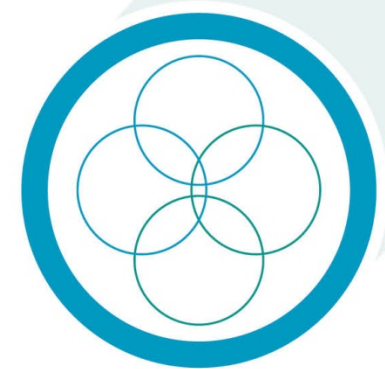


# Update CE-producten lijst, en omgaan met producten zonder CE

**John Dumoulin**

**KLEM Kwaliteitsmiddag 12-04-2016**



VERENIGING VOOR  
KLINISCHE EMBRYOLOGIE

Een CE-markering geeft aan dat het product voldoet aan de daarvoor geldende regels binnen de Europese Economische Ruimte.

CE staat hierbij voor Conformité Européenne, wat zoveel betekent als in overeenstemming met de Europese regelgeving.

CE-markering is geen kwaliteitskeurmerk, maar een verklaring van overeenstemming met de wet.



# Conformité Européenne: in overeenstemming met de Europese regelgeving



- 89/106/EEC Voor de bouw bestemde producten
- 89/686/EEC Persoonlijke beschermingsmiddelen
- 92/42/EEC Nieuwe olie- en gasgestookte centrale-verwarmingsketels
- 93/15/EEC Explosieven voor civiel gebruik
- **93/42/EEC Medische hulpmiddelen**
- 94/25/EC Pleziervaartuigen
- 95/16/EC Liften
- 96/98/EC Uitrusting van zeeschepen
- **98/79/EC Medische hulpmiddelen voor in vitro diagnostiek**
- 2004/22/EC Meetinstrumenten
- 2004/108/EC Elektromagnetische compatibiliteit
- 2006/42/EC Machines
- 2009/48/EC Speelgoedveiligheid



## EU Richtlijn 1993/42 (medische hulpmiddelen)

*'In de zin van deze richtlijn wordt verstaan onder een medisch hulpmiddel:*

*“elk instrument, toestel of apparaat, elke stof of elk ander artikel dat of die alleen of in combinatie wordt gebruikt, met inbegrip van de software die voor de goede werking ervan benodigd is, en dat of die **door de fabrikant bestemd is om bij de mens** voor de volgende doeleinden te worden aangewend:*

*- **beheersing van de bevruchting.**”*



# EU Richtlijn 1998/79

(medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek)

*“Recipiënten voor specimens worden als medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek aangemerkt. Onder recipiënten voor specimens worden verstaan hulpmiddelen, die **door de fabrikanten speciaal zijn bestemd** om specimens afkomstig van het menselijk lichaam rechtstreeks op te vangen en te bewaren met het oog op in-vitrodiagnostiek.”*



# EU Richtlijn 1993/42 (medische hulpmiddelen)

Kraus, inspecteur IGZ in 2009:

Elk hulpmiddel dat bestemd is om **bij de mens** voor beheersing van de bevruchting te worden aangewend: daar wordt géén embryo mee bedoeld!



Géén CE



Wél CE:

- Punctie naald
- ET catheter
- IUI catheter



VERENIGING VOOR  
KLINISCHE EMBRYOLOGIE

# EU MANUAL ON BORDERLINE AND CLASSIFICATION ... FOR MEDICAL DEVICES

## Version 1.17 (09-2015)

**“Borderline cases are considered to be those cases where it is not clear from the outset whether a given product is a medical device or not.”**

- Shoe covers
- Wigs and head scarves
- Bedwetting alarm
- **In-Vitro Fertilisation (IVF) and Assisted Reproductive Technologies (ART) products**
- Product for use in acute sore throat (“Iceland Moss”)
- Eye drops
- Hand disinfectants



# EU MANUAL ON BORDERLINE AND CLASSIFICATION ... FOR MEDICAL DEVICES

Version 1.17 (09-2015)

## 4.3. In-Vitro Fertilisation (IVF) and Assisted Reproductive Technologies (ART) products

*“The concept of ‘used for human beings’ is interpreted in the broadest sense. The whole IVF/ART procedure would be seen as (indirectly) “(...) used for human beings for the purpose of (...) promulgating pregnancy. Therefore, the definition of medical devices can include IVF/ART products.”*





# EU MANUAL ON BORDERLINE AND CLASSIFICATION ... FOR MEDICAL DEVICES

Version 1.17 (09-2015)

