical de diagnostic in vitro, est destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif pour permettre l'utilisation dudit dispositif conformément à sa destination.

Aux fins de la présente définition, les dispositifs invasifs destinés à prélever des échantillons ainsi que les dispositifs placés en contact direct avec le corps humain dans le but d'obtenir un échantillon, au sens de la directive 93/42/CEE, ne sont pas considérés comme des accessoires de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

§ La directive 2000/70 s'applique aux dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains :

Elle a pour objet de modifier la directive 93/42/CEE non seulement en en élargissant son champ d'application aux dispositifs mentionnés, mais aussi en précisant les dispositions particulières qui leur sont spécifiques.

Note :

Les directives s'appliquent aux produits "finis", c'est à dire en état d'être mis sur le marché en vue d'une application médicale, que ces produits soient conçus pour fonctionner seuls ou en association avec d'autres dispositifs. Les pièces détachées à la réparation des dispositifs médicaux, ainsi que les produits intermédiaires qui sont nécessaires pour fabriquer un dispositif médical et qui ne sont pas employés par l'utilisateur final, - tels que les matières premières ou les composants - , ne sont pas couverts par ces directives.

Ces directives s'appliquent aux dispositifs médicaux qui sont mis sur le marché par leur fabricant.

Il est essentiel ici d'appliquer les définitions suivantes :

Fabricant

La personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son propre nom, que ces opérations soient effectuées par cette même personne ou pour son compte par une tierce personne.

Les obligations qui s'imposent aux fabricants s'appliquent également à la personne physique ou morale qui assemble, conditionne, traite, remet à neuf et/ou étiquette un ou plusieurs produits préfabriqués et/ou leur assigne la destination d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son nom propre. Cela ne s'applique pas à la personne qui, sans être fabricant aux termes du présent alinéa, assemble ou adapte conformément à leur destination des dispositifs déjà mis sur le marché, pour un patient individuel.

Mise sur le marché

La première mise à disposition à titre onéreux ou gratuit d'un dispositif, autre que celui destiné à des investigations cliniques, en vue de sa distribution et/ou de son utilisation sur le marché communautaire, qu'il s'agisse d'un dispositif neuf ou remis à neuf.

Mise en service

Le stade auquel un dispositif est mis à disposition de l'utilisateur final, étant prêt à être utilisé pour la première fois sur le marché communautaire conformément à sa destination.

2.1.3. Les exigences essentielles

Toutes les directives font des "exigences essentielles" les conditions techniques auxquelles doivent obligatoirement satisfaire les dispositifs médicaux pour pouvoir être mis sur le marché. Les annexes I de ces directives contiennent ces exigences essentielles.

C'est à titre d'exemple que, sur ce point, la directive 93/42/CEE est analysée.

Son article 3 stipule :

« Les dispositifs doivent satisfaire aux exigences essentielles figurant à l'annexe I qui leur sont applicables en tenant compte de la destination des dispositifs concernés »

§ La partie II de cette annexe détaille ces exigences essentielles qui sont regroupées selon les thèmes suivants :

- propriétés physiques, chimiques et biologiques,
- infection et contamination microbienne,
- propriétés relatives à la fabrication et à l'environnement,
- dispositifs ayant une fonction de mesurage,
- protection contre les rayonnements,
- exigences pour les dispositifs médicaux raccordés à une source d'énergie ou équipés d'une telle source,
- informations fournies par le fabricant,
- établissement des données cliniques.

§ Par ailleurs, et du fait de l'impossibilité de dresser une liste exhaustive dans ce domaine, la partie I de l'annexe s'exprime en termes généraux, en stipulant notamment :

« Les dispositifs médicaux doivent être conçus et fabriqués de telle manière que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients ni la sécurité et la santé des utilisateurs où, le cas échéant, des autres personnes, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité.

Les dispositifs doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant et être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à être aptes à remplir une ou plusieurs des fonctions visées à l'article 1^{er}, paragraphe 2 point a) et telles que spécifiées par le fabricant,

Tout effet secondaire et indésirable doit constituer un risque acceptable au regard des performances assignées. »

(citation non exhaustive)

2.1.4. L'importance des normes et leur utilisation

Le référentiel réglementaire auquel doivent satisfaire les dispositifs médicaux est constitué par les seules exigences essentielles données dans les directives.

Compte tenu de leur généralité, - car les exigences essentielles s'appliquent à l'ensemble des dispositifs médicaux concernés - , et de la difficulté qu'il y a à garantir une démarche commune à tous les fabricants et à tous les Organismes Notifiés, la "Nouvelle Approche" donne un rôle et une importance particuliers aux normes.

Celles-ci ne sont pas d'application obligatoire pour la mise sur le marché dans l'EEE.

Par contre, ainsi qu'il est, par exemple, précisé dans l'article 5 de la directive 93/42/CEE,

« ...sont présumés conformes aux exigences essentielles visées à l'article 3 les dispositifs qui satisfont aux normes nationales correspondantes adoptées conformément aux normes harmonisées dont les numéros de référence ont été publiés au Journal Officiel des Communautés Européennes ; les Etats Membres publient les numéros de référence de ces normes nationales.

Aux fins de la présente directive, le renvoi aux normes harmonisées inclut également les monographies de la Pharmacopée européenne relatives notamment aux sutures chirurgicales ainsi qu'aux interactions entre médicaments et matériaux composant les dispositifs dans lesquels les médicaments sont contenus, dont les références ont été publiées au Journal Officiel des Communautés Européennes... »

Les organismes chargés, au plan européen, d'organiser l'élaboration et la validation de ces normes sont le CEN et le CENELEC.

Leurs homologues nationaux sont, pour la France, l'AFNOR et l'UTE.

C'est auprès de ces derniers organismes qu'il convient de s'adresser pour s'informer sur les normes en cours d'élaboration et pour se procurer les normes publiées.

Le présent guide n'est pas destiné à donner une liste de ces normes.

Cependant, les plus importantes normes "horizontales" (relatives à des caractéristiques communes à de nombreuses catégories de dispositifs) qui possèdent le statut de "normes européennes harmonisées" sont citées dans certains de ses chapitres.

Par ailleurs, l'annexe A du présent guide indique le site web sur lequel les listes des normes à statut de normes européennes harmonisées sont citées.

Cas particulier des Spécifications Techniques Communes

Seule, la directive 98/79/CE introduit, pour (et uniquement pour) les dispositifs les plus critiques – ceux mentionnés dans son annexe II liste A et, le cas échéant liste B – le concept de "spécifications techniques communes" (STC).

Celles-ci établissent les critères d'évaluation et de réévaluation des performances, les critères de libération des lots, les méthodes de références et les matériaux de référence.

Elles sont préparées par les experts des Autorités des Etats membres, adoptées officiellement et publiées au JOCE du 16 mai 2002 (volume L 131/17).

Les fabricants sont, en règle générale, tenus de respecter les STC ; si, pour des raisons dûment justifiées, ils ne se conforment pas à ces spécifications, ils doivent adopter des solutions de niveau au moins équivalent à celles-ci.

2.1.5. Problèmes d'interprétation

Malgré les précautions prises lors de l'élaboration des directives, certains articles, voire certains concepts, demandent, pour être bien compris et appliqués de la même façon par les différents acteurs, que des clarifications ou des précisions complémentaires soient apportées.

Pour ce faire, la Commission Européenne élabore des guides ou des textes d'interprétation.

Ceux-ci sont étudiés et rédigés par des groupes d'experts issus des différents Etats Membres et des différentes parties intéressées : administrations, utilisateurs, industriels, ...

Ils n'ont pas le statut de textes réglementaires ; de ce fait, le fondement d'une décision ou d'une action reste les directives elles-mêmes et leurs textes de transposition dans les droits nationaux des Etats Membres.

Cependant, leur utilisation représente une aide importante dans l'interprétation et l'application des directives et permet d'éviter des erreurs dont les conséquences seraient parfois très dommageables pour les fabricants.

Actuellement, ces guides - non traduits en français - sont les suivants :

*** Scope, field of application, definitions :**

- *Definitions of "medical devices", "accessory" and "manufacturer"*
MEDDEV 2.1/1 daté du 04/1994
- *Field of application of directive "active implantable medical devices"*
MEDDEV 2.1/2 Rev 2 daté du 04/1994
- *Treatment of computers used to program implantable pulse generators*
MEDDEV 2.1/2.1 daté du 02/1998
- *Interface with other directives – Medical devices/medicinal products*
MEDDEV 2.1/3 Rev 2 daté du 07/2001
- *Interface with other directives – Medical devices/directive 89/336/EEC relating to electromagnetic compatibility and directive 89/686/EEC relating to personal protective equipment*
MEDDEV 2.1/4 daté du 03/1994
- *Medical devices with a measuring function*
MEDDEV 2.1/5 daté du 06/1998

*** Essential requirements :**

- *EMC requirements* MEDDEV 2.2/1 Rev 1 daté du 02/1998
- *"Use by" – date* MEDDEV 2.2/3 Rev 3 daté du 06/1998

*** Classification :**

- *Classification of medical devices : part 1 and part 2*
MEDDEV 2.4/1 Rev 8 daté du 07/2001

* **Conformity assessment procedure :**

- *Content of mandatory certificates*
MEDDEV 2.05/1
- *Quality assurance. Regulatory auditing of quality systems of medical device manufacturers*
MEDDEV 2.05/2 Rev 3 daté du 06/1999
- *Subcontracting quality systems related*
MEDDEV 2.05/3 Rev 2 daté du 06/1998
- *Reporting of design changes and of changes of the quality system*
- *Translation procedure* MEDDEV 2.05/5 Rev 3 daté du 02/1998
- *Homogenous batches (verification of manufacturers products)*
MEDDEV 2.05/6 Rev 1 daté du 02/1998
- *Conformity assessment of breast implants*
MEDDEV 2.05/7 Rev 1 daté du 07/1998
- *Evaluation of medical devices incorporating products of animal origin*
MEDDEV 2.05/8 daté du 02/1999
- *Evaluation of medical devices incorporating products containing natural rubber latex*
MEDDEV 2.05/9 Rev 1 daté du 02/2004

* **Clinical evaluation :**

- *Guide* MEDDEV 2.7.1 daté du 04/2003
- *post market follow up* MEDDEV 2.12/2 daté du 05/2004

* **Notified bodies :**

- *Designation and monitoring of Notified Bodies within the framework of EC Directives on Medical devices*
MEDDEV 2.10/2 Rev 1 daté du 04/2001

* **Products using materials of biological origin :**

MEDDEV 2.11/1 Rev 1 daté du 04/2005

* **Market surveillance :**

- *Medical devices vigilance system*
MEDDEV 2.12/1 Rev 4 daté du 04/2001
- *Appendix* MEDDEV 2.12/1 Rev 4 daté du 11/2001

* **Transitional period :**

- *OJ C242 of August 8, 1998* MEDDEV 2.13 Rev 1 daté du 08/1998

* **Other guidances :**

- *IVD* MEDDEV 2.14/1 & 2 Rev 1 datés du 01 & 02/2004
- *Committes, working parties relevant for medical devices*
MEDDEV 2.15 Rev 2 daté du 07/2001

De plus, pour faire face à des difficultés inattendues et à des problèmes de sécurité émergents, la Commission Européenne a été amenée à adopter des positions contenues dans les textes suivants :

- * *Communication de la Commission concernant l'application des dispositions transitoires de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux publiée le 1.8.98 au JOCE vol . C/242/5*
- * *Communication de la Commission "on essential safety requirements and conformity assessment schemes of directive 93/42/EEC on medical devices in relation to Breast implants" du 15 novembre 2001*

Il convient enfin de mentionner l'important guide de la Commission Européenne destiné à expliquer les concepts de la "Nouvelle Approche". Ce guide concerne la mise sur le marché européen de l'ensemble des produits marqués CE et n'est pas limité aux dispositifs médicaux.

Il est intitulé "Guide to the implementation of directives based on New Approach and Global Approach".

2.1.6. Coordination des Organismes Notifiés

En tant que tierces parties officiellement désignées par leurs autorités administratives nationales respectives, les organismes notifiés délivrent les certificats réglementaires dont ont besoin les fabricants pour mettre leurs produits sur le marché ; ils sont donc les principaux responsables du déroulement des procédures d'évaluation de la conformité qui sont prévues par les directives.

Malgré les détails donnés dans les directives, guides et normes, de larges marges de manœuvre subsistent. Dans le contexte du Marché Unique de l'Union Européenne, il est essentiel que les dispositions des directives soient traduites sur le terrain par des niveaux de rigueur et de contraintes les plus uniformes possibles, quels que soient les Organismes Notifiés sollicités par les fabricants. C'est pourquoi une coordination des organismes notifiés a été mise en place par la Commission Européenne.

Cette coordination se manifeste par la tenue de réunions auxquelles tous les Organismes Notifiés sont tenus d'envoyer leurs représentants (réunion plénières) ; deux réunions de ce type sont organisées chaque année à Bruxelles, avec la participation de représentants de la Commission Européenne et de représentants des grandes organisations professionnelles européennes de fabricants de dispositifs médicaux.

Au cours de ces réunions, les questions pratiques pouvant conduire à des différences d'interprétation ou d'action sont identifiées et les débats correspondants sont ouverts. Ces discussions se traduisent par des déclarations consensuelles ou par des "recommandations" écrites préparées par des "tasks forces" et supervisées par le "Groupe des Recommandations des Organismes Notifiés" (NBRG).

La liste des recommandations disponibles est donnée en annexe B au présent guide.

Ces recommandations fournissent une bonne base de dialogue entre les fabricants et les Organismes Notifiés et favorisent une approche homogène et uniforme par ceux-ci.

Le LNE/G-MED prend une grande part à l'élaboration de ces recommandations par sa présence assidue aux différents groupes de travail.

Le LNE/G-MED tient le plus grand compte de leur contenu dans ses relations avec les fabricants de dispositifs médicaux et, en conséquence, dans l'exécution de ses tâches.

2.2. Autres directives à prendre en considération le cas échéant

ATTENTION, certains dispositifs médicaux entrent également dans le champ d'application d'autres directives, "nouvelle approche" ou "ancienne approche", qui concernent des aspects non spécifiques au domaine médical.

Lorsque le cas se produit, les dispositifs concernés doivent, pour pouvoir être mis sur le marché, être conformes à toutes les directives qui s'y appliquent.

Du fait que les directives relatives aux dispositifs médicaux sont spécifiques aux produits qu'elles couvrent, leurs exigences essentielles englobent, en principe, les exigences contenues dans les directives plus générales.

Cependant, ces directives plus générales développent et détaillent ces exigences, de sorte qu'il est indispensable pour les fabricants, de s'y reporter lorsqu'elles concernent leurs produits, et de s'assurer que les dispositions qui sont applicables à ces produits sont respectées.

Le marquage CE témoigne alors de cette conformité générale.

Une difficulté apparaît dans le cas où plusieurs directives laissent le choix au fabricant, pendant une période transitoire, du régime à appliquer.

Dans ce cas, le marquage CE indique que les dispositifs répondent aux dispositions des seules directives appliquées par le fabricant. Les références des directives appliquées, telles que publiées au *Journal Officiel des Communautés Européennes*, doivent alors être inscrites dans les documents, notices ou instructions qui accompagnent le dispositif.

De plus grandes précisions sont contenues dans le guide de la Commission Européenne mentionné précédemment "Guide to the implementation of directives based on New Approach and Global Approach".

Š La liste suivante, non exhaustive, donne les références de directives à prendre éventuellement en considération.

- **Directive 80/836/EURATOM du Conseil du 15 juillet 1980**, relative à la protection de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants.
- **Directive 84/466/EURATOM du Conseil du 3 septembre 1984**, relative à la protection radiologique des personnes soumises à des examens et traitements médicaux.
- **Directive 89/391/CEE du Conseil du 12 juin 1989**, relative à l'amélioration de la sécurité et de la santé des travailleurs au travail.
- **Directive 87/404/CEE du Conseil du 25 juin 1987**, relative aux récipients à pression simples, modifiée par la directive 90/488/CEE.
- **Directive 89/336/CEE du Conseil du 3 mai 1989**, relative à la compatibilité électromagnétique, modifiée par la directive 92/31/CEE.
- **Directive 98/37/CE du Parlement et du Conseil** regroupant la directive 89/392/CEE du Conseil du 14 juin 1989 et ses modifications successives, relative aux machines.
- **Directive 89/686/CEE du Conseil du 21 décembre 1989**, relative aux équipements de protection individuelle, modifiée par la directive 93/95/CEE.
- **Directive 90/384/CEE du Conseil du 20 juin 1990**, relative aux instruments de pesage à fonctionnement non automatique.
- **Directive 90/396/CEE du Conseil du 20 juin 1990**, relative aux appareils à gaz.

