

Richtlijn Gebruik van reagentia, materialen en apparatuur tijdens geassisteerde voortplanting

Versie: 1
Status: Geldig
Ingangsdatum: 17 juni 2014
Revisiedatum: 17 juni 2019

Inleiding bij de 1e versie

De richtlijn *'Gebruik van reagentia, materialen en apparatuur tijdens geassisteerde voortplanting'* is opgesteld door de Vereniging van Klinisch Embryologen (KLEM). Bij het opstellen van deze richtlijn is de grootst mogelijke zorgvuldigheid betracht. Desalniettemin is het mogelijk dat informatie beschreven in de achtergrondparagraaf in deze richtlijn onvolledig en/of onjuist is. De richtlijn is geaccordeerd door de Werkgroep Semen van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC) en de Vereniging van Klinisch Embryologen (KLEM).

De revisietermijn wordt op 5 jaar gesteld.

Definities, termen en gebruikte bronnen:

- ART:
Assisted Reproductive Technologies, geassisteerde voortplanting.
- ART-producten:
bij geassisteerde voortplanting gebruikte reagentia, materialen en apparatuur
- Bevoegde Autoriteit
(in Engels: Competent Authority) De bevoegde autoriteit voor alle medische hulpmiddelen is in Nederland de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ).
- Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006:
Besluit van 17 januari 2007, houdende nieuwe eisen inzake de veiligheid en kwaliteit van lichaamsmateriaal (Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006).
- EU MedDev Guidance document:
Guidelines for conformity assessment of In Vitro Fertilisation (IVF) and Assisted Reproduction Technologies (ART) products (Januari 2012).
- EU Manual (2013):
EU Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices Version 1.14 (03-2013).
- EU Richtlijn 93/42:
Richtlijn 93/42/EEG van de Raad van 14 juni 1993 betreffende medische hulpmiddelen.
- EU Richtlijn 98/79:
Richtlijn 98/79/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 oktober 1998 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek.
- EU richtlijn 2004/23:
Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen.

Richtlijn Gebruik van reagentia, materialen en apparatuur tijdens geassisteerde voortplanting

- EU Richtlijn 2006/17:
Richtlijn 2006/17/EG van 8 februari 2006 ter uitvoering van Richtlijn 2004/23/EG wat betreft bepaalde technische voorschriften voor het doneren, verkrijgen en testen van menselijke weefsels en cellen.
- EU Richtlijn 2006/86:
Richtlijn 2006/86/EG van 24 oktober 2006 ter uitvoering van Richtlijn 2004/23/EG wat betreft de traceerbaarheidsvereisten, de melding van ernstige bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen en bepaalde technische voorschriften voor het coderen, bewerken, conserveren, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen.
- EU Richtlijn 2007/47:
Richtlijn 2007/47/EG van 5 september 2007 tot wijziging van Richtlijn 90/385/EEG van de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake actieve implanteerbare medische hulpmiddelen, Richtlijn 93/42/EEG van de Raad betreffende medische hulpmiddelen en Richtlijn 98/8/EG betreffende het op de markt brengen van biociden (d.w.z.: de gewijzigde Richtlijn 93/42)
- FDA:
Food and Drug Administration (USA)
- Gameet :
Geslachtscel.
- HFEA (2013)
Clinical Focus:
CE marking and ART (2013) Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), UK.
- IGZ:
Inspectie voor de Gezondheidszorg.
- IUI:
Intra-uteriene inseminatie. Een medische behandeling waarbij semen in de baarmoederholte worden gebracht met als doel een zwangerschap te bewerkstelligen.
- KLEM:
Vereniging van Klinisch Embryologen.
- Medisch hulpmiddel zoals gedefinieerd in EU Richtlijn 93/42:
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 voor o.a. beheersing van de bevruchting.
- Notified body
(Nederlandse term: aangemelde instantie): organisaties die door de fabrikant worden gevraagd om medische hulpmiddelen te beoordelen op conformiteit aan Richtlijn 2007/47 (93/42) of 98/8.
- NVKC:
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde.
- Semen:
Sperma, zaadvloeistof.
- WVKL:
Wet van 6 februari 2003, houdende regels inzake de veiligheid en kwaliteit van lichaamsmateriaal dat kan worden gebruikt bij een geneeskundige behandeling (Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal)