*THE VIEWS EXPRESSED IN THIS MANUAL ARE NOT LEGALLY  
BINDING;*

*MOREOVER, THIS MANUAL SHALL ONLY SERVE AS “TOOL” FOR  
THE CASE-BY-CASE APPLICATION OF COMMUNITY-LEGISLATION  
BY THE MEMBERSTATES.*

*IT IS FOR THE NATIONAL COMPETENT AUTHORITIES  
AND NATIONAL COURTS TO ASSESS ON  
A CASE-BY-CASE BASIS.”*

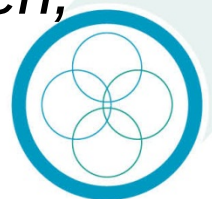


# EU MANUAL ON BORDERLINE AND CLASSIFICATION ... FOR MEDICAL DEVICES Version 1.17 (07-2015)

En: EU Richtlijn 1993/42, annex IX en 2007/47

(Richtlijnen medische hulpmiddelen)

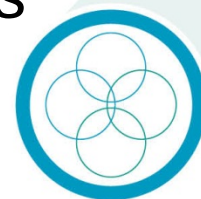
- *Alle niet-invasieve hulpmiddelen vallen in klasse I, behalve indien ze voldoen aan een van de volgende regels:*
- *Alle niet-invasieve hulpmiddelen, bestemd voor het overbrengen of opslaan van bloed, van lichaams-vloeistoffen of -weefsel, van vloeistoffen of gassen, met het oog op .... inbrenging in het lichaam, vallen in klasse IIa.*



# EU MANUAL ON BORDERLINE AND CLASSIFICATION ... FOR MEDICAL DEVICES

## Version 1.17 (07-2015)

- *“By similarly with containers for organs or body tissues, paraffin oil for IVF/ART procedure should be classified as a Class IIa medical device.*
- *Devices, such as washing, separating, sperm immobilizing, cryoprotecting solutions, which are liable to act with close contact on the inner or outer cells during the IVF/ART are likely to be considered as Class IIb medical devices.”*



# EU MANUAL ON BORDERLINE AND CLASSIFICATION ... FOR MEDICAL DEVICES

Version 1.17 (07-2015)

- *“Although case by case analysis should always be performed, media intended for use in the IVF process to support the growth / storage of the embryo may generally be considered to be Class III medical devices.”*

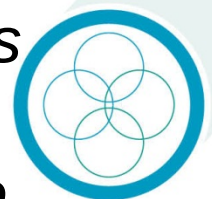


# EU Richtlijn 1993/42 en 2007/47

(Richtlijnen medische hulpmiddelen)

## Conformiteitsbeoordelingsprocedures:

- *bij klasse I: uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van fabrikant zelf;*
- *bij klasse IIa: bemoeienis van een aangemelde instantie (Notified Body) in het stadium van de fabricage verplicht;*
- *bij klassen IIb en III: controle door een aangemelde instantie noodzakelijk, zowel op het ontwerp als de fabricage van de hulpmiddelen; de aangemelde instantie is verplicht om ook de klinische evaluatie te beoordelen*



# EU Richtlijn 1993/42 en 2007/47

## (Richtlijnen medische hulpmiddelen)

De fabrikant dient een dossier te overleggen:

- Ontwerp, fabricage en prestaties van het product
- Resultaten risicoanalyse
- Documentatie over het kwaliteitssysteem
- Preklinische evaluatie
- Klinische evaluatie op basis van klinisch onderzoek of literatuuronderzoek
- Klasse III: klinisch onderzoek moet worden verricht, tenzij gerechtvaardigd is dat van bestaande klinische gegevens wordt uitgegaan.
- De klinische evaluatie moet actief worden bijgewerkt met gegevens die zijn verkregen bij het toezicht na het in de handel brengen.



# EU Guidelines for conformity assessment of IVF and ART products (january 2012)

## *IV. Gevaren / risico's*

- Elk risico gerelateerd tot elke component zou geanalyseerd moeten worden en zou aanvaardbaar moeten zijn, gewogen tegen de voordelen voor **gameten, embryo's of de wensmoeder**.
- Om het risico van IVF/ART producten te kunnen inschatten zijn pré-klinische testen noodzakelijk. Indien van toepassing moet de fabrikant de volgende testen uitvoeren:
  - genotoxiciteit,, carcinogene toxiciteit en reproductieve toxiciteit
  - in vitro cytotoxiciteit
  - ontstaan van toxische degradatie producten



# **EC CERTIFICATE**

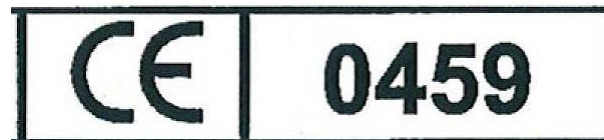
***ANNEX V section 3 DIRECTIVE 93/42/EEC concerning medical devices***

**CRYO BIO SYSTEM - I.M.V DIVISION**

**10 rue Clémenceau,**

**61300 L AIGLE FRA**

Sterile medical devices for collection of ovocytes, for collection of sperm, for cryogenic preservation of biological materials, for intra-uterine and intra cervical insemination.