- **Directive 94/9/CEE du Conseil du 23 avril 1994**, relative aux appareils et protections destinés à être utilisés en atmosphères explosibles.
- **Directive 99/5/CE du Parlement et du Conseil**, relative aux équipements de radio et télécommunications.

3. Avec le LNE/G-MED, comment obtenir les certificats nécessaires pour le marquage CE ?

La démarche qui permet à un fabricant d'accéder au marché européen conformément aux directives 90/385/CEE, 93/42/CEE et 98/79/CE (voir paragraphe 2.1.), passe par plusieurs étapes et suppose certains choix. Des choix mal adaptés peuvent avoir pour conséquence un allongement des délais ou une augmentation des coûts nécessaires à l'obtention des certificats, voire conduire à des impasses.

§ : **La définition de la meilleure démarche est d'importance stratégique.**

Les grandes étapes sont les suivantes :

- identification de l'entité "Fabricant" et, le cas échéant, de son mandataire, de ses sous-traitants et de ses distributeurs,
- caractérisation des produits concernés,
- détermination de la (ou des) directives(s) applicable(s),
- détermination des classes pour les directives 93/42/CEE et 98/79/CE, auxquelles appartiennent les produits,
- choix des procédures d'établissement de la conformité – "modes de preuve" - les mieux adaptées,
- rassemblement des données nécessaires pour la ou les procédures choisies, notamment pour répondre aux besoins découlant de certaines dispositions "horizontales" (analyse des risques, évaluation clinique,...),
- procédure proprement dite de consultation du LNE/G-MED (= évaluation réglementaire).

Ces grandes étapes font l'objet des sous-chapitres qui suivent.

3.1. Identification du fabricant, et, le cas échéant, des autres entités

Est fabricant, au sens des directives, (93/42/CEE article 1.2.f et 98/79/CE article 1.2.f) :

« la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son nom propre, que ces opérations soient effectuées par cette même personne ou pour son compte par une tierce personne.

Les obligations de la présente directive qui s'imposent aux fabricants s'appliquent également à la personne physique ou morale qui assemble, conditionne, traite, remet à neuf et/ou étiquette un ou plusieurs produits préfabriqués et/ou leur assigne la destination d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son nom propre.

Cela ne s'applique pas à la personne qui, sans être fabricant aux termes du premier alinéa, assemble ou adapte conformément à leur destination des dispositifs déjà mis sur le marché, pour un patient individuel. »

La "destination" est, (voir 93/42/CEE article 1.2.g et 98/79/CE article 1.2.h) :

« l'utilisation à laquelle le produit est destiné d'après les indications fournies par le fabricant dans l'étiquetage, la notice d'instruction et/ou les matériels promotionnels. »

La "mise sur le marché" est, (voir 93/42/CEE article 1.2.h et 98/79/CE article 1.2.i) :

« la première mise à disposition à titre onéreux ou gratuit d'un dispositif, autre que celui destiné à des investigations cliniques, en vue de sa distribution et/ou de son utilisation sur le marché communautaire, qu'il s'agisse d'un dispositif neuf ou remis à neuf. »

Il est important, ici, de noter que chaque exemplaire ("tout dispositif") d'un modèle donné, et non le modèle ou type en tant que tel, a sa propre mise sur le marché ; de plus, cette définition ne vise pas les dispositifs qui ne sont pas destinés à une distribution et/ou une utilisation sur le marché communautaire (transit sous douane,...).

Le fabricant ainsi déterminé **peut** désigner un mandataire dans l'un des Etats Membres de l'Espace Economique Européen ; cette possibilité **devient une obligation** pour un fabricant qui n'a pas son siège social dans l'EEE s'il veut mettre sur le marché des dispositifs de la classe I ou des dispositifs sur mesure.

Le fabricant **peut** alors charger son mandataire établi dans l'EEE, engager certaines des procédures prévues par les directives ; notamment annexes III (Examen CE de type), IV (Vérification CE), VII (Déclaration CE de conformité) et VIII (Dispositifs à destination particulière) de la directive 93/42/CEE ou encore annexes III (Déclaration CE de conformité), V (Examen CE de type), VI (Vérification CE), VIII (Déclaration pour dispositifs destinés à l'évaluation des performances) de la directive 98/79/CE.

§ Autres entités

Les sous-traitants (ou "sous-contractants") ou fournisseurs du fabricant constituent des entités qui peuvent être concernées lors de l'établissement de la conformité des dispositifs, notamment dans les deux cas suivants :

- le fabricant choisit de faire approuver son système d'assurance de la qualité ("complet" ou "de la production"). Sa maîtrise de la sous-traitance doit alors être établie par l'Organisme Notifié qui peut pour cela être amené, dans les cas dûment justifiés, à auditer tel ou tel sous-traitant,
- le fabricant met sur le marché des produits à l'état stérile. Si la stérilisation est sous-traitée, la nécessité d'approuver la partie du système de qualité qui conduit à l'obtention de la stérilité, entraîne la nécessité d'auditer le sous-traitant (ou de reconnaître formellement les résultats d'un audit déjà effectué).

Les distributeurs peuvent, le cas échéant, être concernés dans les cas suivants :

- le distributeur est l'importateur établi dans l'EEE pour un fabricant situé à l'extérieur. L'étiquetage du dispositif (ou son conditionnement extérieur ou sa notice d'utilisation) doit alors comporter, outre les coordonnées du fabricant, celles de la personne responsable de la mise sur le marché européen ou celles du mandataire ou celles de l'importateur (voir 93/42/CEE, annexe I, point 13.3.a et 98/79/CE, annexe I.B.8.4),
- le (ou les) distributeur(s) peu(ven)t constituer – de fait – un point de passage pour la transmission des informations relatives aux incidents ou accidents survenus ou potentiels. L'engagement du fabricant de mettre en place des moyens appropriés pour appliquer les actions correctives nécessaires et pour informer les Autorités Compétentes dans le cadre de la vigilance, entraîne donc la responsabilisation du (ou des) distributeur(s).

Pour la détermination de toutes les entités concernées, directement ou indirectement par la certification CE, le LNE/G-MED peut être consulté.

3.2. Caractérisation des produits concernés

Le paragraphe 2.2. du présent guide énumère certaines directives qui peuvent, en fonction des caractéristiques des produits concernés, s'appliquer en plus dans certains cas très particuliers.

Le paragraphe 2.1. définit le champ d'application des directives 93/42/CEE, 2000/70/CE, 90/385/CEE et 98/79/CE, respectivement relatives aux dispositifs médicaux, aux dispositifs médicaux implantables actifs et aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

§ La caractérisation des produits est d'importance fondamentale, car de celle-ci dépendent les directives européennes – donc les dispositions françaises – auxquelles il convient d'être conforme, ainsi que les classes auxquelles appartient les dispositifs lorsque ceux-ci sont du ressort de la directive 93/42/CEE.

Lorsqu'il est acquis que le produit considéré répond à la définition d'un dispositif médical implantable actif (voir 90/385/CEE), ou d'un dispositif médical (voir 93/42/CEE), ou d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (voir 98/79/CE), ou encore d'un accessoire de dispositif médical, il convient de répondre de façon précise et circonstanciée à certaines questions, notamment :

- quelle est l'**utilisation à laquelle le fabricant destine le dispositif considéré**, et qui figurera dans les documents d'accompagnement du dispositif (documentation commerciale, catalogue, étiquetage, notice d'utilisation,...) ?
- l'action **principale** du dispositif est-elle obtenue par des moyens pharmacologiques (ou immunologiques ou par métabolisme) ?
- le dispositif dépend-il, pour son fonctionnement, d'une source d'énergie autre que celle générée directement par le corps humain ou par la pesanteur ?
- le dispositif est-il lié, pour son utilisation, à un médicament ? Si oui, comment ?

3.3. Détermination de la (ou des) directive(s) applicable(s)

La réponse aux questions précédentes, permet, en appliquant les définitions données dans les directives 90/385/CEE, 93/42/CEE, 2000/70CE et 98/79/CE, à l'article 1, de déterminer si l'une de ces directives s'applique, et si oui laquelle.

Il est également nécessaire, à ce stade, de vérifier si, le cas échéant, une autre directive plus générale, c'est à dire non spécifique au secteur médical, est également applicable. Ce cas est peu fréquent ; pour cela, l'examen de la liste indiquée dans le chapitre 2.2. peut être utile.

Des difficultés peuvent apparaître pour certains produits situés notamment à la frontière avec les "équipements de protection individuelle" (voir directive 89/686), les cosmétiques (directive 76/768), et surtout les médicaments (voir directive 65/65 et directives complémentaires).

Le guide de la Commission "MEDDEV 2.1/3 rev 2" donne des conseils précieux pour déterminer la frontière entre les dispositifs médicaux et les médicaments.

3.4. Détermination de la classe du dispositif (Cas de la directive 93/42/CEE)

§ Cas de la directive 93/42/CEE

Les dispositifs qui sont du ressort de la directive 93/42/CEE, sont répartis en quatre classes : I, IIa, IIb, III.

La classification se fait conformément aux règles qui figurent dans l'annexe IX de cette directive.

Il est impératif de passer en revue toutes les règles de la partie III de l'annexe IX, car il est courant que plusieurs de ces règles soient applicables à un même produit ; dans ce cas, la classe la plus élevée doit être retenue.

§ Ces règles s'appuient sur les critères suivants :

- durée d'utilisation,
- caractère invasif ou non, et type d'invasivité,
- possibilité ou non de ré-utilisation,
- visée thérapeutique ou diagnostique,
- dépendance ou non d'une source d'énergie,
- partie du corps en contact avec le dispositif.

§ Il doit être par ailleurs, tenu compte des considérations suivantes :

- plusieurs règles peuvent être applicables à certains dispositifs ; il est donc nécessaire de TOUTES les parcourir au moment de leur examen pour un dispositif particulier. Lorsque cette situation se produit, c'est la classe la plus élevée qui doit être retenue,
- la partie du corps concernée la plus critique doit être prise en compte,
- les accessoires sont classés indépendamment des dispositifs auxquels ils peuvent être associés,
- les logiciels agissant sur un dispositif relèvent de la même classe que le dispositif,
- les logiciels qui constituent en eux-mêmes un dispositif sont à classer en tant que tels.

§ Les règles de classification se répartissent en cinq grands groupes :

Règles 1 à 4 : dispositifs non invasifs
A noter cependant que ces règles peuvent concerner des dispositifs en contact avec des plaies ou des liquides biologiques

Règle 5 : dispositifs invasifs par un orifice du corps
La définition d'un "orifice du corps" comprend les orifices naturels ainsi que les ouvertures artificielles permanentes (stomies notamment).

Règles 6 à 8 : dispositifs invasifs par voie chirurgicale
La durée d'action et la partie du corps concernée, sont ici des critères fondamentaux.

Règles 9 à 12 : règles additionnelles pour les dispositifs actifs
Celles-ci distinguent la visée thérapeutique et la visée diagnostique ; elles prennent en compte, notamment, le niveau de danger potentiel entraîné par l'administration d'une substance ou d'une énergie.

Règles 13 à 18 : règles spéciales visant des catégories particulières de dispositifs.

A noter que la définition suivante est particulièrement importante :

Dispositif médical actif :

Tout dispositif médical dépendant pour son fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle générée directement par le corps humain ou par la pesanteur et agissant par conversion de cette énergie. Les dispositifs médicaux destinés à transmettre de l'énergie, des substances ou d'autres éléments, sans modification significative, entre un dispositif médical actif et le patient ne sont pas considérés comme des dispositifs médicaux actifs.

3.5. Choix des procédures d'évaluation de la conformité

Ces procédures ont pour objectif l'évaluation de la conformité aux exigences essentielles des directives. Elles constituent la **partie principale** des obligations du fabricant pour la mise sur le marché des dispositifs médicaux dans l'EEE.

Dès que la conformité est acquise **selon l'une des procédures**, le fabricant peut apposer le marquage **CE** sur le dispositif concerné et mettre celui-ci sur le marché.

§ Le choix de la procédure incombe au fabricant.

Il doit être effectué selon les modalités décrites dans :

- l'article 9 de la directive 90/385/CEE modifié par l'article 21.3.2 de la directive 93/42/CEE, pour les dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA),
- l'article 11 de la directive 93/42/CEE pour les autres dispositifs (DM), en fonction de la classe à laquelle appartient le dispositif concerné, classe qui a précédemment été déterminée comme indiqué dans le paragraphe 3.4. du présent guide,
- l'article 9 de la directive 98/79/CE pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro en fonction de la catégorie de réactif (ou élément associé) ; à voir pour cela, l'annexe II de cette directive.

§ Le choix de la procédure la mieux adaptée aux besoins du fabricant doit être considéré par ce dernier comme un élément de sa stratégie, -ainsi qu'il est indiqué dans le paragraphe 1. du présent guide-, car de ce choix dépendent :

- d'une part les délais et les coûts pour obtenir les certificats nécessaires pour les dispositifs actuels et les dispositifs à venir ; un choix inadapté peut en effet entraîner un ajournement de l'obtention d'un certificat (par exemple dans le cas d'un dispositif de la classe IIa ou IIb, si l'annexe II – (directives 93/42/CEE et 90/385/CEE) –système complet d'assurance de la qualité– est demandée alors que le système mis en place ne permet pas encore de répondre à toutes les exigences de cette annexe mais serait tout à fait conforme à l'annexe VI – assurance de la qualité des produits - , ou à l'annexe V –assurance de la qualité de la production-).
- d'autre part le fonctionnement même de l'entreprise en matière d'organisation pour assurer la qualité requise (systèmes qualité).

3.5.1. Procédures d'évaluation prévues par les directives 90/385/CEE (dispositifs médicaux implantables actifs) et 93/42/CEE (dispositifs médicaux)

Pour plus de clarté dans la suite de ce chapitre, les "dispositifs médicaux implantables actifs" sont assimilés aux dispositifs médicaux de classe III. Les différences substantielles entre ces deux catégories ne concernent en effet que les dates d'application des directives correspondantes et le contenu des exigences essentielles.

Pour des informations plus précises sur les DMIA, il faut donc se reporter à la directive 90/385/CEE elle-même (modifiée par l'article 21 de la directive 93/42/CEE et par l'article 9 de la directive 93/68).

Selon la classe du dispositif, les choix des différentes procédures possibles (modes de preuve), consistent en l'association de différents modules ; ces procédures sont indiquées dans les figures A, B, C, et D ci-après.

Chacune des différentes procédures ainsi offertes au choix du fabricant pour un dispositif d'une classe donnée est suffisante pour l'établissement de la conformité.

§ Les modules sont les suivants :

- Annexe II : Déclaration CE de conformité "système complet d'assurance de la qualité", avec ou sans "examen de la conception du produit" (directives 90/385/CEE modifiée et 93/42/CEE),
- Annexe III : Examen CE de type (directives 90/385/CEE modifiée et 93/42/CEE),
- Annexe IV : Vérification CE (directives 90/385/CEE et 93/42/CEE),
- Annexe V : Déclaration CE de conformité "assurance de la qualité de la production" (directives 90/385/CEE et 93/42/CEE),
- Annexe VI : Déclaration CE de conformité "assurance de la qualité des produits" (directive 93/42/CEE),
- Annexe VII : Déclaration CE de conformité (directive 93/42/CEE).

Le choix des annexes II, III, IV, V ou VI rend nécessaire l'intervention d'un Organisme Notifié.

L'application de l'annexe VII ne requiert pas une telle intervention, sauf si le dispositif concerné est mis sur le marché à l'état stérile ou s'il comporte une ou plusieurs fonctions de "mesurage" ; alors, l'intervention de l'Organisme Notifié porte sur l'équivalent de l'annexe V, mais en se limitant aux seuls aspects de la fabrication qui sont relatifs à l'obtention et au maintien de l'état stérile ou, selon le cas, aux seuls aspects de la métrologie.

§ On peut schématiquement dire que l'évaluation de la conformité présente deux aspects :

- l'évaluation de la conception du produit concerné,
- l'évaluation de la qualité de la fabrication.

§ L'évaluation de la conception peut être, selon le choix fait par le fabricant en fonction de la classe du produit :

- effectuée par l'Organisme Notifié selon le point 4 de l'annexe II ("examen de la conception du produit"),
- effectuée par l'Organisme Notifié selon l'annexe III ("examen de type"),
- sous la responsabilité directe du fabricant selon l'annexe II hors point 4 (maîtrise de la conception reconnue lors de l'approbation du système complet d'assurance qualité) ou selon l'annexe VII ("déclaration simple de conformité").