Achtergrond

1. Wat zijn de wettelijke eisen aan ART-laboratoria t.a.v. reagentia, materialen en apparatuur

Bij veel geassisteerde voortplantingsbehandelingen worden gameten en/of embryo's verkregen, bewerkt of bewaard met gebruikmaking van bepaalde reagentia (zoals o.a. kweekvloeistoffen), materialen (zoals o.a. petridishes) en apparatuur (zoals o.a. incubatoren). Deze reagentia, materialen en apparatuur worden in dit document "ART-producten" genoemd. Zoals gesteld in de WVKL en het Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006, moeten ART-producten voldoen aan de normen en specificaties zoals beschreven in de EU Richtlijnen 2004/23, 2006/17 en 2006/86. Volgens genoemde EU richtlijnen dienen ART-producten gevalideerd of specifiek gecertificeerd te zijn en dient, voor zover mogelijk, uitsluitend gebruikgemaakt te worden van ART-producten die een medisch hulpmiddel zijn die van een CE-markering voorzien zijn¹. Tevens wordt gesteld² dat essentiële reagentia en materialen moeten voldoen aan gedocumenteerde eisen en specificaties en indien van toepassing aan de voorschriften van EU Richtlijnen 93/42 (medische hulpmiddelen) en 98/79 (medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek). Essentiële apparatuur en technische voorzieningen dienen vóór gebruik gevalideerd te worden en regelmatig geïnspecteerd te worden³.

2. Zijn ART-producten "medische hulpmiddelen"?

Over de vraag of de voorschriften van de EU Richtlijnen 93/42 en 2007/47 (medische hulpmiddelen) en 98/79 (medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek) inderdaad van toepassing zijn op reagentia, materialen en apparatuur die in aanraking komen met gameten en/of embryo's zijn een aantal opmerkingen te maken.

Op de eerste plaats worden de verplichtingen genoemd in deze EU Richtlijnen alléén opgelegd aan fabrikanten die deze hulpmiddelen in de handel brengen. De definitie van een "medisch hulpmiddel" luidt immers⁴: "medisch hulpmiddel: elk instrument, toestel of apparaat, elke software of stof of elk ander artikel dat of die alleen of in combinatie wordt gebruikt, met inbegrip van de software die door de fabrikant speciaal is bestemd om te worden gebruikt voor diagnostische en/of therapeutische doeleinden en voor de goede werking ervan benodigd is, door de fabrikant bestemd om bij de mens te worden aangewend voor:

- diagnose, preventie, bewaking, behandeling of verlichting van ziekten,
- diagnose, bewaking, behandeling, verlichting of compensatie van verwondingen of een handicap,
- onderzoek naar of vervanging of wijziging van de anatomie of van een fysiologisch proces,
- beheersing van de bevruchting,

waarbij de belangrijkste beoogde werking in of aan het menselijk lichaam niet met

¹ EU Richtlijn 2006/17, Bijlage IV par. 1.3.8 en 1.3.10

² EU Richtlijn 2006/86 Bijlage I, punt C.6)

³ EU Richtlijn 2006/86 Bijlage I, punt C.2

⁴ Definitie uit EU Richtlijn 1993/42, artikel 1, gewijzigd volgens EU Richtlijn 2007/47, artikel 2

farmacologische of immunologische middelen of door metabolisme wordt bereikt, maar wel door dergelijke middelen kan worden ondersteund;”

De definitie van een „medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek” luidt⁵: “elk medisch hulpmiddel dat een reagens, een reactief product, een kalibratiemateriaal, een controlemateriaal, een kit, een instrument, een apparaat, een toestel of een systeem is dat afzonderlijk of in combinatie wordt gebruikt en door **de fabrikant is bestemd** om te worden gebruikt voor het in-vitro-onderzoek van specimens die afkomstig zijn van het menselijk lichaam, met inbegrip van donorbloed en -weefsel, uitsluitend of hoofdzakelijk met het doel om informatie te verschaffen: — over een fysiologische of pathologische toestand, (etc.)”.