VERENIGING VOOR  
KLINISCHE EMBRYOLOGIE



Een fabrikant die een hulpmiddel, bestemd om bij ART te worden gebruikt, op de markt brengt is dus verplicht om een CE markering volgens EU Richtlijn 93/42 te verkrijgen voor dit hulpmiddel.

**Zijn ART-laboratoria ook verplicht om CE-gemarkeerde hulpmiddelen te gebruiken?**



## EU Richtlijn “Weefsels en cellen” 2006/86, bijlage 1, par.C

6. “**Essentiële** reagentia en materialen voldoen aan gedocumenteerde eisen en specificaties **en indien van toepassing** aan de voorschriften van Richtlijn 93/42/EEG betreffende medische hulpmiddelen (1) en Richtlijn 98/79/EG betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek (2).”



## EU Richtlijn 2006/17, bijlage IV:

1.3.8. “*De instrumenten en hulpmiddelen zijn van goede kwaliteit en zijn **gevalideerd of specifiek gecertificeerd** en zij worden in goede staat van onderhoud voor de verkrijging van weefsels en cellen gehouden.*”

1.3.10. “**Voorzover mogelijk** wordt uitsluitend gebruikgemaakt van medische hulpmiddelen die van de CE-markering voorzien zijn.”



# Let IGZ op gebruik van niet-CE-gemarkeerde producten?

## IGZ rapporten:

- 09-03-2015: IUI-lab Blaricum: semencontainer geen CE en geen eigen validatie.
- 27-05-2013: IUI-lab Enschede: semencontainer geen CE.
- 14-02-2013: IUI-lab OLVG A'dam: reageerbuizen met CE, semencontainer niet. En geen validatie van iedere nieuwe batch.
- 23-04-2015: IUI-lab Veldhoven: semencontainer geen CE.
- 08-04-2013: IUI-lab Maasstad Rotterdam: semencontainer geen CE.
- 01-06-2015: IUI-lab Gelre Apeldoorn: semencontainer geen CE.
- 05-11-2013: Botbank Roosendaal: heupkop pot geen CE.
- 20-01-2014: Botbank Terneuzen: heupkop pot geen CE.
- 23-03-2015: Botbank Bergen op Zoom: heupkop pot geen CE.
- 24-02-2014: IVF Eindhoven: DMSO en HSA geen CE.
- 08-10-2015: IVF LUMC Leiden: geen opmerkingen over CE.
- 24-07-2014: IVF Maastricht: geen opmerkingen over CE.
- 03-09-2015: IVF VU A'dam: semencontainer heeft CE maar geen validatie bij een nieuw lotnummer.
- 25-06-2013: IVF Rotterdam: geen opmerkingen over CE.
- 15-05-2014: IVF Utrecht: geen opmerkingen over CE.
- 30-08-2010: IVF MCKW Leiden: semenpot wel CE maar onduidelijk de fabrikant de pot geschikt voor IVF verklaard.



# KLEM veldnorm “Gebruik van reagentia, materialen en apparatuur tijdens ART”

Ingangsdatum: 17 juni 2014

- 1) wanneer is een ART-product essentieel te noemen?
- 2) mag een ART-laboratorium een essentieel ART-product gebruiken dat geen CE markering heeft?
- 3) onder welke voorwaarde mag een essentieel ART-product, dat geen CE markering heeft, gebruikt worden?



# KLEM veldnorm “Gebruik van reagentia, materialen en apparatuur tijdens ART”

Ingangsdatum: 17 juni 2014

Indeling “essentiële” en “niet-essentiële” ART-producten:

- classificatie ART-producten in EU Manual (2012/2015);
- indien het product van inferieure kwaliteit is, zou de kwaliteit of levensvatbaarheid van gameten en/of embryo's nadelig beïnvloed kunnen worden?
- komt het product direct in aanraking met gameten en/of embryo's die in aanmerking komen voor terugplaatsing in de patiënt?