§ L'évaluation de la qualité de la fabrication peut être, selon le choix du fabricant en fonction de la classe du produit :

- effectuée par l'Organisme Notifié selon l'annexe II (système complet d'assurance de la qualité), ou selon l'annexe V (système d'assurance de la qualité de la production) ou selon l'annexe VI (système d'assurance de la qualité des produits),
- de la responsabilité directe du fabricant selon l'annexe VII (déclaration simple de conformité).

Enfin, l'évaluation "directe" du produit peut être effectuée par l'Organisme Notifié selon l'annexe IV ("vérification CE"), que ladite vérification soit faite de façon "unitaire" ou par échantillonnage statistique.

Classe III et D.M.I.A.

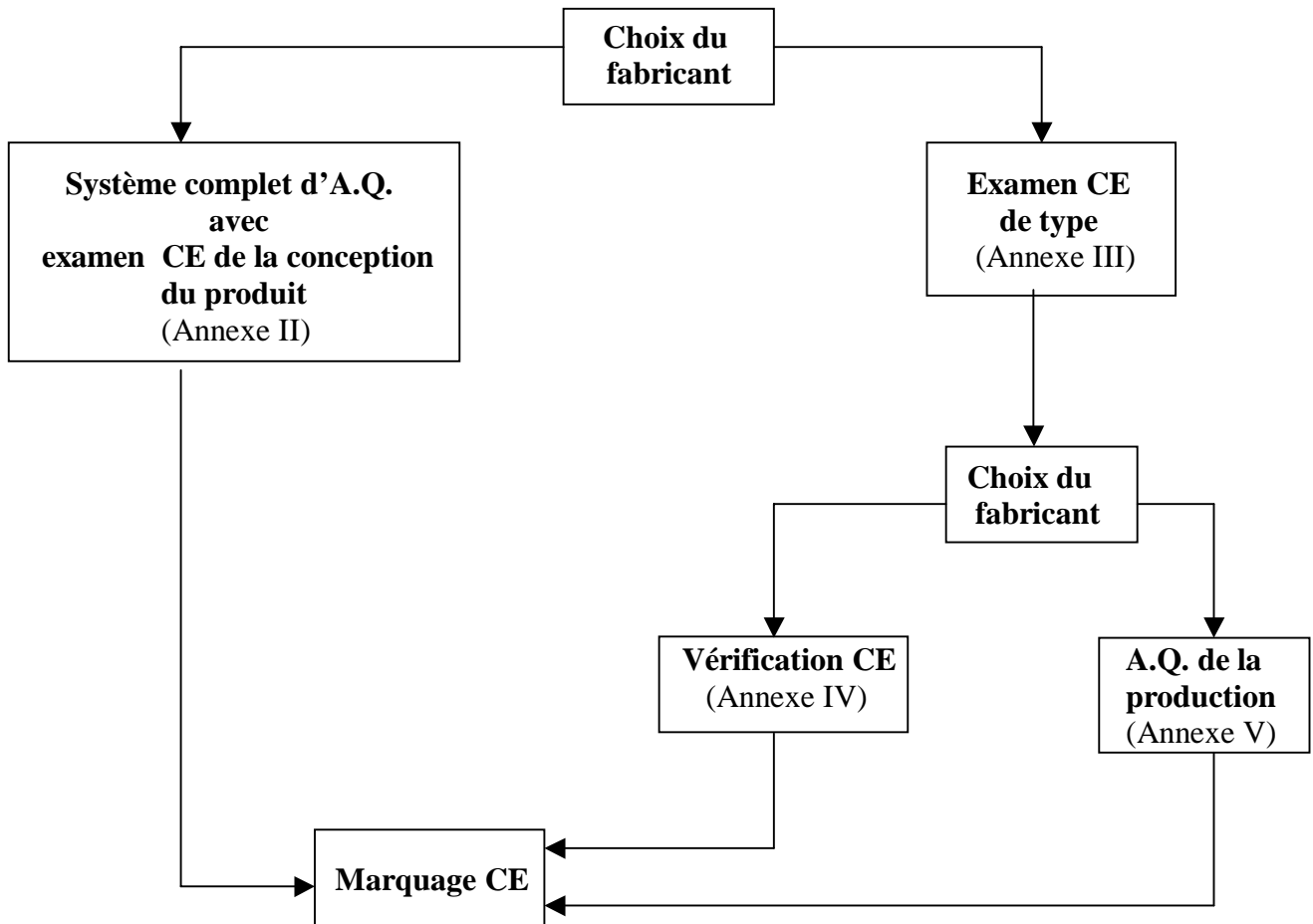


Figure A

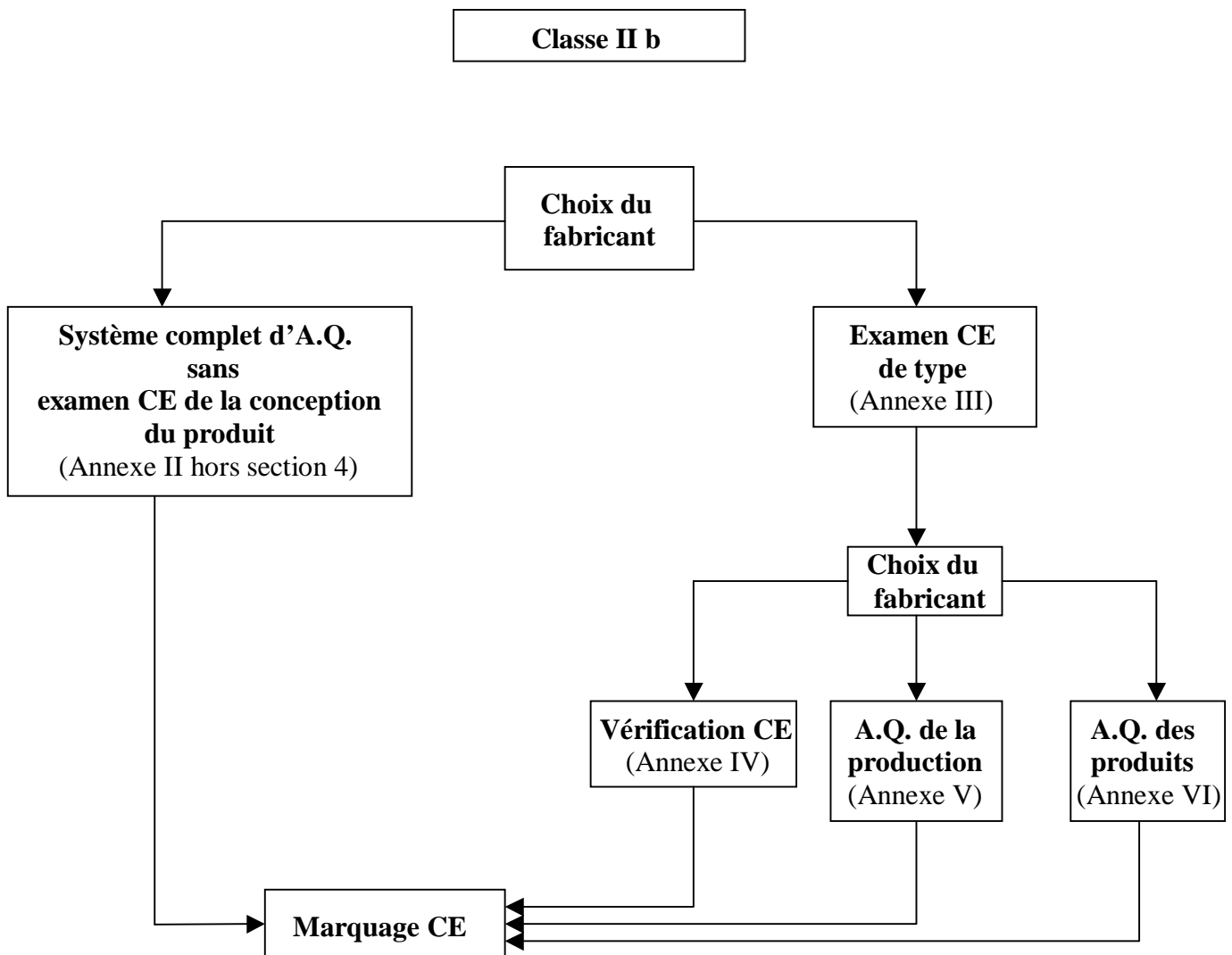


Figure B

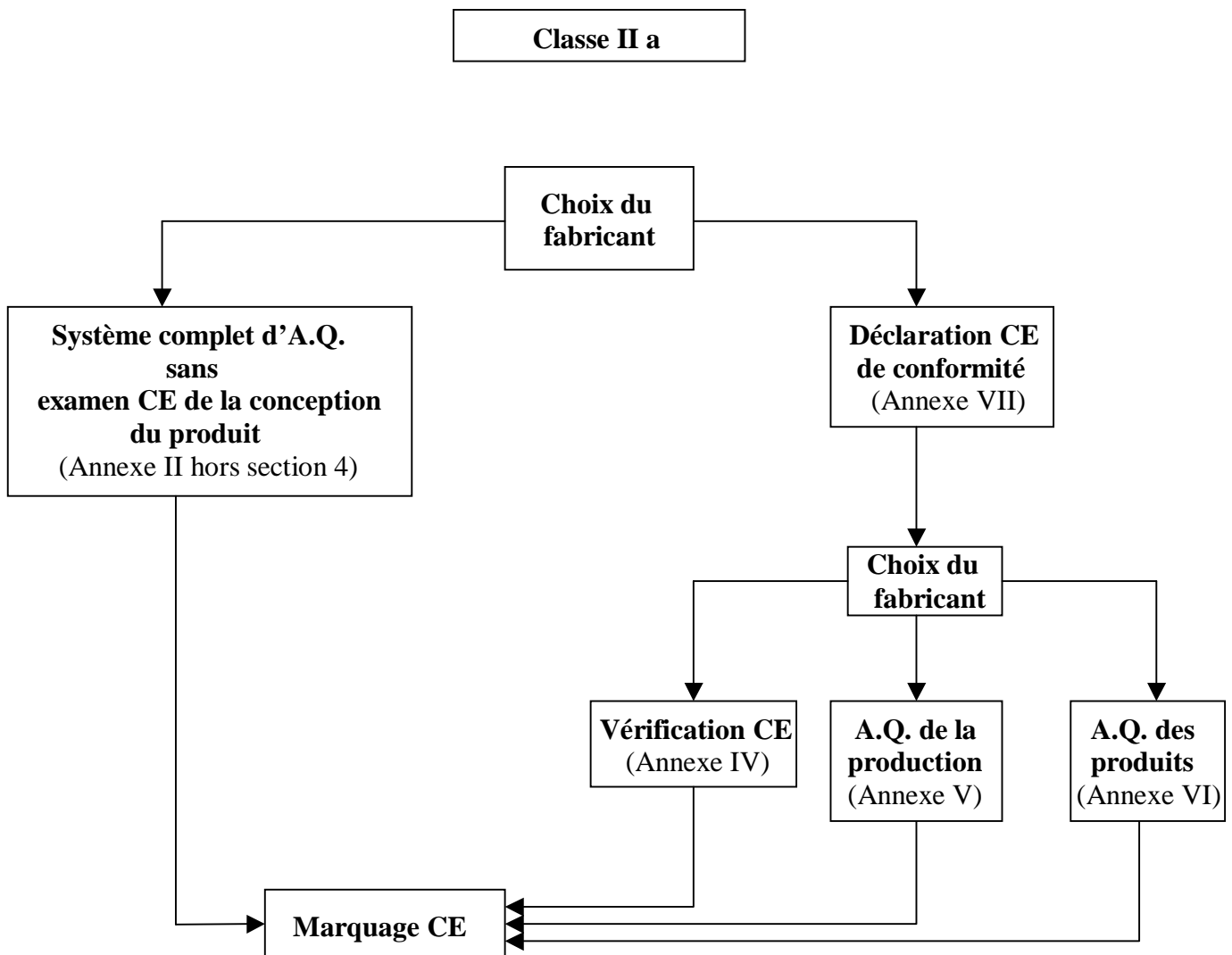


Figure C

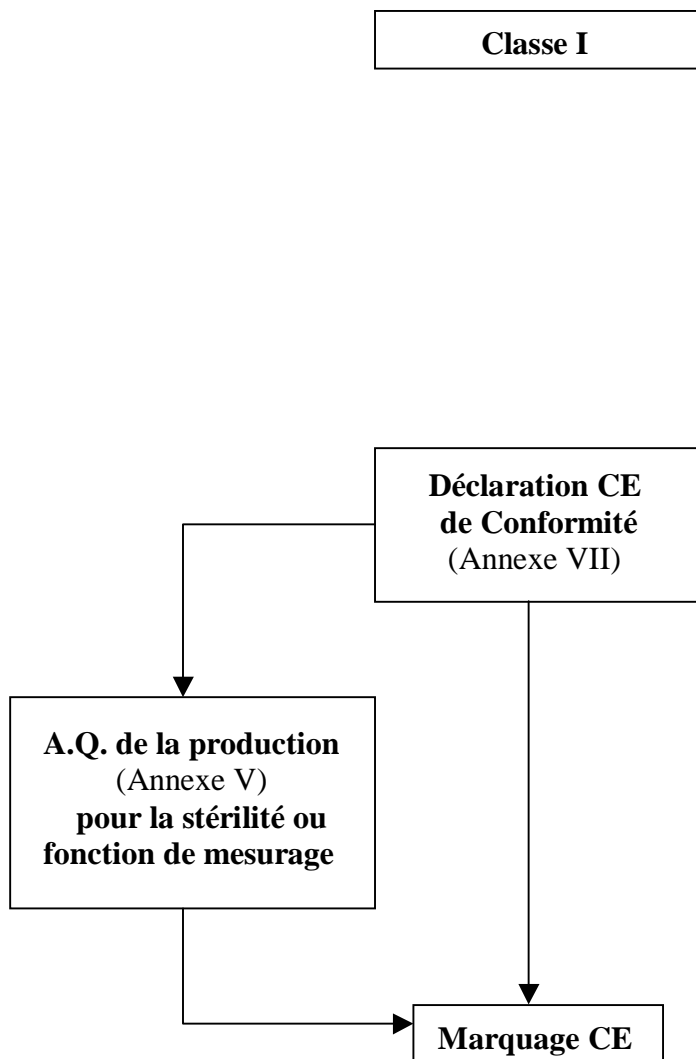


Figure D

L'exécution, par le LNE/G-MED des travaux requis par les différents modes de preuves est sommairement décrite ci-après.

3.5.1.1. Examen de la conception (Annexe II point 4)

Ce module peut être choisi pour les dispositifs de la classe III et les dispositifs implantables actifs ; il accompagne alors l'approbation du système complet d'assurance de la qualité (annexe II).

Le LNE/G-MED procède à l'examen de la conception à partir d'un dossier fourni par le fabricant.

Note : des informations plus détaillées sur le contenu des différents dossiers peuvent être obtenues des Chargés d'Affaires du LNE/G-MED.

Ce module donne lieu à la délivrance d'un certificat d'examen de la conception, dont la validité est limitée, par la directive, à une durée maximale de 5 ans. De plus, le LNE/G-MED fournit un rapport d'examen de la conception.

Pour les dispositifs mis sur le marché avant l'entrée en vigueur de la directive dont ils sont du ressort, l'antériorité de cette mise sur le marché est prise en considération pour ne pas pénaliser le fabricant. Cette prise en considération consiste à alléger l'établissement de la conformité en tenant compte des "évidences" acquises.

Cependant, en l'absence des documents techniques formalisés prévus par la directive dont l'établissement se fait normalement au moment de la conception des dispositifs, le LNE/G-MED demande la présentation, dans le dossier technique, des données techniques qui lui sont nécessaires, notamment certaines données d'entrée et de sortie de la conception (y compris les données cliniques) et les performances techniques assignées.

3.5.1.2. Examen CE de type (Annexe III)

Ce module peut être choisi pour les dispositifs de la classe III, les dispositifs de la classe IIb et les dispositifs implantables actifs.

§ **Le LNE/G-MED doit constater et attester qu'un échantillon représentatif de la production satisfait aux exigences essentielles.**

Pour cela, **il examine et évalue la documentation** permettant de comprendre la conception, la fabrication et les performances, contenant, entre autres :

- la description du produit,
- les résultats de **l'analyse des risques**, d'essais..., la liste des normes appliquées, **les données cliniques**,
- le projet d'étiquetage, d'instructions d'utilisation...

Le LNE/G-MED fait parvenir au fabricant les informations nécessaires pour que celui-ci prépare son dossier conformément aux exigences de la directive concernée.