Tevens staat in deze EU Richtlijn 98/79: “recipiënten voor specimens worden als medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek aangemerkt. Onder recipiënten voor specimens worden verstaan hulpmiddelen, al dan niet van het vacuümtype, 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. Producten voor algemeen laboratoriumgebruik zijn geen hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek, tenzij uit de kenmerken van deze producten blijkt dat zij door de fabrikant speciaal zijn bestemd om bij in-vitrodiagnostiek te worden gebruikt”.

Op de tweede plaats staat in de bovengenoemde definities van een medisch hulpmiddel⁶ dat dit product bedoeld is om bij “de mens” voor bepaalde doeleinden te worden aangewend. Om onduidelijkheden omtrent de status van reagentia, materialen en apparatuur gebruikt bij geassisteerde voortplanting (zijn gameten en embryo’s te beschouwen als “mens”?) weg te nemen, heeft de EU in de EU Manual 2013 bepaald dat het concept van “gebruikt bij de mens” in de meest brede zin dient te worden geïnterpreteerd⁷. Voorbeelden van reagentia en materialen die in deze EU Manual 2013 genoemd worden als classificeerbaar als medisch hulpmiddel zijn pipetten die op een mechanische wijze gebruikt wordt bij de geassisteerde voortplanting, oplossingen die in nauw contact komen met de cellen (zoals cryopreservatie oplossingen) (klasse IIb medisch hulpmiddel), en oplossingen die een menselijk bloedproduct bevatten (kweekmedia) (klasse III medisch hulpmiddel).

3. Classificering en certificering van “medische hulpmiddelen”

Producten die door een fabrikant in de handel worden gebracht als “medische hulpmiddel” dienen door de fabrikant aangeboden te worden aan een Notified Body ter beoordeling van conformiteit aan de EU Richtlijnen 93/42, 2007/47 en/of 98/79. Voor kweekmedia en andere vloeistoffen staan in de EU MedDev Guidance richtlijnen beschreven die fabrikanten, certificerende instellingen en overheden moeten helpen bij het beoordelen of deze ART-producten voldoen aan de eisen van de EU Richtlijn 93/42. De Notified Body neemt de uiteindelijke beslissing over het al dan niet goedkeuren (certificeren) van het medische

⁵ EU Richtlijn 98/79, artikel 1: Werkingssfeer, definities

⁶ EU Richtlijn 1993/42 en EU Richtlijn 2007/47, artikel 1: Definities en werkingssfeer

⁷ EU Manual 2013, par. 4.3, blz 23.

Richtlijn Gebruik van reagentia, materialen en apparatuur tijdens geassisteerde voortplanting

hulpmiddel en is daarom eindverantwoordelijk. Na goedkeuring mag het product voorzien worden van een CE markering. De afkorting CE staat voor 'Conformité Européenne'. De viercijferige code achter de CE markering verwijst naar de Notified Body die de beoordeling van het product heeft uitgevoerd. Fabrikanten die een niet steriel en/of zonder meetfunctie klasse I product op de Europese markt brengen, moeten zelf de CE-markering op het product aanbrengen. In de overige gevallen moet de CE-markering door de Notified Body worden afgegeven. Een overzicht van alle Europese aangemelde instanties staat vermeldt op de website van de Europese Commissie⁸.

In overleg met de Bevoegde Autoriteit en/of een Notified Body wordt een product op basis van de EU Richtlijnen 93/42 ingedeeld in 4 klassen waarbij het potentiële risico leidend is⁹. Deze klassen zijn¹⁰:

- klasse I
De beoordelingsprocedures of deze producten voldoen aan de eisen van Richtlijn 93/42 kunnen in het algemeen worden uitgevoerd door de fabrikant zelf, gezien de geringe mate van risico die deze producten met zich brengen.
- klasse IIa
Bemoeyenis van een Notified Body is in het stadium van de fabricage verplicht.
- klasse IIb
Gezien het groot potentieel risico dat deze producten inhouden is de controle door een Notified Body noodzakelijk is zowel op het ontwerp als de fabricage van de hulpmiddelen. Voorbeelden van ART-producten in deze categorie zijn alle oplossingen die direct in contact komen met gameten of embryo's zoals sperma-was- en separatiemedia, spermatozo-immobiliserende oplossingen en cryopreservatie oplossingen.
- klasse III
Dit zijn de meest risicovolle hulpmiddelen. Ook bij deze klasse is de controle door een Notified Body noodzakelijk is zowel op het ontwerp als de fabricage van de hulpmiddelen. Producten die een bestanddeel afkomstig uit humaan bloed bevatten of producten die een bestanddeel bevatten dat, indien het separaat wordt gebruikt, beschouwd kan worden als een medicijn vallen in deze klasse. Voorbeelden van ART-producten in deze categorie zijn: oplossingen die door de fabrikant bedoeld zijn om te worden gebruikt in het IVF proces als kweekmedium voor embryo's.

4. Conclusie ten aanzien van de eisen te stellen aan ART-producten

Ten aanzien van de eisen te stellen aan ART-producten dient dus een duidelijk onderscheid te worden gemaakt tussen enerzijds de fabrikant die een product in de handel wil brengen met uitdrukkelijk doel gebruik bij geassisteerde voortplanting en anderzijds een ART-laboratorium dat een product wil gebruiken bij geassisteerde voortplanting.

⁸ <http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/nando/>

⁹ Zie ook: <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/medische-hulpmiddelen/default.htm>

¹⁰ Genoemde voorbeelden van classificering van ART-producten staan vermeld in de EU MedDev Guidance document (2012) en in de EU Manual (2013).

Richtlijn Gebruik van reagentia, materialen en apparatuur tijdens geassisteerde voortplanting

Indien een fabrikant een product in de handel wil brengen met uitdrukkelijk doel gebruik bij geassisteerde voortplantingstechnologieën dan geldt voor de fabrikant dat dit ART-product een CE-markering moet hebben die voldoet aan de eisen van de EU Richtlijnen 93/42-2007/47 (indien het product bedoeld is om te worden gebruikt bij een ART-behandeling) of 98/79 (indien het product bedoeld is om te worden gebruikt bij diagnostiek). De fabrikant moet op aanvraag een certificaat kunnen tonen waarop het betreffende ART-product genoemd staat, het beoogd gebruik (gebruik bij ART) en (indien het ART-product valt onder de klassen II en III van genoemde EU Richtlijnen) de naam en nummer van de Notified Body.

Indien een laboratorium voor geassisteerde voortplanting een product wil gebruiken bij geassisteerde voortplantingstechnologieën dan geldt dat essentiële ART-producten ófwel door het laboratorium zelf of door een andere instantie gevalideerd dienen te zijn, ófwel specifiek gecertificeerd (voorzien van een CE-markering) dienen te zijn.

Doelstelling van deze richtlijn

Tijdens een inventarisatie onder de KLEM-leden van gebruikte ART-producten (KLEM-CE-lijst) in de periode 2010-2012 is gebleken dat veel gebruikte producten niet voorzien zijn van een CE-markering. De oorzaak hiervan is tweeledig:

- 1) veel ART-producten worden nog op de markt gebracht zonder CE-markering terwijl er wél vergelijkbare producten mét CE-markering verkrijgbaar zijn. Veel ART-laboratoria willen echter ART-producten zonder CE-markering (die vaak al jaren gebruikt worden met goede resultaten) niet onmiddellijk vervangen door een alternatief met CE-markering zodra dit op de markt is. Een ART-behandeling is immers een complexe procedure waarvan het succes afhankelijk is van vele factoren die met elkaar verweven zijn. Een verandering van een klein detail in zo'n complexe procedure kan onverwachte negatieve gevolgen hebben.
- 2) voor veel producten die gebruikt worden tijdens de laboratoriumfase van ART zijn géén CE-gemarkeerde alternatieven beschikbaar. Het betreft veelal producten die op de markt worden gebracht voor algemene laboratoriumtoepassingen en niet specifiek voor ART. Voor deze producten geldt dat fabrikanten niet de verplichting hebben om deze producten te voorzien van een CE-markering. Voorbeelden van dergelijke producten zijn: pipetpunten, weefselkweekflesjes voor opslag van kweekmedium, serologische pipetten, etc.