# KLEM veldnorm “Gebruik van reagentia, materialen en apparatuur tijdens ART”

Ingangsdatum: 17 juni 2014

## Essentiële ART-producten zijn:

- 1) Alle hulpmiddelen die direct in aanraking komen met de patiënt, zoals punctienaalden, embryo transfer catheters en IUI catheters,
- 2) Alle kweekmedia voor gameten en embryo's,
- 3) Alle oplossingen die direct in contact komen met gameten of embryo's, zoals sperma-was- en separatiemedia, eicel-was media, PVP, oplossingen om cumuluscellen te verwijderen, biopsie media en cryopreservatie oplossingen,
- 4) disposables die direct in contact komen met gameten of embryo's, zoals kweekdishes, buizen gebruikt voor wassen van semen of opvang follikelvocht, semen collectiepotjes, cryo-rietjes of ampullen, sementelkamers, alle micropipetten gebruikt voor verplaatsen van gameten of embryo's,
- 5) micromanipulatiepipetten gebruikt voor cumulusdenudatie, ICSI en biopsie.
- 6) alle apparatuur die van invloed is op essentiële bewerkings- of bewaringscondities van gameten of embryo's, zoals incubatoren, invriesapparaten en lasers.



## KLEM veldnorm “Gebruik van reagentia, materialen en apparatuur tijdens ART”

Ingangsdatum: 17 juni 2014

### **Niet-essentiële ART-producten zijn:**

Alle producten die niet direct in aanraking komen met patiënten, gameten of embryo's, zoals alle flesjes, buizen, serologische pipetten en die door een fabrikant op de markt worden gebracht voor algemeen laboratoriumgebruik (en die vaak gebruikt worden voor kweekmedium opslag en handling).



VERENIGING VOOR  
KLINISCHE EMBRYOLOGIE



# KLEM veldnorm “Gebruik van reagentia, materialen en apparatuur tijdens ART”

Ingangsdatum: 17 juni 2014

**Onder welke voorwaarde mag een essentieel ART-product, dat geen CE markering heeft, gebruikt worden?**

**Keuze jaarlijks beargumenteren in een validatierapport!**

- 1) Wel/niet alternatieve vergelijkbare producten met een CE-markering te verkrijgen?
- 2) Risicoanalyse opgesteld met aandacht voor mogelijke nadelige effecten op gameten en/of embryo's en rekening houdend met de tijdsduur en de mate van de blootstelling.
- 3) Wel/niet minimaal 1 jaar al gebruikt in het betreffende laboratorium voor ART behandelingen met goede resultaten.
- 4) Heeft het product een 510(k) clearance van de FDA?
- 5) Informatie beschikbaar dat veiligheid en de doelmatigheid van het ART-product aantoont?
- 6) Zelf veiligheid en doelmatigheid getest (MEA/surplus embryo's)?
- 7) Evaluatie jaarlijkse kwaliteitsindicatoren.



# CE lijst 2016: 90 producten in gebruik zonder CE

**1) Punctienaalden catheters:** Becton & D ??

**2) Kweekmedia:**

HTF (Lonza): 9 labs, Global, InVitroCare, Earle's, GAIN (Anthos)

**3) Andere oplossingen:**

- HTF-Hepes (Lonza): 9 labs, InVitroCare
- Hyaluronidase (InVitroCare)
- Cryo: PBS (InVitroGen), DMSO: 5 labs
- Semen gradienten: ESP-gradient,
- HSA oplossingen: Alhuman, Sage, Global
- Water
- Sucrose
- Gentamycine

**4) Plastic disposables:**

- Buizen voor semen / follikelvocht: Greiner, Falcon, Corning, Sarsted
- Kweek-dishes: Falcon, Greiner, Nunc
- Cryo-rietjes: IMV
- Cryo-ampullen: Greiner
- Semencollectiepotjes: Greiner, Sarsted
- Pasteurspipetten, pipetpuntjes

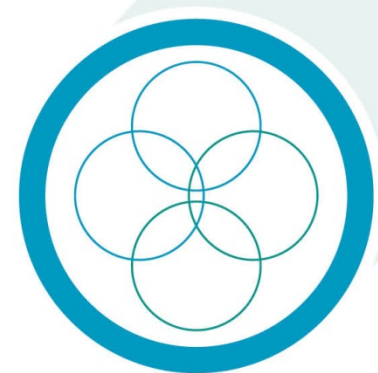


**CE lijst 2016:**

**90 producten in gebruik zonder CE**

**Jaarlijkse beoordeling en heroverweging?**





VERENIGING VOOR  
KLINISCHE EMBRYOLOGIE