Il procède ou fait procéder **aux inspections et essais nécessaires** à la vérification de la conformité aux exigences essentielles.

La conformité aux exigences essentielles permet au LNE/G-MED de délivrer un **certificat d'examen CE de type** valable au maximum 5 ans. De plus, il fournit un rapport d'examen CE de type.

3.5.1.3. Système complet d'assurance de la qualité (Annexe II)

Ce module peut être choisi par le fabricant pour les dispositifs implantables actifs, les dispositifs de la classe III, de la classe IIb et de la classe IIa.

Pour ces deux dernières classes, la partie décrite dans le point 4 de l'annexe II "Examen de la conception", n'est pas d'application.

Ce mode de preuve se traduit par l'approbation et la surveillance, par un Organisme Notifié (ON), du système d'assurance qualité pour la conception, la fabrication et l'inspection finale des produits concernés.

Pour cela, le LNE/G-MED procède à une évaluation du système qualité du fabricant **pour les produits concernés**, et doit s'assurer que ce système est appliqué en permanence.

Les audits nécessaires sont effectués par le LNE/G-MED.

Le LNE/G-MED tient compte des rapports des audits effectués au titre de la certification volontaire des systèmes de qualité, lorsqu'ils sont délivrés par des organismes qu'il reconnaît et lorsqu'ils témoignent de la conformité des systèmes aux normes ISO/CEN correspondantes (ISO 9001 et EN ISO 13485). Cette prise en compte signifie que les exigences de l'annexe II de la directive qui trouvent leur équivalent dans lesdits certificats sont présumées satisfaites et ne sont pas vérifiées au cours des audits complémentaires destinés à évaluer la conformité aux autres exigences.

Note : La norme ISO 9001 n'étant pas une norme harmonisée ne donne pas présomption de conformité aux exigences.

§ Le fabricant doit tenir à jour une documentation sous la forme de politiques et de procédures écrites relatives à la qualité (programmes, plans, manuels, enregistrements...), qui comprend, entre autres :

- la description du produit,
- les procédures de contrôles et vérifications de la conception du dispositif médical (résultats de l'analyse des risques, normes appliquées, données cliniques...),
- les techniques d'inspection et d'assurance qualité au niveau de la fabrication,
- les examens et essais, avant, pendant et après la fabrication,
- le projet d'étiquetage, d'instructions d'utilisation...,
- les procédures liées aux actions correctives, ainsi que l'engagement à informer les Autorités Compétentes des incidents tels que définis à l'annexe II de la directive applicable.

Le fabricant doit informer le LNE/G-MED de tout projet de modification importante du système approuvé ou de la gamme des produits couverts.

Pour les dispositifs implantables actifs et les dispositifs de la classe III, le LNE/G-MED doit également procéder à l'examen du dossier de conception de chaque produit (cf supra).

3.5.1.4. Vérification CE (Annexe IV)

Ce module peut être choisi par le fabricant pour les dispositifs implantables actifs et pour les dispositifs des classes III, IIb et IIa.

Le LNE/G-MED effectue les examens et essais par :

- contrôle de chaque produit ou
- contrôle statistique sur un échantillon de chaque lot homogène, pour vérifier la conformité aux exigences essentielles et au certificat d'examen CE de type ou, pour les dispositifs de classe IIa, à la documentation technique citée en annexe VII,

et délivre une attestation.

Pour les dispositifs mis sur le marché à l'état stérile, le LNE/G-MED procède à l'audit du système d'assurance qualité de la production et à sa surveillance tels que décrits dans l'annexe V, pour les seuls aspects de la fabrication relatifs à l'obtention et au maintien de la stérilité.

3.5.1.5. Assurance de la qualité de la production (Annexe V)

Ce module peut être choisi par le fabricant pour les dispositifs implantables actifs et pour les dispositifs des classes III, IIb et IIa.

Ce module se traduit par l'approbation et la surveillance, par le LNE/G-MED, du système d'assurance qualité pour la fabrication et l'inspection finale des produits concernés.

L'application du système doit garantir la conformité des produits au type décrit dans le certificat d'examen CE de type ou, pour les dispositifs de classe IIa, à la documentation technique citée en annexe VII.

Pour cela, le LNE/G-MED procède à une évaluation du système qualité du fabricant pour les produits concernés, et doit s'assurer que ce système est appliqué en permanence.

Les audits nécessaires sont effectués par le LNE/G-MED.

Le LNE/G-MED tient compte des rapports effectués au titre de la certification volontaire des systèmes qualité, lorsqu'ils sont délivrés par des organismes qu'il reconnaît et lorsqu'ils témoignent de la conformité des systèmes aux normes CEN/ISO correspondantes (ISO 9001 et EN ISO 13485). Cette prise en compte signifie que les exigences à l'annexe V de la directive qui trouvent leur équivalence dans lesdits certificats sont présumées satisfaites et ne sont donc pas vérifiées au cours des audits complémentaires destinés à évaluer la conformité aux autres exigences.

Note : La norme EN ISO 13485 est applicable avec les conditions d'exclusion indiquées au § application de la norme.

Le fabricant doit **tenir à jour une documentation** sous la forme de politiques et de procédures écrites relatives à la qualité, qui comprend, **entre autres**, la description des :

- techniques d'inspection et d'assurance qualité au niveau de la fabrication,
- examens et essais, avant, pendant et après la fabrication...,
- procédures liées aux actions correctives, ainsi que l'engagement à informer les Autorités Compétentes des incidents tels que définis à l'annexe V de la directive applicable.

Le fabricant doit informer le LNE/G-MED de tout projet de modification importante du système approuvé ou de la gamme des produits couverts.

3.5.1.6. Assurance de la qualité des produits (Annexe VI)

Ce module peut être choisi par le fabricant pour les dispositifs des classes IIb et IIa.

Ce module se traduit par l'approbation et la surveillance, par le LNE/G-MED, du système d'assurance qualité pour l'inspection finale des produits concernés (examens et essais de chaque produit ou échantillon représentatif).

L'application du système doit garantir la conformité des produits au type décrit dans le certificat d'examen CE de type ou, pour les dispositifs de classe IIa, à la documentation technique citée en annexe VII.

Pour cela, le LNE/G-MED procède à une évaluation du système qualité du fabricant **pour les produits concernés**, et doit s'assurer que ce système est appliqué en permanence.

Les audits sont effectués par le LNE/G-MED.

Le LNE/G-MED tient compte des rapports des audits effectués au titre de la certification volontaire des systèmes qualité, lorsqu'ils sont délivrés par des organismes qu'il reconnaît et lorsqu'ils témoignent de la conformité des systèmes aux normes CEN/ISO correspondantes (EN 46003). Cette prise en compte signifie que les exigences de l'annexe VI de la directive qui trouvent leur équivalent dans lesdits certificats sont présumées satisfaites et ne sont donc pas vérifiées au cours des audits complémentaires destinés à évaluer la conformité aux autres exigences.

Le fabricant doit **tenir à jour une documentation** sous la forme de politique et de procédures écrites relatives à la qualité, qui comprend, **entre autres**, la description des examens et essais après la fabrication, les procédures liées aux actions correctives ainsi que l'engagement à informer les Autorités Compétentes des incidents tels que définis à l'annexe VI de la directive applicable.

Le fabricant doit informer le LNE/G-MED de tout projet de modification importante du système qualité approuvé ou de la gamme des produits couverts.

Pour les **dispositifs mis sur le marché à l'état stérile**, le LNE/G-MED procède à l'audit du **système d'assurance qualité** de la production et à la surveillance tels que décrits dans l'annexe V, pour les aspects de la fabrication relatifs à **l'obtention et au maintien de la stérilité**.

3.5.1.7. Déclaration CE de conformité (Annexe VII)

Ce module peut être choisi par le fabricant pour les dispositifs des classes IIa et I.

Le fabricant assure et déclare que les produits sont conformes aux exigences essentielles, et doit établir une documentation technique permettant l'évaluation de la conformité, qui comprend, **entre autres** :

- la description du produit,
- les dessins de conception et les méthodes de fabrication,
- les résultats de calculs de conception et inspections effectuées,

- les résultats de l'**analyse des risques**, la liste des normes appliquées,
- **les données cliniques**,
- le projet d'étiquetage, d'instructions d'utilisation...

Pour les **dispositifs mis sur le marché à l'état stérile et les dispositifs de classe I ayant une fonction de mesurage**, le LNE/G-MED procède à l'audit du système d'assurance qualité de la production et à sa surveillance tels que décrits dans l'annexe V, pour les aspects de la fabrication, respectivement relatifs à **l'obtention et au maintien de la stérilité, ou aux exigences métrologiques**.

Note :

Il convient de rappeler que, pour les dispositifs de classe I, le fabricant est tenu de respecter les textes nationaux transposant les dispositions décrites dans l'article 14 de la directive 93/42/CEE (Enregistrement des personnes responsables pour la mise sur le marché).

3.5.1.8. Cas particulier des logiciels

Lorsqu'il répond à la définition de dispositif médical, un logiciel est à évaluer et certifier, comme tout autre dispositif médical, à l'aide d'une combinaison adéquate des modules précédemment décrits. Cependant, compte tenu du caractère abstrait d'un logiciel, des particularités inhérentes aux possibilités de vérification de sa conception, de sa production / reproduction, la mise en œuvre des combinaisons de modules (voir figures A, B, C, D) doit être adaptée. De plus amples informations sur ce point figurent dans la recommandation NB-MED/2.2/Rec 4 élaborée par la coordination des Organismes Notifiés européens.

3.5.2. Procédures d'évaluation prévues par la directive 98/79/CE (Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro)

Pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, la directive 98/79/CE ne définit pas de classes à attribuer aux dispositifs qu'elle couvre.

L'intervention d'un Organisme Notifié n'est obligatoire que pour les produits destinés à l'auto-diagnostic, c'est à dire utilisés par le patient lui-même ou un autre non-professionnel, et pour les produits qui sont désignés dans les deux listes (A et B) figurant dans l'annexe II de la directive.

Le principe de cette intervention et de la délivrance des certificats reste le même que pour les autres dispositifs médicaux (voir paragraphe **3.5.1.**).

Le LNE/G-MED, parce que notifié pour l'ensemble des produits et des procédures d'établissement de la conformité, peut :

- délivrer les certificats relatifs à :
 - l'examen de la conception des produits,
 - l'examen CE de type (des produits),
 - l'approbation et la surveillance des systèmes complets d'assurance de la qualité,
 - l'approbation et la surveillance de la qualité de la production,
- effectuer les opérations de vérification des produits fabriqués visés à l'annexe II, liste A (libération des lots) ainsi que prévu au point 6 de l'annexe IV de la directive 98/79/CE.

Les combinaisons possibles de ces différentes procédures pour l'établissement de la conformité selon les catégories de produits sont les suivantes :

Dispositifs cités dans l'annexe II, liste A

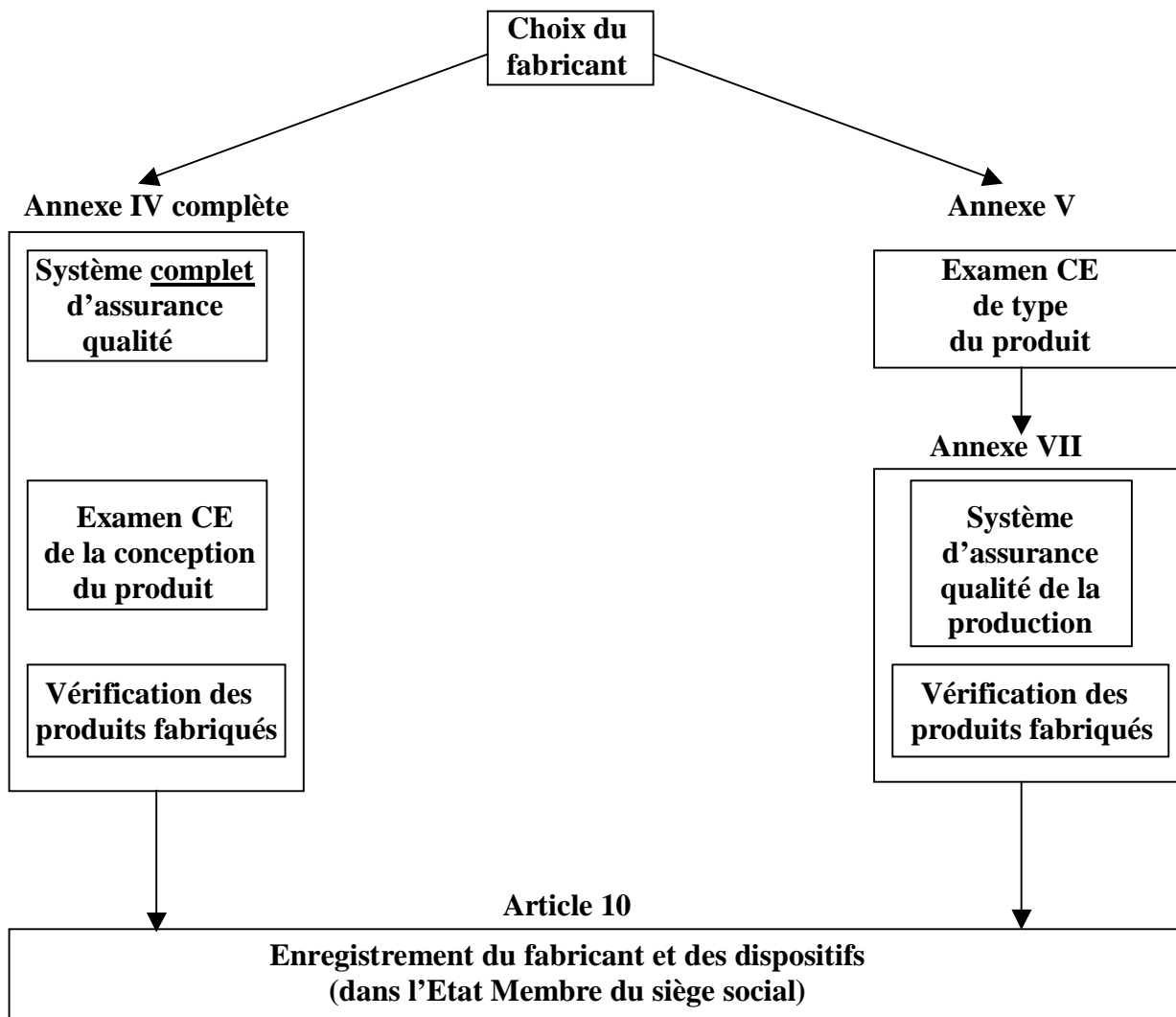


Figure E

Dispositifs cités dans l'annexe II, liste B

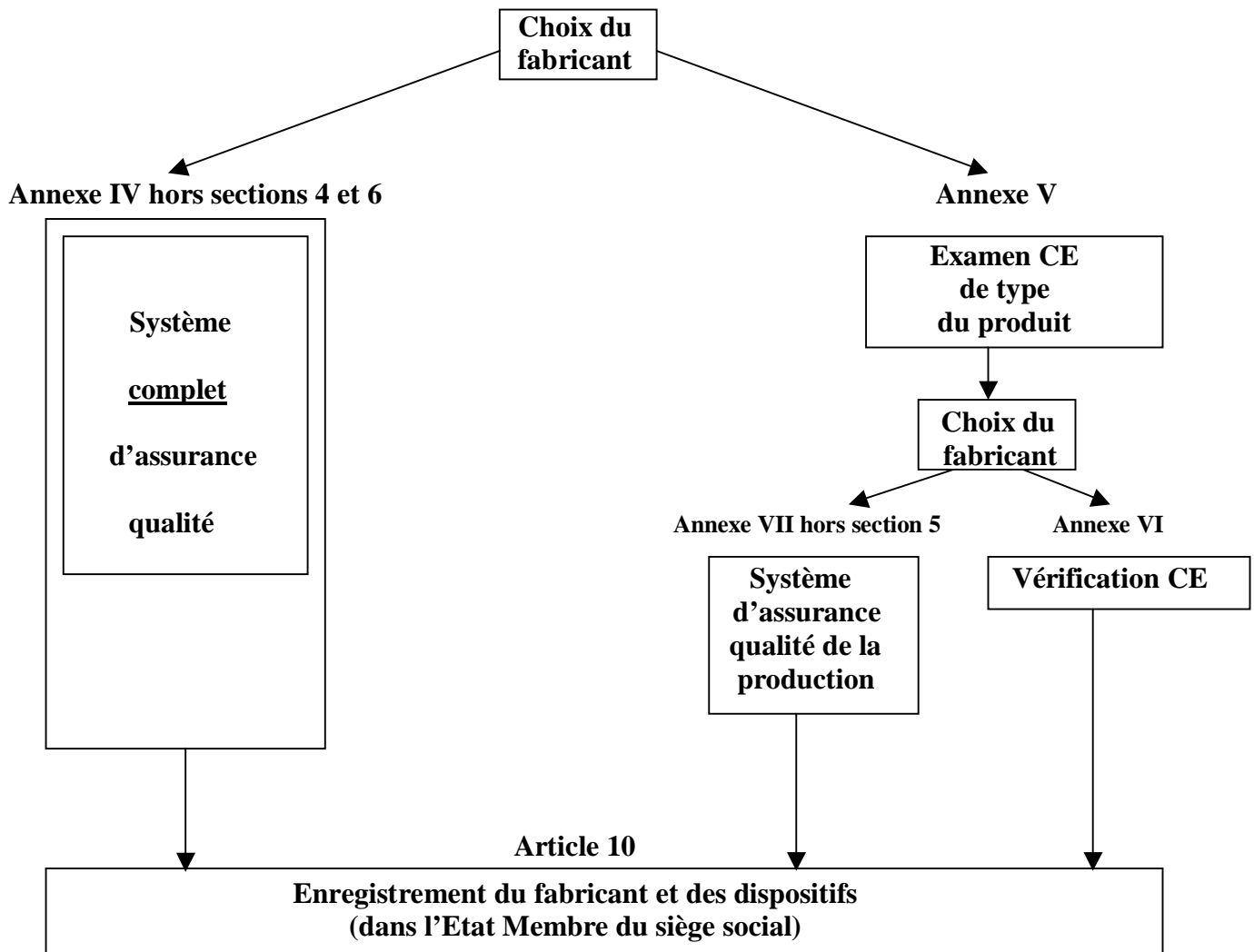


Figure F

Dispositifs destinés à des autodiagnostic (hors liste Annexe II)