De hierboven geschetste situatie is niet uniek voor de Nederlandse ART-laboratoria. In 2013 heeft de bevoegde autoriteit in de UK een richtlijn geschreven voor ART-laboratoria (HFEA 2013) waarin nader wordt ingegaan op deze problematiek. In de huidige KLEM richtlijn is rekening gehouden met de aanbevelingen gedaan in de HFEA richtlijn (2013).

De beroepsgroepen die betrokken zijn bij de laboratoriumfasen van geassisteerde voortplanting (IVF-laboratoria, IUI-laboratoria en Semenbanken) hadden behoefte aan een nadere concretisering van de wet- en regelgeving ten aanzien van de volgende onderwerpen:

- 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?

Art. 1 Indeling van ART-producten in “essentieel” of “niet-essentieel”.

ART-producten die in het laboratorium gebruikt worden bij ART dienen door het laboratorium gecategoriseerd te zijn als “*essentieel*” of als “*niet-essentieel*”. Voor deze terminologie is gekozen vanwege de eis in de EU Richtlijn 2006/86 dat “*essentiële*” reagentia en materialen moeten voldoen aan gedocumenteerde eisen en specificaties en indien van toepassing aan de voorschriften van EU Richtlijnen 93/42 (medische hulpmiddelen) en 98/79 (medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek). Bij deze indeling dient de hierna volgende indeling in deze richtlijn als leidraad gebruikt te worden.

Bij de indeling in “*essentiële*” en “*niet-essentiële*” ART-producten rekening gehouden met de volgende aspecten:

- a) de aanbevelingen in de EU Manual (2013) ten aanzien van de classificatie van producten gebruikt bij ART als medisch hulpmiddel;
- b) de aanbevelingen in de HFEA (2013) notitie.

De indeling van disposables in “*essentiële*” en “*niet-essentiële*” ART-producten is vaak niet eenvoudig te maken. De KLEM conformeert zich aan het belangrijkste criterium dat in beide documenten (EU Manual (2013) en de HFE (2013 notitie) wordt gemaakt: komt het ART-product direct in aanraking met gameten en/of embryo's.

Essentiële ART-producten zijn:

- Alle hulpmiddelen die direct in aanraking komen met de patiënt, zoals: punctienaalden, embryo transfer catheters en IUI catheters,
- Alle kweekmedia voor gameten en embryo's,
- Alle oplossingen die direct in contact komen met gameten of embryo's, zoals: sperma-was- en separatiemedia, eicel-was media, spermatozo-immobiliserende oplossingen, oplossingen om cumuluscellen te verwijderen, biopsie media en cryopreservatie oplossingen,
- 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, micromanipulatiepipetten gebruikt voor cumulusdenudatie, ICSI en biopsie.
- alle apparatuur die van invloed is op essentiële bewerkings- of bewaringscondities van gameten of embryo's, zoals incubatoren, invriesapparaten en lasers¹¹.

¹¹ Zie ook EU Manual (2013) voor vergelijkbare apparatuur: Par. 8.5. Blood storage refrigerators, freezers and defrosters sold for the specific intended purpose of dealing with blood should be medical devices in their own right. The cooling device or refrigerator store substances that will be eventually delivered into the body and are Class IIa. The plasma defrosters are in Class I.

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).

Bij de indeling van een ART-product kan de KLEM-CE-LIJST (website KLEM) als leidraad gebruikt te worden.

Art.2 Mag een ART-laboratorium een essentieel ART-product gebruiken dat geen CE-markering heeft?

Essentiële ART-producten dienen te voldoen aan de eisen vastgelegd in de EU Richtlijnen 2006/17 en 2006/86. Ze dienen ófwel door het laboratorium zelf gevalideerd te zijn, ófwel voorzien te zijn van een CE-keurmerk. Een ART-laboratorium mag dus een essentieel ART-product zónder CE gebruiken, mits dit gevalideerd is.