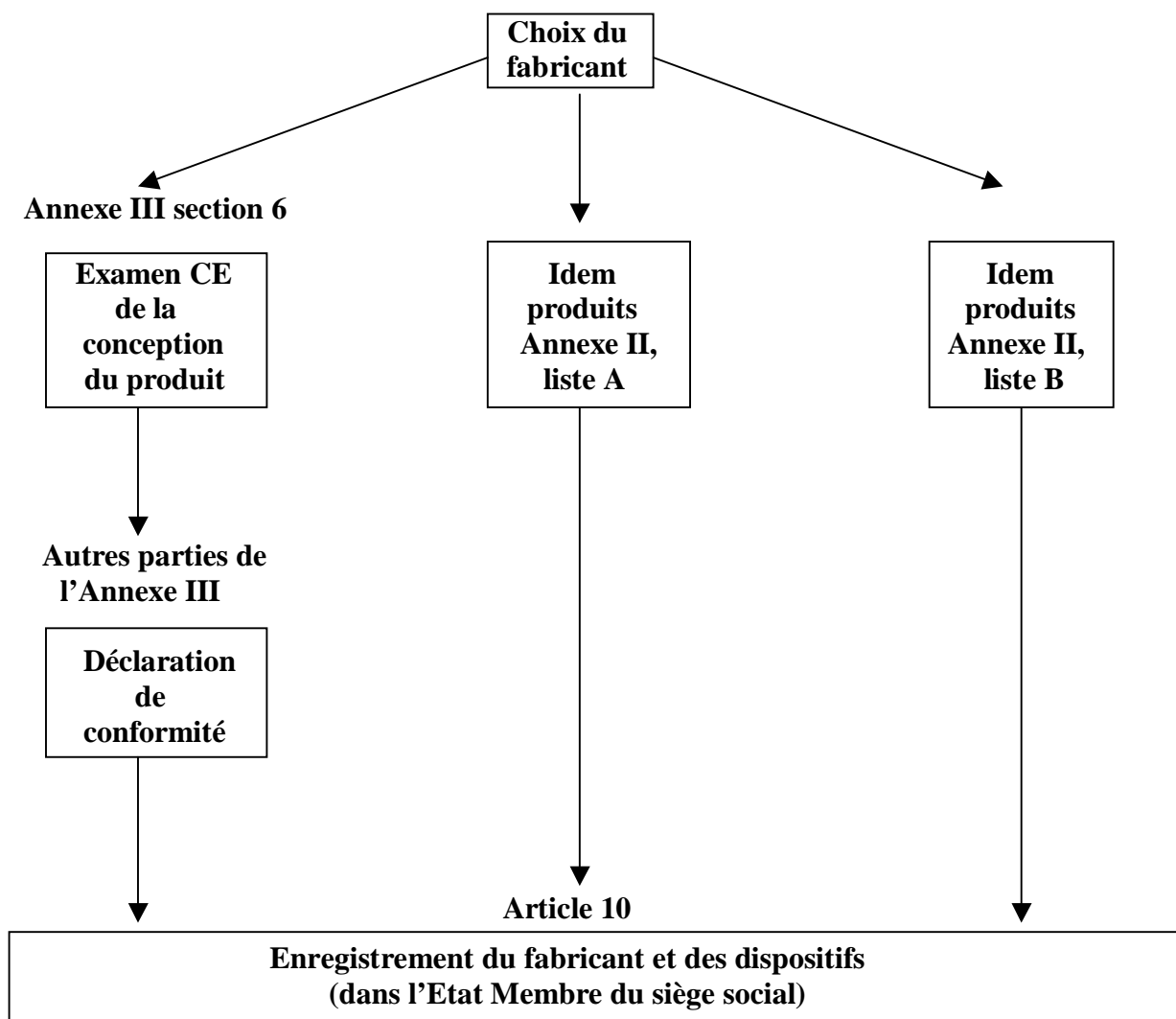


Figure G

Cas particuliers

- **Dispositifs destinés à l'évaluation des performances**

Annexe VIII

Déclaration particulière :

Tenue à disposition des Autorités d'une documentation technique

- **Produits dits « nouveaux »**

(disponibilité inférieure à 3 ans, utilisation de la technologie analytique inférieure à 3 ans)

Article 10 section 4

Obligation complémentaire :

Mentionner le caractère « nouveau » lors de l'enregistrement

Figure H

Dans tous les autres cas

Annexe III hors section 6

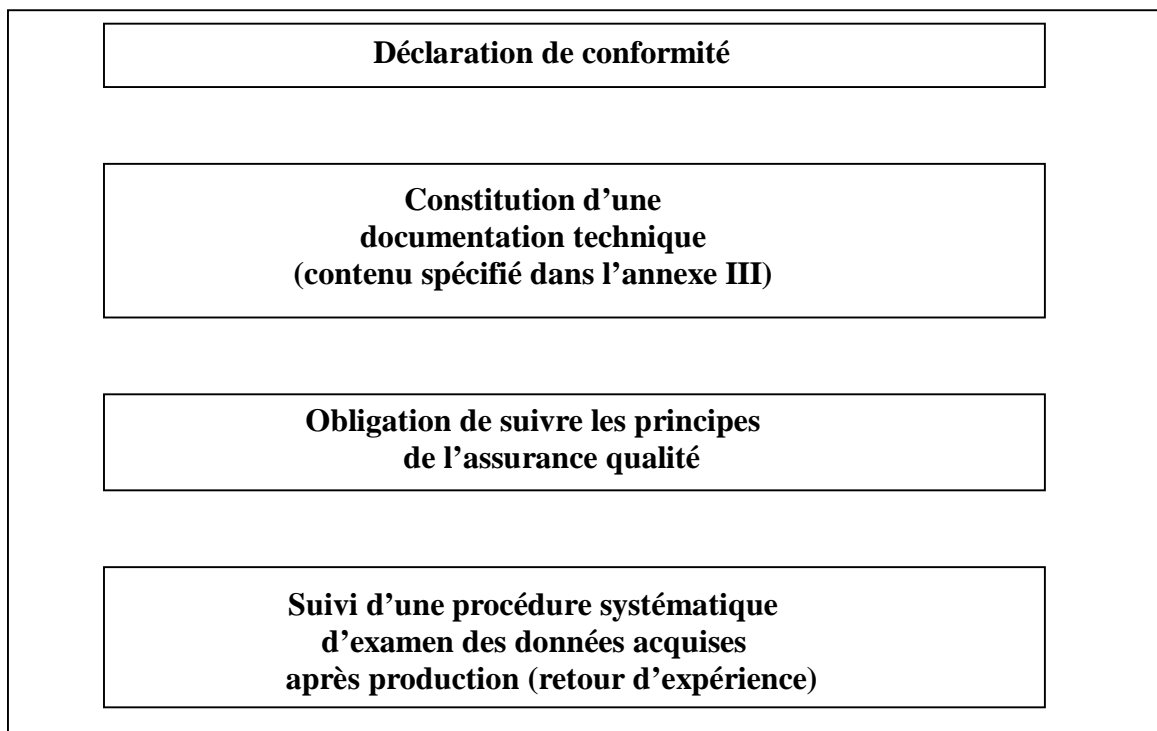


Figure I

3.5.2.1. Examen de la conception (Annexe IV section 4)

La teneur de l'intervention du LNE/G-MED est analogue à celle décrite dans le paragraphe 3.5.1.1. pour les autres dispositifs médicaux.

3.5.2.2. Examen CE de type (Annexe V)

La teneur de l'intervention du LNE/G-MED est analogue à celle décrite dans le paragraphe 3.5.1.2. pour les autres dispositifs médicaux.

3.5.2.3. Système complet d'assurance de la qualité (Annexe IV hors sections 4 et 6)

La teneur de l'intervention du LNE/G-MED est analogue à celle décrite dans le paragraphe 3.5.1.3. pour les autres dispositifs médicaux.

3.5.2.4. Vérification CE (Annexe VI)

La teneur de l'intervention du LNE/G-MED est analogue à celle décrite dans le paragraphe 3.5.1.4. pour les autres dispositifs médicaux.

3.5.2.5. Assurance de la qualité de la production (Annexe VII)

La teneur de l'intervention du LNE/G-MED est analogue à celle décrite dans le paragraphe 3.5.1.5. pour les autres dispositifs médicaux.

3.5.2.6. Assurance de la qualité des produits

Non prévue dans la directive 98/79/CE.

3.5.2.7. Déclaration CE de conformité (Annexe III hors section 6)

Pas d'intervention prévue par un Organisme Notifié dans un cadre réglementaire.

3.5.2.8. Vérification des produits fabriqués

Cette procédure, obligatoire, n'est applicable qu'aux dispositifs de diagnostic in vitro cités dans l'annexe II, liste A de la directive 98/79/CE.

Le fabricant doit transmettre au LNE/G-MED, immédiatement après la fin des contrôles et essais qu'il a effectués, les rapports correspondants relatifs aux essais effectués sur chaque lot. En outre, il met à la disposition du LNE/G-MED selon des modalités convenues à l'avance, les échantillons des lots fabriqués.

Si le LNE/G-MED détecte dans ces lots des anomalies, qui révèlent une non-conformité aux exigences essentielles, il a pour obligation d'informer le fabricant dans des délais convenus à l'avance ; le fabricant est alors dans l'obligation de ne pas procéder à la mise sur le marché des lots

3.5.2.9. Cas particulier des logiciels

Les considérations développées dans le paragraphe 3.5.1.8. pour les autres dispositifs médicaux sont également applicables ici. La recommandation des Organismes Notifiés NB-MED/2.2/Rec 4 couvre également le cas des dispositifs de diagnostic in vitro du ressort de la directive 98/79/CE.

3.6. Thèmes horizontaux

3.6.1. L'analyse des risques

Quel que soit le dispositif médical, le mode de preuve choisi pour la validation de la conception, et que l'intervention d'un Organisme Notifié soit requise ou non, une **analyse des risques** doit être faite et documentée par le fabricant (directives 93/42/CEE et 98/79/CE).

Les résultats de cette analyse doivent figurer dans le dossier technique soumis à l'Organisme Notifié lorsque l'un ou l'autre des modes de preuve suivants a été choisi :

- examen de la conception (voir paragraphes 3.5.1.1. et 3.5.2.1.),
- examen de type (voir paragraphes 3.5.1.2. et 3.5.2.2.).

Ils doivent également figurer dans la documentation des spécifications de la conception qui fait partie des éléments du système qualité. Cette documentation doit être tenue à jour, et l'Organisme Notifié peut y avoir accès lors des audits et des vérifications auxquels il procède au titre de l'approbation du **système complet d'assurance qualité** lorsque le fabricant a choisi ce mode de preuve (voir paragraphes 3.5.1.3. et 3.5.2.3.).

Enfin, ils doivent figurer dans la documentation technique tenue à la disposition des Autorités Compétentes, telle qu'elle est prévue au titre de la **déclaration CE de conformité**, lorsque ce mode de preuve est d'application, c'est à dire pour les dispositifs de la classe I et de la classe IIa (voir paragraphe 3.5.1.7.), et dans le cas des dispositifs de diagnostic in vitro (voir paragraphe 3.5.2.7.).

L'analyse des risques est faite par le fabricant du dispositif médical. Elle constitue un élément fondamental des opérations de conception en matière de maîtrise des risques.

Elle a pour objet d'identifier les "dangers"¹ liés à l'utilisation du dispositif et d'estimer les "risques"² correspondants.

¹ Un "danger" est défini comme étant une source potentielle de dommage (blessure physique et/ou atteinte à la santé, ou dégat causé à l'environnement ou aux biens) (EN 14971)

² Un "risque" est défini comme étant la fréquence probable d'un danger causant un dommage "et" le degré de gravité du dommage (EN 14971).

La façon dont une analyse des risques peut être conduite et documentée n'est pas décrite dans les directives européennes.

Cependant, une norme européenne intitulée : "Dispositifs médicaux : gestion des risques" (EN 14971) a été élaborée par le CEN.

Comme pour toute autre norme, son application n'est pas obligatoire, mais elle peut se révéler très utile, d'une part au fabricant lors de la phase de conception d'un dispositif, d'autre part à l'ensemble "Organisme Notifié / fabricant" pour le marquage CE, car elle fournit une plate-forme de discussion reconnue.

Cette norme EN 14971 aborde les sujets relatifs à la maîtrise des risques, à l'acceptabilité des risques qui ne peuvent pas être réduits et l'analyse des risques.

Il convient enfin de signaler la norme EN CEI 60 601-1-4 traitant de la maîtrise des risques pour les systèmes médicaux électroniques programmables.

3.6.2. L'évaluation clinique

Les considérations qui suivent, relatives à l'évaluation clinique, ne s'appliquent pas aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (directive 98/79/CE).

3.6.2.1. Principes directeurs

Les directives européennes précisent que (90/385/CEE et 93/42/CEE, exigences essentielles, partie 1) :

« les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients... lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient... »

« les dispositifs doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant... et être aptes à remplir une ou plusieurs fonctions... telles que spécifiées par le fabricant. »

« tout effet secondaire et indésirable doit constituer un risque acceptable au regard des performances assignées.»

Elles ajoutent (directive 93/42/CEE, annexe X : évaluation clinique) :

« En règle générale, la confirmation du respect des exigences concernant les caractéristiques et performances... ainsi que l'évaluation des effets secondaires indésirables doivent être fondées sur des données cliniques, en particulier en ce qui concerne les dispositifs implantables et les dispositifs de la classe III. »

§ Ces données cliniques sont constituées :

- soit par **un recueil de la littérature scientifique** pertinente associée, le cas échéant, à une évaluation critique de ce recueil,
- soit par **les résultats de toutes les investigations cliniques** réalisées...

Chaque cas étant particulier, les directives ne peuvent pas préciser à priori quand la littérature scientifique recueillie suffit et quand des investigations cliniques spécifiques sont nécessaires.

Il appartient à l'Organisme Notifié d'apprécier si le recueil de littérature scientifique éventuellement présenté par le fabricant lui suffit, ou si des résultats d'investigations cliniques spécifiques lui sont nécessaires.

C'est pourquoi, chaque fois qu'un fabricant envisage de s'adresser au LNE/G-MED pour obtenir les certificats qui lui sont nécessaires, il a intérêt à consulter celui-ci le plus tôt possible sur ce point. Le LNE/G-MED, en s'appuyant, le cas échéant, sur l'avis d'un expert spécialiste du domaine médical concerné, lui indiquera alors la nature des données cliniques dont il aura besoin, selon les modalités décrites au paragraphe 3.7.

Le guide MEDDEV 2.7.1 définit les modalités de l'évaluation des données cliniques.

Les mots ou expressions définis ci-dessous sont tirés des normes européennes ou des recommandations écrites par la coordination européenne des Organismes Notifiés.

DONNEES CLINIQUES (NB-MED/2.7/Rec 3) : données en rapport avec les aspects cliniques de performance et de sécurité du dispositif. Elles peuvent inclure des résultats découlant d'investigations cliniques, d'études rétrospectives sur le dispositif concerné, des informations issues de la littérature scientifique et des informations issues de la pratique médicale.

EVIDENCE CLINIQUE (NB-MED/2.7/Rec 1) : l'*EVIDENCE CLINIQUE* est atteinte lorsqu'un expert qualifié est capable de conclure que le dispositif médical examiné est conforme aux exigences suivantes :

1. les *PERFORMANCES* du dispositif, lorsqu'il est utilisé selon la destination et dans les conditions d'utilisation revendiquées par le fabricant, sont conformes à celles indiquées au §2 de l'annexe 1 (directive 90/385/CEE) ou au §3 de l'annexe I (directive 93/42/CEE).
2. les effets indésirables, dans les conditions normales d'utilisation, représentent un *RISQUE* acceptable au regard des bénéfices attendus pour le patient.

DANGER (EN 14971) : source potentielle de *DOMMAGE*.

DOMMAGE (EN 14971) : blessure physique et/ou atteinte à la santé ou dégât causé aux choses.

RISQUE (EN 14971) : fréquence probable d'un danger causant un dommage et degré de gravité du *DOMMAGE*.

DESTINATION (Directive 93/42/CEE) : l'utilisation à laquelle le dispositif est destiné d'après les indications fournies par le fabricant dans l'étiquetage, la notice d'instruction et/ou les matériels promotionnels.

PERFORMANCE DU DISPOSITIF (EN 14155) : l'action d'un dispositif médical particulier par référence à son utilisation prévue lorsqu'il est correctement mis en oeuvre sur les sujets appropriés.

INVESTIGATION CLINIQUE (EN14155) : toute étude systématique sur les sujets humains entreprise pour vérifier la sécurité et les *PERFORMANCES* d'un dispositif médical particulier, dans les conditions normales d'utilisation.

PLAN D'INVESTIGATION CLINIQUE (EN14155 partie 2) : document qui contient des informations détaillées relatives à l'exposé des motifs, aux objectifs, à la conception et aux analyses proposées, à la méthodologie et à la réalisation de l'*INVESTIGATION CLINIQUE*.

Le dossier du fabricant doit permettre au LNE/G-MED d'identifier sans ambiguïté le dispositif concerné, son usage et ses *PERFORMANCES* telles que revendiquées par le fabricant. Il doit pouvoir entraîner la conviction du LNE/G-MED que le fabricant satisfait aux exigences applicables de la directive correspondante (brièvement rappelées en introduction) en matière d'*EVIDENCE CLINIQUE*.

Les éléments suivants sont donc nécessaires. Les omissions résultant de situations particulières (existence du dispositif antérieure aux directives, expérience largement reconnue,...) doivent être explicitement justifiées.

Il est suggéré d'adopter l'ordre indiqué pour faciliter la lecture du dossier.

A. Identification du dispositif

- A.1 Identification commerciale complète (*y compris la version du logiciel*)
- A.2 Groupe générique (*nomenclature GMDN**)
- A.3 Classe (*si applicable selon directive*)

* *Global Medical Device Nomenclature. Il s'agit de la nomenclature en cours de finition destinée à être adoptée au plan mondial.*

B. DESTINATION(S) revendiquée(s) par le fabricant

C. PERFORMANCES revendiquées par le fabricant

D. Indications

E. Contre indications éventuelles

F. Effets attendus

- F.1 Bénéfices attendus pour le patient
- F.2 *RISQUES* liés à l'utilisation selon les instructions du fabricant

Il s'agit ici des RISQUES résiduels, après application des mesures de sécurité ; les RISQUES pour le patient, pour les utilisateurs, les tiers et l'environnement sont à prendre en compte ; les risques liés aux autres aspects du cycle de vie du dispositif tels que sa fabrication ou son élimination sont pris en compte par ailleurs dans l'analyse des risques.

- F.3 Effets indésirables secondaires prévisibles

G. Résultats de l'analyse des RISQUES (Voir NB-MED/2.7/Rec 3 et MEDEV 2.7.1)

Au cours de l'analyse des risques effectuée par le fabricant par application de la directive 93/42/CEE¹, certains DANGERS de nature clinique ont été identifiés et les RISQUES correspondants évalués ; il s'agit ici de donner l'information correspondante. Il est suggéré de les classer dans la mesure du possible, en trois niveaux :

¹ L'analyse des risques n'est pas prévue dans les dispositions de la directive 90/385/CE (implantables actifs). Elle est cependant fortement recommandée car de nature à mieux assurer la conformité aux exigences

- *DANGERS inhérents au type d'application médicale et à la procédure thérapeutique*
- *DANGERS propres aux solutions techniques adoptées pour le dispositif considéré*
- *DANGERS spécifiques aux caractéristiques particulières du dispositif considéré.*

Ces DANGERS et RISQUES de nature clinique constituent des paramètres importants pour guider la recherche des données cliniques. Ces données trouvent leur origine soit dans la littérature scientifique, soit dans les résultats d'INVESTIGATIONS CLINIQUES particulières effectuées à cet effet.

H. Données originaires de la littérature scientifique

Ces données doivent être disponibles pour le LNE/G-MED. Il est souhaité voir figurer dans le dossier présenté toutes les références utilisées ainsi que les résumés publiés des articles correspondants. Il est également recommandé de fournir la copie des articles principaux sur lesquels les conclusions du fabricant se fondent, les autres articles pouvant être mis à disposition du LNE/G-MED sur demande.

L'expression doit être prise dans son sens large, car ces données peuvent également être issues d'un usage antérieur très largement reconnu, de l'expérience propre au fabricant ou d'investigations cliniques organisées pour étudier un aspect non spécifique au dispositif concerné.

Il est recommandé d'indiquer, dans la mesure du possible, la méthode utilisée pour la recherche et la sélection des données de la littérature.

Note : Les autres données pré-cliniques (issues d'essais cliniques de biocompatibilité...) figurent dans d'autres parties de la documentation technique fournie par le fabricant.

I. Données originaires d'INVESTIGATIONS CLINIQUES particulières

- I.1 Indiquer si des *INVESTIGATIONS CLINIQUES* ont été nécessaires et justifier la décision correspondante

Lorsque les données cliniques ou pré-cliniques issues de la littérature scientifique sont insuffisantes pour établir l'EVIDENCE CLINIQUE pour le dispositif concerné, le fabricant peut être amené à effectuer des INVESTIGATIONS (essais) CLINIQUES particulières pour obtenir les données complémentaires qu'il juge nécessaires. Il est demandé au fabricant de justifier la décision qu'il a prise d'effectuer ou non de telles INVESTIGATIONS CLINIQUES.

- I.2 Organisation des *INVESTIGATIONS CLINIQUES*

I.2.1 Conformité aux normes harmonisées européennes

Le respect de la norme harmonisée européenne EN 14155 n'est pas obligatoire, mais donne présomption de conformité aux exigences correspondantes des directives. Il est demandé, à titre d'information d'indiquer ici si le respect desdites normes a été recherché.

Il est rappelé par ailleurs que des dispositions légales ou réglementaires peuvent exister dans les pays où ces investigations sont effectuées. Ces

dispositions visent la protection des sujets humains qui se prêtent à ces investigations.

I.2.2 *PLANS D'INVESTIGATIONS CLINIQUES* (protocoles)

Il est demandé de joindre le (les) PLAN(S) D' INVESTIGATIONS CLINIQUES.

Note : Le caractère probant des données cliniques présentées dépend largement de la rigueur scientifique avec laquelle les PLANS D'INVESTIGATIONS CLINIQUES sont élaborés et appliqués.

I.3 Résultats des *INVESTIGATIONS CLINIQUES* – rapport critique du fabricant

D'une façon générale, les résultats bruts ne sont pas demandés ; il n'est toutefois pas exclus que le LNE/G-MED en demande la communication en tout ou partie si cela s'avère nécessaire pour éclairer un point particulier.

Il est par contre demandé de joindre un rapport daté et signé par l'investigateur principal qui présente les résultats des investigations ainsi que leur analyse critique qu'en a effectué – ou fait effectuer - le fabricant.

Ce rapport doit faire ressortir si des déviations ou des amendements au PLAN d'INVESTIGATION CLINIQUE sont intervenus ainsi que les implications de ces déviations ou amendements pour l'interprétation des résultats.

Il doit faire ressortir si les objectifs de l'investigation sont considérés comme atteints ainsi que les conclusions justifiées qu'en tire le fabricant.

J. Synthèse des données et évaluation finale

La combinaison des données issues de la revue de la littérature et des résultats des investigations cliniques effectuées constitue la matière de base de l'évaluation finale.

Un rapport de synthèse doit être présenté par le fabricant.

Ce rapport doit faire apparaître clairement les conclusions tirées par le fabricant en matière d'EVIDENCE CLINIQUE et, notamment, indiquer si :

- le dispositif atteint les PERFORMANCES CLINIQUES revendiquées,

- les bénéfices attendus pour le patient justifient les RISQUES liés à l'utilisation du dispositif dans les conditions d'utilisation prévues par le fabricant, en tenant compte de l'« état de la technique généralement reconnue ».

Le rapport de synthèse doit justifier les conclusions.

Le LNE/G-MED peut consulter un expert médical (ou plusieurs), praticien dans la spécialité médicale concernée, qu'il considère comme qualifié.

Cet expert médical intervient en tant qu'expert-rapporteur. Sa qualification est reconnue et entretenue par le LNE/G-MED par l'application de certains critères ; pour la définition et le suivi de ces critères, le LNE/G-MED s'appuie sur son "Comité Scientifique et Médical".

L'expert-rapporteur est tenu d'appliquer strictement les règles classiques de confidentialité en vue de protéger la propriété intellectuelle et la propriété industrielle du fabricant.

Il est également tenu, pour préserver l'indépendance et l'impartialité nécessaires, de déclarer une éventuelle communauté d'intérêt avec le fabricant du dispositif concerné.

Il est choisi et désigné par le LNE/G-MED qui peut le dessaisir à chaque instant du dossier qu'il lui a confié.

3.6.2.2. Démarches pratiques

Dans la pratique, les cas suivants peuvent se présenter :

3.6.2.2.1. La notion de "données cliniques" et donc d'évaluation clinique, est sans objet :

C'est notamment le cas où le dispositif n'a pas, à proprement parler, de performances cliniques, car il n'existe aucune interaction avec le patient.

Les caractéristiques techniques du dispositif suffisent pour établir sa conformité ou sa non conformité aux exigences essentielles.

Exemples : accessoires qui n'ont aucun effet direct sur le patient (stérilisateurs utilisés à l'hôpital, négatoscopes...).

3.6.2.2.2. L'évidence clinique est acquise d'emblée :

Dans ce cas, les données cliniques présentées par le fabricant peuvent être simplement constituées par une déclaration de celui-ci et par une simple référence à l'usage antérieur.

Le cas échéant, cette déclaration est assortie de l'indication des actions correctives effectuées au cours de la vie passée du dispositif ou de dispositifs analogues.

3.6.2.2.3. Le fabricant fournit des données suffisantes issues de la littérature scientifique

Dans la mesure où ces données suffisent à acquérir l'EVIDENCE CLINIQUE, des résultats d'investigations cliniques spécifiques ne sont pas nécessaires.

3.6.2.2.4. Les données consistent en une revue clinique effectuée a posteriori.

3.6.2.2.5. Les données issues de la littérature ne sont pas disponibles ou sont insuffisantes :

§ Dans ce cas, des résultats d'investigations cliniques sont nécessaires.

Celles-ci doivent être –ou avoir été– organisées et réalisées de façon à fournir l'ensemble des résultats ou le complément des résultats nécessaires à l'expert évaluateur, ou "rapporteur clinique", pour acquérir l'EVIDENCE CLINIQUE.

§ **Le fabricant doit alors faire face à trois nécessités :**

- tout d'abord, il doit assurer, dans le (ou les) pays où se dérouleront les investigations, le respect des textes législatifs et réglementaires relatifs aux investigations cliniques par le promoteur et les investigateurs,
- ensuite, il doit déterminer la nature et la teneur des données pré-cliniques lorsque celles-ci sont nécessaires (établissement de la sécurité technique, établissement de la bio-compatibilité, études in-vitro, études sur animaux,...),
- enfin, il doit élaborer un plan d'investigation clinique, suffisamment pertinent et probant pour acquérir une certitude a priori raisonnable que les résultats qui seront issus des investigations suffiront à l'évaluateur.

La norme EN ISO 14155 partie 2 est destinée à fournir une méthodologie pour l'élaboration d'un plan d'investigation clinique sur de bonnes bases scientifiques et éthiques.

3.6.2.2.5.1. Respect des textes relatifs à la préparation et à la conduite d'investigations cliniques

§ **En matière de préparation, l'organisation des textes est rappelée ci après :**

Au plan européen, les directives prévoient des dispositions à appliquer pour être autorisé à entreprendre des investigations cliniques destinées à s'assurer de la conformité des dispositifs aux exigences essentielles (article 15 de la directive 93/42/CEE et article 10 de la directive 90/385/CEE modifiée),

Le respect de ces dispositions, telles que transposées dans le (ou les) pays où les investigations sont prévues, met en relation le promoteur des investigations avec l'Autorité Compétente de ce (ou ces) pays.

En outre la directive 2001 / 20 / CE qui fixe les conditions d'encadrement des essais cliniques chez l'homme est applicable aux dispositifs médicaux ;

Au plan français, le décret d'application de la loi n° 94/43 du 18 Janvier 1994 transposant les directives européennes, reprend les dispositions des directives dispositifs médicaux au sujet des essais cliniques .

De plus, en France, la loi Huriet et Sérusclat révisée (Code de Santé Public) et décrets correspondants contiennent les dispositions plus générales à respecter chaque fois que des personnes se prêtent à une recherche bio-médicale. Ces dispositions visent la protection de ces personnes et s'appliquent quels que soient les buts fixés à la recherche (accroissement des connaissances biologiques, étude d'un procédé, d'un médicament ou d'un dispositif, que ce soit ou non en vue d'une mise sur le marché).

Pour la France, c'est l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) qui est l'Autorité Compétente, (c'est à dire l'autorité administrative responsable de la bonne application des dispositions des directives concernées).

Les déclarations et informations nécessaires au titre du décret d'application de la loi du 18 janvier 1994 (dispositions correspondant à l'article 15 de la directive 93/42/CEE) ainsi que celles qui sont nécessaires au titre de la loi Huriet et Sérusclat, sont à fournir à l'Autorité Compétente.

Le LNE/G-MED n'a pas vocation à intervenir dans cette relation.

§ **En matière de conduite des investigations cliniques,**

les directives prévoient aussi des conditions à remplir pour assurer la protection des sujets qui s'y prêtent, et également pour garantir la qualité scientifique des résultats car ceux-ci constitueront les données cliniques utilisées pour l'évaluation (annexe X de la directive 93/42/CEE et annexe VIII de la directive 90/385/CEE).

Ces conditions doivent être satisfaites, quel que soit le pays dans lequel se sont déroulées les investigations concernées.

Lorsque ces conditions ne sont pas remplies, les résultats de ces investigations peuvent être déclarés non recevables par les Organismes Notifiés.

Le respect de la norme européenne EN 540 intitulée "Investigations cliniques des dispositifs médicaux sur les sujets humains" ou EN ISO 14155 partie 1, lors de la conduite des investigations, entraîne la présomption de conformité aux conditions citées plus haut, donc aux annexes correspondantes des directives.

3.6.2.2.5.2. Données pré-cliniques et contenu du plan d'investigations cliniques

La norme EN 14155 partie 1, contient certaines prescriptions minimales relatives à ces questions.

Cependant, la teneur et **l'origine** des données pré-cliniques (lorsque celles-ci sont nécessaires), ainsi que la teneur du plan d'investigations cliniques en termes d'objectifs assignés, de moyens et de méthodes d'investigation ne relèvent que du cas particulier traité.

3.6.2.3. Examen des données cliniques

L'examen des données cliniques en vue d'évaluation constitue, pour le LNE/G-MED, la partie principale des activités concourant à l'évaluation clinique.

Il est effectué, lorsqu'il est nécessaire, dans le but d'acquérir "l'évidence clinique" définie au paragraphe **3.6.2.1.**

Il se situe dans le cadre des modules correspondants à "l'examen de la conception" (annexe II, point 4 de la directive 93/42/CEE) ou à "l'examen CE de type" (annexe III des directives 93/42/CEE et 90/385/CEE).