De KLEM adviseert haar leden echter om in het geval van essentiële ART-producten, voor zover mogelijk, uitsluitend gebruik te maken van ART-producten die van een CE-markering conform EU Richtlijnen 93/42 of 98/79 voorzien zijn. Het gebruik van CE-gemarkeerde producten ontheft het laboratorium niet van de plicht om het product zelf intern te valideren op bruikbaarheid en veiligheid.

Indien het ART-product een CE keurmerk heeft dan dient het laboratorium een verklaring van de leverancier of fabrikant van het ART-product in bezit te hebben waarop vermeld staat:

- a) de beoogde toepassing van het product,
- b) conform welke EU Richtlijn het CE keurmerk verleend is,
- c) indien het product valt in Klasse II of III: de naam en/of het nummer van de Notified Body.

Art. 3 Onder welke voorwaarde mag een essentieel ART-product, dat geen CE markering heeft, gebruikt worden?

In het geval een ART-laboratorium een essentieel ART-product wenst te gebruiken dat ófwel niet voorzien is van een correcte CE markering als “medisch hulpmiddel” c.q. “medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek”, ófwel er sprake is van gebruik door het laboratorium voor een toepassing waarvoor de fabrikant of distributeur van het bedoelde product het niet op de markt heeft gebracht (zogenaamd “off label use”), dan adviseert de KLEM om deze keuze aantoonbaar te beargumenteren in een validatierapport, ingaande 1 jaar na datum van geldig worden van de eerste versie van deze richtlijn.

In dit validatierapport dient aandacht gegeven te worden aan de volgende punten (indien van toepassing):

- 1) betreft het een ART-product zonder CE waarvoor:
 - a) géén alternatief, vergelijkbaar, product op de markt is dat wél een CE-markering heeft, of:
 - b) alternatieve vergelijkbare producten met een CE-markering te verkrijgen zijn. Indien b) dan geniet een dergelijk product in principe de voorkeur.
- 2) is er een risicoanalyse opgesteld waarbij aandacht is gegeven aan
 - mogelijke nadelige effecten op gameten en/of embryo's van het ART-product,
 - de tijdsduur en de mate van de blootstelling van gameten en/of embryo's aan het ART-product.
- 3) betreft het een ART-product zonder CE dat:
 - a) nog niet in het betreffende laboratorium wordt gebruikt, of:
 - b) reeds gedurende minimaal 1 jaar met goede resultaten voor ART-behandelingen wordt gebruikt. Zie ook punt 7).Indien a) dan wordt geadviseerd om een ART-product met CE-markering te kiezen (indien verkrijgbaar).
- 4) betreft het een ART-product zonder CE dat een 510(k) clearance van de FDA voor gebruik bij ART heeft?
- 5) betreft het een ART-product zonder CE waarover informatie beschikbaar is dat de veiligheid en de doelmatigheid van het ART-product voor gebruik bij ART aantoont? Hierbij kan gedacht worden aan:
 - publicaties in een wetenschappelijk tijdschrift,
 - gedocumenteerde mededelingen dat het product met goede resultaten wordt gebruikt in andere IVF laboratoria bij vergelijkbare klinische toepassingen,
- 6) is het ART-product zonder CE voorafgaand aan toepassing bij ART getest op veiligheid en doelmatigheid? Hierbij kan gedacht worden aan:
 - test-resultaten van Mouse embryo assay en/of een zaadoverlevingstest,