Il est réalisé par le LNE/G-MED et sous sa responsabilité.

3.6.3. Cas des dispositifs mis sur le marché à l'état stérile

Les dispositions suivantes sont spécifiques à la directive 93/42/CEE.

Quelle que soit la classe à laquelle appartient le dispositif considéré, et quel que soit le mode de preuve choisi par le fabricant, la directive 93/42/CEE stipule que celui-ci doit faire approuver les aspects du système d'assurance de la qualité qui sont destinés à l'obtention de l'état stérile et à son

Les exigences et les modalités de cette approbation sont, pour les seuls aspects définis dans le paragraphe précédent, strictement identiques aux exigences et aux modalités décrites dans les paragraphes 3 et 4 –respectivement intitulés "système de qualité" et "surveillance", de l'annexe V de la directive (Assurance de la qualité de la production).

En pratique, deux éventualités peuvent donc se présenter :

3.6.3.1. Première éventualité :

Le fabricant a choisi un mode de preuve qui englobe l'approbation de son système d'assurance de la qualité de la production (par l'annexe II ou V) : les aspects liés à la stérilité se trouvent alors déjà couverts au titre du procédé général de la production (cf. chapitre "procédés spéciaux"), dans la mesure où cette approbation a pris en compte tous les aspects de la validation des procédés de stérilisation utilisés.

3.6.3.2. Deuxième éventualité :

Le fabricant a choisi un mode de preuve qui ne comprend pas l'approbation de son système d'assurance de la qualité de la production (par l'annexe IV, VI ou VII de la directive 93/42/CEE) : les aspects liés à la stérilité doivent alors faire l'objet de la démarche complémentaire nécessaire pour satisfaire aux exigences décrites dans le premier paragraphe.

Dans tous les cas, le LNE/G-MED dispose de l'ensemble des compétences et de l'expérience nécessaires pour cette approbation.

§ Normes européennes relatives à la stérilité :

Elles figurent dans la liste mentionnée en annexe A du présent guide.

3.6.4. Etablissement de la bio-compatibilité

La directive 93/42/CEE prévoit, dans les Exigences Essentielles (Annexe I paragraphe 7.1), que « ...Une attention particulière doit être apportée :

- au choix des matériaux utilisés notamment en ce qui concerne les aspects de la toxicité...
- à la compatibilité réciproque entre les matériaux utilisés, les tissus et les cellules biologiques, ainsi que les liquides corporels, en tenant compte de la destination du dispositif ».

La teneur et l'origine des données nécessaires pour établir la conformité à cette exigence essentielle, lorsque celle-ci est d'application, ne peuvent être déterminées qu'en fonction du dispositif particulier traité.

C'est pourquoi, il ne peut être qu'avantageux pour le fabricant de consulter le LNE/G-MED sur ce point, le plus tôt possible dans la procédure, chaque fois qu'un problème de bio-compatibilité est susceptible de se poser.

Le LNE/G-MED dispose en effet de compétences internes en matière de bio-compatibilité.

En outre, il peut faire appel à des compétences externes, appartenant à des laboratoires spécialisés dans ce domaine et avec lesquels il a passé des accords.

§ Normes européennes relatives à la bio-compatibilité

Elles figurent dans la liste donnée en annexe A du présent guide.

3.6.5. *Etablissement de la sécurité microbiologique*

Le paragraphe 8 des exigences essentielles, intitulé "Infection et contamination microbienne" dans la directive 93/42/CEE, est destiné également à couvrir les risques liés aux virus et aux autres agents transmissibles non conventionnels lorsque la prise en compte de ces risques est pertinente.

C'est pourquoi, au-delà des aspects liés à la stérilisation classique, l'inactivation virale peut, dans certains cas, être à établir.

Ces cas correspondent principalement aux dispositifs pour lesquels la fabrication fait appel à l'utilisation de tissus, cellules ou autres produits d'origine animale (ou, le cas échéant, issus des biotechnologies).

Là encore, la nature et l'origine des données nécessaires pour établir la conformité ne peuvent être déterminées qu'en fonction du dispositif particulier traité, et **la consultation du LNE/G-MED sur ce point ne peut qu'être avantageuse pour le fabricant.**

Pour ce qui concerne l'examen des données fournies par le fabricant et leur évaluation, **le LNE/G-MED dispose de compétences et de capacités d'expertise spécialisées externes auxquelles il peut faire appel.**

§ Normes européennes pertinentes et autres textes applicables

Pour les dispositifs médicaux fabriqués à partir de dérivés non viables de tissus d'origine animale, la situation est complexe et évolutive, du fait principalement de l'émergence du risque de transmission à l'homme de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeld-Jacob à partir de tissus bovins, caprins ou ovins atteints d'encéphalopathie spongiforme transmissible.

Les normes européennes EN 12442-1, EN 12442-2 et EN 12442-3 sont utiles à cet égard. Elles seront prochainement remplacées après révision par l'EN 22 442.

Le site internet de la Commission Européenne (Travaux des Comités Scientifiques) publie la « décision de la Commission Européenne relative aux dispositifs médicaux et aux encéphalopathies spongiformes transmissibles.

De même, les mesures nationales en matière de sécurité microbiologique des dispositifs médicaux doivent également être prises en compte dans le respect des exigences essentielles.

3.6.6. *Cas des dispositifs comportant une fonction de mesurage*

La directive 93/42/CEE, dans ses exigences essentielles (annexe I, paragraphe 10), assigne des objectifs particuliers aux fonctions de mesurage intégrées aux dispositifs, en matière d'exactitude, d'échelles de mesure et d'unités utilisées.

§ **L'établissement de la conformité à cette exigence se fait :**

- pour les dispositifs de classe III, au moment de "l'examen de la conception" du produit (annexe II, paragraphe 4) ou au moment de "l'examen de type" (annexe III). L'approbation du système qualité y participe également,
- pour les dispositifs de la classe IIb, au moment de l'examen de type ou/et à travers l'approbation du système qualité,
- pour les dispositifs de la classe IIa, à travers l'annexe IV (vérification CE) ou l'annexe II (système complet d'assurance de la qualité) ou l'annexe V (assurance de la qualité de la production) ou l'annexe VI (assurance de la qualité des produits),
- **pour les dispositifs de la classe I, obligation est faite, comme pour les dispositifs mis sur le marché à l'état stérile, de faire appel à un Organisme Notifié. Le rôle de celui-ci consiste alors à appliquer l'annexe IV, l'annexe V ou l'annexe VI ; l'application de ces annexes est alors limitée aux seuls aspects de la fabrication liés à la conformité des produits aux exigences métrologiques.**

3.6.7. Cas des dispositifs incorporant des médicaments

Une exigence essentielle de la directive 93/42/CEE prévoit (annexe I, point 7.4) que :

« lorsqu'un dispositif incorpore, comme partie intégrante, une substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament au sens de l'article 1^{er} de la directive 65/65/CEE et qui peut agir sur le corps humain par une action accessoire à celle du dispositif, la sécurité, la qualité et l'utilité de cette substance doivent être vérifiées, en tenant compte de la destination du dispositif, par analogie avec les méthodes appropriées contenues dans la directive 75/318/CEE. »

Dans ce cas, l'Organisme Notifié doit consulter, pour ce qui est des aspects visés ci-dessus, "l'un des Organismes compétents désignés par les Etats Membres conformément à la directive 65/65/CEE amendée par la directive 2001 / 83 / CE, avant de prendre une décision ". En France, cet Organisme est l'AFSSAPS.

La vérification de "l'utilité" est ici reliée aux raisons pour lesquelles la substance médicamenteuse est utilisée en vue de permettre au (ou d'aider le) dispositif d'atteindre les performances qui lui sont assignées par le fabricant du dispositif.

La vérification de la "sécurité" consiste à s'assurer que les risques potentiels inhérents à l'emploi de la substance sont justifiés compte tenu de la "destination" du dispositif.

L'Organisme Notifié garde la responsabilité de sa décision finale relative au dispositif concerné. Il peut choisir l'Organisme compétent défini plus haut, parmi tous ceux qui sont désignés par les Etats Membres de l'EEE.

§ Conformément au contenu du projet de guide de la Commission relatif à ce sujet particulier, (MEDDEV 2.1/3 rev 2), le LNE/G-MED procède selon les étapes suivantes :

- Vérification de la présence, dans les données fournies par le fabricant, de données relatives à cette vérification, ainsi que les données relatives aux informations à fournir par le fabricant du dispositif à l'utilisateur (lorsque cette vérification est pertinente),
- Choix de l'Organisme Notifié compétent à consulter ; ce choix tient compte de plusieurs facteurs, qui comprennent les facteurs géographiques, les souhaits du fabricant, l'identité de l'Organisme qui a, le cas échéant, délivré les autorisations de mise sur le marché de la substance médicamenteuse,...
- Consultation de l'Organisme compétent en suivant les phases relatives :
 - aux aspects contractuels (délais, frais, confidentialité...),
 - fourniture des données nécessaires, avec, le cas échéant, demande justifiée de données complémentaires,
 - évaluation des données par l'Organisme compétent,
- Examen de l'avis de l'Organisme compétent,
- Décision du LNE/G-MED compte tenu de l'avis émis par l'Organisme compétent, cette décision peut, le cas échéant, consister à mentionner les obstacles techniques ou les non-conformités à lever pour rendre possible l'émission d'un certificat.
- Information, par le LNE/G-MED, de l'Organisme compétent consulté, en ce qui concerne la décision prise par le LNE/G-MED. Dans le cas où cette décision diffère de l'avis donné par l'Organisme, le LNE/G-MED fournit des justifications à celui-ci et au demandeur.

La composition du dossier doit permettre d'évaluer les points mentionnés au paragraphe B3 du MEDDEV 2.1/3 rev 2

3.6.8. Cas des dispositifs antérieurement considérés (ou assimilés) à des médicaments pour leur mise sur le marché

Certains dispositifs du ressort de la directive 93/42/CEE étaient, avant la mise en application de celle-ci, traités comme des médicaments pour leur mise sur le marché dans certains Etats Membres.

La situation sur ce point varie d'un Etat Membre à l'autre ; cependant, au sein de l'Espace Economique Européen, elle sera, à terme unifiée du fait de l'application obligatoire de la directive 93/42/CEE en juin 1998.

Pour le marquage CE de ces produits, en tant que dispositifs médicaux, le LNE/G-MED tient compte des acquis techniques et cliniques antérieurs à la mise en application de la directive 93/42/CEE, ainsi que des autorisations obtenues.

3.7. Déroulement de la procédure auprès du LNE/G-MED

§ Au LNE/G-MED, à qui s'adresser ?

LNE/G-MED

1, rue Gaston Boissier 75724 PARIS Cedex 15 – France
Tél. : + 33 1 40 43 37 00 – Télécopie : + 33 1 40 43 37 37
e-mail : info@gmed.fr

Site internet : <http://www.gmed.fr>

§ Lors du premier contact

Le LNE/G-MED remet au fabricant un formulaire "questionnaire d'information".

Celui-ci comprend une partie relative aux systèmes d'assurance de la qualité et une partie relative à l'examen CE de type. Seules, les dispositions applicables à la demande de prestation du fabricant sont à renseigner.

Celui-ci permet d'établir un devis et d'évaluer les délais nécessaires.

Le LNE/G-MED et le fabricant vérifient d'abord, ensemble, que les dispositifs concernés sont du ressort des directives relatives aux dispositifs médicaux. Ils s'assurent également des classes auxquelles appartiennent ceux-ci.

Dans les cas où l'approbation d'un système d'assurance de la qualité est choisie, le premier contact permet aussi de faire le bilan des acquis (certificats déjà obtenus ou en cours, audits effectués...).

Le LNE/G-MED prend en compte ces acquis lorsque ceux-ci ont été obtenus auprès d'autres Organismes, notamment ceux qu'il a reconnus ou qui ont été officiellement Notifiés dans l'un quelconque des Etats Membres de l'EEE.

Dans le cas où l'évaluation de la conformité passe par "l'examen CE de type", deux grandes situations sont possibles :

- **les dispositifs concernés n'ont fait l'objet, auparavant, d'aucune procédure d'évaluation dans un autre cadre.**

L'ingénieur chargé du dossier tiendra alors compte de l'antériorité des dispositifs, des performances assignées par le fabricant, des normes appliquées en totalité ou en partie – notamment des normes harmonisées européennes -, des risques associés à l'utilisation des dispositifs, ainsi que des essais réalisés par le fabricant ou par une tierce partie pour le compte du fabricant.

- **les dispositifs concernés ont fait auparavant l'objet de certaines procédures réglementaires d'évaluation dans un autre cadre.**

Au vu des rapports d'essais ou d'audits obtenus en résultat de ces procédures, l'ingénieur du LNE/G-MED chargé du dossier déterminera les compléments d'évaluation à effectuer de façon à couvrir l'ensemble des exigences essentielles pertinentes de la directive qui s'applique.

§ **A la réception du formulaire "questionnaire d'information"** dûment renseigné, le LNE/G-MED établit un devis pour sa prestation.

Le LNE/G-MED propose aussi des délais de prise en charge et de réalisation.

§ **Dès l'acceptation du devis par le demandeur,** le LNE/G-MED transmet au fabricant les propositions de contrats rédigées sur la base des règles de certification du LNE/G-MED.

§ La phase d'évaluation

Selon la nature du dispositif concerné et selon le mode de preuve choisi par le fabricant, l'évaluation revêt différentes formes.

Cependant, elle consiste toujours, pour le LNE/G-MED, à accomplir des audits, essais et examens de documentation, tels que définis par les directives et en vue de délivrer les certificats requis par la procédure pour le marquage CE.

Durant la phase d'évaluation, des non-conformités peuvent être détectées :

- lors de l'examen du dossier technique ("examen de la conception", , "examen de type", ...) ou lors de la réalisation d'essais. Le rapport d'évaluation mentionne les non-conformités et l'ingénieur chargé du dossier prend alors contact avec le demandeur pour l'informer et lui permettre de prendre les dispositions nécessaires pour lever ces non-conformités,
- lors de l'évaluation des systèmes de qualité. Le rapport d'audit mentionne les non-conformités détectées. Le fabricant détermine la façon dont les non-conformités détectées seront levées et, en accord avec les auditeurs, la façon dont elles seront reconnues levées (examen complémentaire, audit complémentaire,...).

Dans tous les cas, le LNE/G-MED s'attache à maintenir une relation suivie avec le fabricant afin que ce dernier puisse apporter les meilleures solutions dans les meilleurs délais.

§ La délivrance des certificats

Lorsque la conformité aux annexes de la directive que le demandeur a choisies comme modes de preuve est reconnue acquise, le LNE/G-MED établit les certificats correspondants et les adresse au demandeur.

Ces certificats sont en version bilingue (Français / Anglais).

Muni des certificats nécessaires délivrés par le LNE/G-MED, le fabricant pourra établir ses déclarations de conformité et apposer le marquage CE sur les dispositifs qu'il veut mettre sur le marché.

§ Langue de travail entre le fabricant et le LNE/G-MED

Cette langue peut être le Français ou l'Anglais.

Pour une langue différente, il est nécessaire de consulter préalablement le LNE/G-MED.

4. Le marquage CE

Les dispositifs, autres que ceux sur mesure, que ceux destinés à des investigations cliniques, ou que les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* destinés à l'évaluation des performances qui sont réputés satisfaire aux exigences essentielles qui les concernent, doivent porter le marquage CE de conformité lors de leur mise sur le marché.

Le marquage CE doit être apposé de façon visible, lisible et indélébile sur le dispositif ou sur l'emballage assurant la stérilité, lorsque cela est possible et approprié, ainsi que dans les instructions d'utilisation.

Le cas échéant, le marquage CE doit également apparaître sur l'emballage commercial.

Le marquage CE doit être accompagné du numéro d'identification de l'Organisme Notifié responsable de la mise en œuvre des procédures visées aux annexes II, IV, V et VI de la directive 93/42/CEE ou des procédures visées aux annexes II, IV et V de la directive 90/385/CEE ou des procédures visées aux annexes III, IV, V, VI et VII de la directive 98/79/CE.

Pour les dispositifs de classe I qui ne sont pas mis sur le marché à l'état stérile et qui n'ont pas de fonction de mesurage, aucun numéro d'identification d'Organisme Notifié n'est requis.

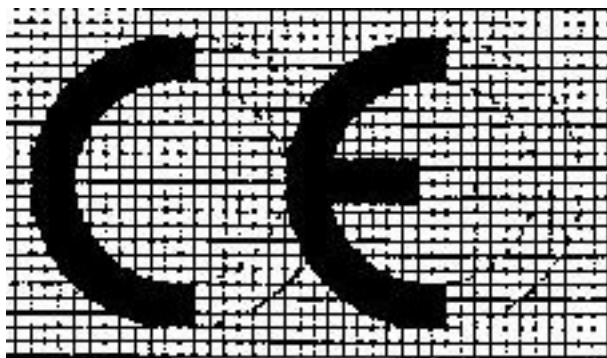
Le numéro d'identification du LNE/G-MED est 0459.

C'est le fabricant qui appose et est responsable de l'apposition du marquage CE. Il doit, pour cela être en détention des certificats nécessaires délivrés par le (ou les) Organismes Notifiés auxquels il s'est adressé, lorsque l'établissement de la conformité l'amène à faire appel à un Organisme Notifié.

Lorsqu'il n'est pas nécessaire de faire appel à un Organisme Notifié, - en cas de la déclaration CE de conformité décrite à l'annexe VII de la directive 93/42/CEE - , il doit se conformer aux dispositions de cette dernière annexe en matière d'établissement de la déclaration de conformité et de constitution de la documentation technique nécessaire.

š' **Le graphisme du marquage CE est détaillé dans l'annexe XII de la directive 93/42/CEE et dans l'annexe X de la directive 98/79/CE.**

« Le marquage CE de conformité se compose des initiales «CE» ayant la forme suivante:



- Si le marquage est réduit ou agrandi, les proportions figurées dans le dessin gradué ci-dessus sont à respecter.
- Les différents éléments du marquage CE doivent avoir sensiblement la même dimension verticale, qui ne peut être inférieure à 5 mm.
Cette dimension minimale n'est pas obligatoire pour les dispositifs de petites dimensions. »

Il est par ailleurs interdit d'apposer des marques ou des inscriptions pouvant induire des tiers en erreur quant à la signification ou au graphisme du marquage CE.

D'autres marques peuvent être apposées sur le dispositif, sur l'emballage ou sur la notice d'instructions l'accompagnant, à conditions qu'elles ne réduisent pas la visibilité et la lisibilité du marquage CE.

Le fait pour un fabricant d'apposer indûment un marquage CE pour mettre un produit sur le marché, est évidemment interdit et expose ce fabricant à des sanction dont l'importance et les modalités dépendent de chacun des Etats Membres sur le territoire duquel la mise sur le marché a été faite.

5. *Maintien des conditions marquage CE*

Le présent chapitre fait état des dispositions prises, ainsi que des obligations faites au fabricant, en vue du maintien, dans le temps, des conditions du marquage CE pour des dispositifs déterminés.

Chaque dispositif mis sur le marché européen doit être conforme aux exigences essentielles.

Cela signifie que deux objectifs doivent être atteints :

Objectif 1 : Maîtrise des modifications du modèle.
Lorsqu'un modèle fait l'objet d'une modification de sa conception, ou d'une modification de sa fabrication, la modification ne doit pas avoir pour conséquence une perte de la conformité aux exigences essentielles.

Objectif 2 : Identité de chaque exemplaire au modèle.
Chaque exemplaire d'un modèle dont la conception a été approuvée par un Organisme Notifié en appliquant l'un des modes de preuve prévus dans les directives, ou, le cas échéant, dont la conception a été déclarée conforme par le fabricant lui-même, doit être fabriqué de façon à rester identique au modèle.

A cette fin, les modes de preuve contiennent des dispositions qui visent à s'assurer du maintien permanent de cette conformité.

5.1. *Système complet d'assurance de la qualité*

5.1.1. *Dans le cas où l'examen de la conception du produit a été réalisé*

« Les modifications de la conception approuvée doivent recevoir une approbation complémentaire de l'Organisme Notifié qui a délivré le certificat d'examen CE de la conception, lorsque ces modifications peuvent remettre en cause la conformité aux exigences essentielles de la présente directive ou aux conditions prescrites pour l'utilisation du produit.

Le demandeur informe l'Organisme Notifié qui a délivré le certificat d'examen CE de la conception de toute modification apportée à la conception approuvée.

L'approbation complémentaire prend la forme d'un addendum au certificat CE d'examen de la conception. »

(Directive 93/42/CEE annexe II, point 4.4)

De plus, pour ce qui concerne les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro inscrits dans l'annexe II, liste A, le fabricant doit informer « immédiatement l'Organisme Notifié s'il a obtenu des informations sur des modifications de l'agent pathogène et du marqueur d'infection à examiner, notamment en raison de la complexité et de la variabilité biologique. Le fabricant fait savoir à cet égard à l'Organisme Notifié si cette modification est susceptible d'avoir des incidences sur les performances du dispositif concerné. » (Directive 98/79/CE annexe IV, point 4.5)

Le fabricant est responsable de la déclaration des modifications de la conception à l'Organisme Notifié, lorsque ces modifications correspondent aux conditions indiquées plus haut.

L'importance des modifications qui entraînent une obligation de déclaration est donc sujette à appréciation.

On peut cependant dire que si l'une ou l'autre des situations suivantes se trouvent réalisées, il y a lieu de faire une déclaration :

- modification de la "destination" (indication ou usage prévu par le fabricant),
- modification de la conception influant sur les résultats de l'analyse des risques ou sur les données cliniques,
- modifications de la conception influant sur les performances annoncées,
- modification substantielles des instructions d'utilisation.

Il va de soi que le LNE/G-MED, dans le cas d'une déclaration de modification de la conception pour un dispositif qui a fait l'objet d'un examen de la conception, n'effectue que l'examen des conséquences de la modification en terme d'exigences essentielles, et ce, dans la mesure où un tel examen est pertinent.

Par ailleurs, le certificat délivré par l'Organisme Notifié pour une conception donnée a une validité limitée à une période maximale de cinq ans (article 11, point 11 de la directive 93/42/CEE et article 9 point 10 de la directive 98/79/CE).

Ce certificat peut être reconduit sur demande introduite au moment convenu dans le contrat signé entre les deux parties.

AVERTISSEMENT : dans le cas traité ici, les dispositions ci-dessus s'ajoutent évidemment aux dispositions du paragraphe 5.1.2. suivant, car un examen de la conception est toujours associé à une approbation du système complet d'assurance de la qualité, approbation qui doit nécessairement être faite par le même Organisme Notifié.

5.1.2. Dans le cas général

« Le fabricant informe l'Organisme Notifié qui a approuvé le système de qualité de tout projet de modification importante de ce système ou de la gamme des produits couverts.

L'Organisme Notifié évalue les modifications proposées et vérifie si le système de qualité ainsi modifié répond encore aux exigences visées au point 3.2.

Il notifie sa décision au fabricant. Cette décision contient les conclusions de l'inspection et une évaluation motivée. »

Par ailleurs, pour vérifier que le fabricant applique en permanence son système qualité approuvé à tous les produits mis sur le marché qui sont censés être issus de ce système, les directives stipulent :

« Le but de la surveillance est d'assurer que le fabricant remplit correctement les obligations qui découlent du système de qualité approuvé.

Le fabricant autorise l'Organisme Notifié à effectuer toutes les inspections nécessaires et lui fournit toutes les informations pertinentes, en particulier :...

L'Organisme Notifié procède périodiquement aux inspections et aux évaluations appropriées afin de s'assurer que le fabricant applique le système de qualité approuvé et fournit un rapport d'évaluation au fabricant.

En outre, l'Organisme Notifié peut faire des visites inopinées au fabricant.

Lors de ces visites, il peut, s'il l'estime nécessaire, effectuer ou faire effectuer des essais pour vérifier le bon fonctionnement du système de qualité.

Il fournit au fabricant un rapport d'inspection et, si un essai a été effectué, un rapport d'essai. »

Il est à noter que les directives ne précisent aucune fréquence pour les inspections périodiques par l'Organisme Notifié. **Ce dernier étant responsable des conditions de délivrance de ses certificats**, il lui appartient de fonder sa **conviction intime** sur les conditions d'inspection qui lui paraissent les plus appropriées, sans imposer au fabricant des charges ou des contraintes abusives.

Le LNE/G-MED, pour sa part, estime à une inspection par an la fréquence appropriée, en pouvant faire varier celle-ci, en plus ou en moins, en fonction des éléments qui fondent sa conviction et qui sont propres à chaque fabricant.

De même, les visites inopinées ne lui semblent justifiées que par des craintes particulières qui peuvent être les siennes, compte tenu de l'ensemble du contexte¹.

¹ Ce contexte s'étend aux demandes qui peuvent lui être faites par une Autorité Compétente d'un Etat Membre, dans le cadre de l'exercice de la "clause de sauvegarde", de la vigilance ou de la surveillance du marché.

Le contenu de l'inspection, ou de la visite inopinée, effectuée par le LNE/G-MED, est limité à ce qui peut être considéré comme nécessaire et suffisant, compte tenu du but de l'inspection ou de la visite et de son contexte.

Le certificat de système qualité délivré est valable 3 ans. Il peut être reconduit sur demande introduite au moment convenu dans le contrat signé entre les deux parties.

5.2. Assurance de la qualité de la production

Le contenu du paragraphe 5.1.2. précédent, s'applique ici, en limitant sa portée à la nature du système qualité tel qu'approuvé initialement (c'est-à-dire sans prendre en compte la maîtrise de la conception).

5.3. Assurance de la qualité des produits

Le contenu du paragraphe 5.1.2. s'applique ici sans changement, en limitant sa portée à la nature du système qualité tel qu'approuvé initialement.

5.4. Examen CE de type

« Le demandeur informe l'Organisme Notifié qui a délivré le certificat d'examen CE de type de toute modification importante apportée au produit approuvé.

Les modifications du produit approuvé doivent recevoir une approbation complémentaire de l'Organisme Notifié qui a délivré le certificat d'examen CE de type, lorsque ces modifications peuvent remettre en cause la conformité aux exigences essentielles ou aux conditions prescrites pour l'utilisation du produit. Cette approbation prend, le cas échéant, la forme d'un addendum au certificat initial d'examen CE de type. »

Comme dans le cas de l'examen CE de la conception, le demandeur, qui peut être ici le mandataire du fabricant, a la responsabilité de la déclaration.

L'importance d'une modification du produit qui justifie cette déclaration n'est pas indiquée de façon précise dans les directives, mais en cette matière, les considérations du paragraphe 5.1.1. du présent guide peuvent s'appliquer.

L'action du LNE/G-MED se limite dans ce cas aux examens ou aux essais complémentaires strictement nécessaires pour s'assurer que les conséquences des modifications apportées n'entraînent pas la perte de la conformité aux exigences essentielles.

Par ailleurs, le certificat d'examen CE de type que délivre un Organisme Notifié a une validité limitée à un maximum de cinq ans.

Ce certificat est reconductible sur demande introduite au moment convenu dans le contrat signé entre le demandeur et l'Organisme Notifié.

De plus, pour les dispositifs de diagnostic in vitro inscrits dans l'annexe II, liste A ou liste B, l'obligation du fabricant d'informer l'Organisme Notifié sur des modifications de l'agent pathogène et du marqueur d'infection, s'applique, comme stipulé dans le paragraphe 5.1.1. du présent guide.

5.5. Vérification CE

Note : Cette procédure ne doit pas être confondue avec la "vérification des produits fabriqués" propre à certains dispositifs de diagnostic in vitro.

Dans ce mode de preuve, l'Organisme Notifié intervient soit pour chaque exemplaire mis sur le marché (vérification unitaire), soit sur chaque lot libéré (vérification statistique).

La question du maintien, dans le temps, des conditions du marquage CE ne se pose donc pas.

Cependant, dans le cas des dispositifs mis sur le marché à l'état stérile, les conditions du maintien des conditions du marquage CE décrites dans le paragraphe 5.2. du présent guide s'appliquent pour les aspects relatifs à l'obtention et au maintien de la stérilité.

5.6. Déclaration CE de conformité

Les obligations qui incombent ici au fabricant consistent en la tenue à jour de la documentation technique qu'il tient à la disposition des Autorités Nationales à des fins d'inspection pendant une durée dépassant d'au moins cinq ans la date de fabrication du dernier produit commercialisé.

Cependant, comme précédemment, dans le cas des dispositifs mis sur le marché à l'état stérile, les conditions de maintien des conditions du marquage CE décrites dans le paragraphe 5.2. du présent guide s'appliquent pour les aspects relatifs à l'obtention et à la stérilité.

5.7. Vérification de produits fabriqués

Dans le cas des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro énumérés à l'annexe II, liste A, le fabricant transmet à l'Organisme Notifié, immédiatement après la fin des contrôles et essais, les rapports correspondants relatifs aux essais effectués sur les dispositifs ou sur chaque lot de dispositifs fabriqués. En outre, le fabricant met à la disposition de l'Organisme Notifié les échantillons de dispositifs ou de lots de dispositifs fabriqués, selon des conditions et des modalités convenues au préalable.

Le fabricant peut mettre les dispositifs sur le marché, à moins que, dans un délai convenu qui ne peut cependant excéder 30 jours à compter de la réception des échantillons, l'Organisme Notifié ne lui communique toute autre décision, y compris, notamment, toute condition de validité des certificats délivrés.

ANNEXE A

**Liste des normes à statut de "norme européenne harmonisée",
la plus récente à la date de publication du présent guide**

Liste des normes à statut de « norme européenne harmonisée » pour la directive 90/385/CEE :

<http://europa.eu.int/comm/enterprise/newapproach/standardization/harmstds/reflist/implmedd.html>

Liste des normes à statut de « norme européenne harmonisée » pour la directive 93/42/CEE :

<http://europa.eu.int/comm/enterprise/newapproach/standardization/harmstds/reflist/meddevic.html>

Liste des normes à statut de « norme européenne harmonisée » pour la directive 98/79/CE :

<http://europa.eu.int/comm/enterprise/newapproach/standardization/harmstds/reflist/invimedd.html>

ANNEXE B

Liste des "recommandations des Organismes Notifiés" (NB-MED),
Concernant les directives 90/385/CEE, 93/42/CEE et 98/79/CE

Table of contents

Scope, field of application, explanation of terms

- Representative sample NB-MED/2.1/Rec1(3)
- Explanation of Terms NB-MED/2.1/Rec2(4)
- Accessories and other parts for Active Implantable
Medical devices NB-MED/2.1/Rec3(3)
- Medical Devices with a measuring function NB-MED/2.1/Rec4(5)
superseded by MedDev 2.1/5 (11.06.98)
- Placing on the market of fully refurbished medical devices NB-MED/2.1/Rec5(3)

!

Essential requirements

- EMC requirements NB-MED/2.2/Rec1(3)
- Treatment of computer used to program
implantable pulse generators NB-MED/2.2/Rec2(3)
- "Use-by" date for Medical devices NB-MED/2.2/Rec3(3)
- Software and Medical devices NB-MED/2.2/Rec4(3)

Conformity assessment procedures

General rules

- Content of mandatory certificates NB-MED/2.5.1/Rec4(3)
- Technical Documentation NB-MED/2.5.1/Rec5(3)
- Renewal of EC Design-Examination and Type-Examination Certificates NB-MED/2.5.1/Rec6(3)

Quality assurance

- Subcontracting - QS related NB-MED/2.5.2/Rec1(3)
- Reporting of design changes and changes of the quality system NB-MED/2.5.2/Rec2(3)
- Translation procedure NB-MED/2.5.2/Rec3(3)

Verification of manufactured products

- Homogeneous batches NB-MED/2.5.4/Rec1(3)
- Verification of Manufactured Products for the IVDD NB-MED/2.5.4/Rec2(3)

Conformity assessment for particular product groups

- Conformity assessment procedures of breast implants NB-MED/2.5.5/Rec1
(deleted) superseded by MedDev 2.5/6 (07/98)
- Combination of CE-marked and non-CE-marked medical devices and non-medical devices NB-MED/2.5.5/Rec2(3)
- Conformity Assessment of Annex II, IVD's designed and evaluated prior to adoption of Common Technical Specifications (CTS) NB-MED/2.5.5/Rec3(3)
- Assessment of the sensitivity of In Vitro Diagnostic Medical Devices - guidance on the application of the CTS NB-MED/2.5.5/Rec4(3)

Clinical investigations, clinical evaluation

- Guidance on clinicals NB-MED/2.7/Rec1(3)
- Evaluation of clinical data NB-MED/2.7/Rec3(3)

Market surveillance; vigilance

- Post-Marketing Surveillance (PMS) post market/production NB-MED/2.12/Rec1(3)

Transitional provisions

- CE Marking of pre-MDD Devices NB-MED/2.13/Rec1(4)
- CE Marking of established IVD Devices NB-MED/2.13/Rec2(3)

Other

- Voluntary certification at an intermediate stage of manufacture NB-MED/2.15/Rec1(3)