- test-resultaten met gebruikmaking van humane “surplus” embryo’s e.d. (onder voorwaarden zoals gesteld in de Embryowet),
 - bij apparatuur die van invloed is op essentiële bewerkings- of bewaringsparameters (bv. temperatuur of koolzuurgasconcentratie), zijn parameters geïdentificeerd en adequaat gecontroleerd, met inbegrip van waarschuwingen, alarmen en corrigerende maatregelen zoals vereist, om storingen en defecten op te sporen en te waarborgen dat de essentiële parameters steeds binnen aanvaardbare grenzen blijven. Alle apparatuur die een essentiële meetfunctie heeft, wordt geijkt aan een herleidbare standaard, indien die beschikbaar is.
- 7) indien het ART-product reeds gebruikt wordt bij geassisteerde voortplantingsbehandelingen in het laboratorium dan dient jaarlijks aan de hand van kwaliteitsindicatoren gecontroleerd te worden dat deze behandelingen tot goede resultaten leiden. Het laboratorium dient op basis van bovenstaand punt 2 (risicoanalyse) te beargumenteren welke kwaliteitsindicatoren gebruikt worden (bevruchtingspercentages? zwangerschapspercentages?) en wat een “goed resultaat” is.
- 8) wordt in de beleidscyclus van het laboratorium op regelmatige basis (voor wat betreft disposables: minimaal jaarlijks, voor wat betreft apparatuur: bij een nieuwe aanschaf van de betreffende apparatuur) aandacht gegeven aan het zoeken naar alternatieve producten die wél een CE-markering hebben en een her-evaluatie van de keuze voor het betreffende ART-product op basis van de op dat moment beschikbare informatie over alternatieven en over veiligheid en de doelmatigheid van het ART-product.

Opstellers richtlijn:

Dr. J.C.M. Dumoulin, klinisch embryoloog, MUMC, Maastricht

Dr. A.M.M. Wetzels, klinisch embryoloog, Radboudumc, Nijmegen

ADDENDUM

Voorbeelden gebruik van niet-CE gemarkeerde hulpmiddelen:

Hier volgen twee voorbeelden over het gebruik van niet-CE gemarkeerde essentiële hulpmiddelen. De stappen zoals vermeld onder art. 4 van de richtlijn worden gevolgd.

1. Verwarmingsplaat microscoop:

Het gaat hier om een (losse) verwarmingsplaat die op of naast de microscoop gebruikt wordt om de kweekschalmpjes korte tijd warm te houden. Aangezien het in de meeste gevallen om apparatuur gaat die door de fabrikant op de markt wordt gebracht voor algemeen laboratorium gebruik en niet specifiek voor ART, is een CE markering volgens de EU medische hulpmiddelen richtlijnen 93/42 en 2007/47 niet vereist. Echter, de EU weefsel richtlijnen 2004/23 en 2006/86 volgend, zou het kunnen gaan om een essentieel hulpmiddel (zie 2006/86/EG; art C.2): "Indien apparatuur of materiaal van invloed is op essentiële bewerkings- of bewaringsparameters (bv. temperatuur, druk, etc.), worden die parameters geïdentificeerd en adequaat gecontroleerd, met inbegrip van waarschuwingen, alarmen en corrigerende maatregelen zoals vereist,.....". Een escape voor deze uitgebreide controles kan worden gegeven via de risico-analyse (zie punt 2 hieronder).

De stappen onder art. 4 van de KLEM richtlijn kunnen als volgt worden beschreven:

1) Alternatieven:

Er is geen alternatief, vergelijkbaar product dat door een fabrikant op de markt wordt gebracht met als specifiek doel: ART, en dat daarom ook de correcte CE markering heeft. De alternatieven bestaan op zijn best uit complete sets (flowkast met ingebouwde verwarming en microscoop, waarbij de temperatuurcontrole op een alarmsysteem wordt aangesloten), of uit het aansluiten van de verwarmingsplaat op een bewakingssysteem. Beide opties zijn duur en mogelijk tevens niet afdoende werkzaam.

2) Risicoanalyse:

Hier kan worden ingegaan op de tijdsduur van de blootstelling aan de verwarmingsplaat. Deze is in de regel zeer kort, te weten de tijd die nodig is om eicellen/embryo's te beoordelen (hooguit enkele minuten). Het risico van een kleine afwijking in temperatuur is dan te verwaarlozen en zal dus hooguit in slechts zeer beperkte mate van invloed zijn op de essentiële bewerkings- en bewaringsparameters.

3) Geschiedenis van het hulpmiddel:

Doorgaans worden de verwarmingsplaten succesvol gedurende meerdere jaren gebruikt. Laat zien dat er adequaat een logboek wordt bijgehouden en dat de resultaten goed zijn.

4) FDA clearance:

In dit geval zal er, naast het ontbreken van CE, meestal ook geen FDA clearance zijn. Mocht dat wel het geval zijn, dan kan dat worden vermeld. FDA clearance kan dan gezien worden als een kwaliteitskeurmerk (waarna toelating tot de USA IVF-markt), maar kan de CE niet vervangen in de zin van aansprakelijkheid door de leverancier.

5) Externe informatie

Ga na of de verwarmingsplaat, of een soortgelijk product, ook door andere IVF klinieken wordt gebruikt. Maak hier een kort rapport van, inclusief resultaten van het externe lab. Ook wetenschappelijke publicaties waarin het product genoemd staat kunnen worden gebruikt. Voor een verwarmingsplaat zullen deze echter waarschijnlijk niet bestaan.

6) Testen op veiligheid en doelmatigheid:

Stel een validatierapport op waaruit duidelijk wordt dat het apparaat goed getest werd bij aanschaf en introductie op het IVF lab. Rapporteer bijvoorbeeld de temperatuurfuctuaties onder de omstandigheden zoals die op het lab kunnen voorkomen en welke controles en corrigerende maatregelen genomen worden om de werkzaamheid te borgen. Wat betreft controles kan hier gedacht worden aan een dagelijkse temperatuurcontrole met een externe, geijkte thermometer met opname van de resultaten in een logboek.

7) Indicatoren:

Geef aan welke KLEM-kwaliteitsindicatoren van toepassing zijn op de verwarmingsplaat. In het geval dat deze plaat voor ICSI wordt gebruikt, valt hierbij te denken aan: beschadiging van eicellen bij denudatie voor ICSI en het percentage 2 PN na ICSI.

8) Beleidscyclus:

Bij een nieuwe aanschaf van een verwarmingsplaat moet worden nagegaan of er inmiddels alternatieven zijn met een keurmerk.

Voorbeeld 2: sperma wasmedium

U gebruikt een wasmedium voor sperma dat niet CE-gemarkeerd is, maar dat wel voldoet en dat bovendien erg goed koop is. Aangezien het medium direct in contact komt met gameten is het een essentieel hulpmiddel en zou het voorzien moeten zijn van een adequate CE markering.

In dit geval staat de KLEM op het standpunt dat u zo snel mogelijk moet overstappen op een CE-gemarkeerd alternatief medium, tenzij de fabrikant kan aantonen dat hij bezig is met CE markering en dat deze binnen 1 jaar na het verschijnen van deze richtlijn verkregen zal zijn. Bij het uitblijven van CE markering na 1 jaar, zal alsnog moeten worden overgestapt op een alternatief medium.

Indien gekozen wordt voor doorgebruiken voor de periode van 1 jaar, dan is een onderbouwing nodig volgens de stappen genoemd onder art. 4 van de KLEM richtlijn:

1) Alternatieven met CE-markering:

Deze zijn beschikbaar, maar duur. Bovendien is er jarenlange ervaring met het wasmedium en met goed resultaat.

2) Risicoanalyse:

Leg kort uit hoe het middel gemaakt en getest wordt (op soortgelijke wijze als CE-gemarkeerde media). Mede door de lange gebruiksgeschiedenis is het risico nihil. Verder

Richtlijn Gebruik van reagentia, materialen en apparatuur tijdens geassisteerde voortplanting

wordt het “slechts” gebruikt voor sperma wassen en niet voor bijvoorbeeld langdurige embryo-kweek.

3) Geschiedenis:

Laat zien dat het medium al jarenlang succesvol wordt gebruikt, bijvoorbeeld door overzichten van IUI in jaarverslagen.

4) FDA clearance:

In dit geval zal er, naast het ontbreken van CE, meestal ook geen FDA clearance zijn. Mocht dat wel het geval zijn, dan kan dat worden vermeld. FDA clearance kan dan gezien worden als een kwaliteitskeurmerk (waarna toelating tot de USA IVF-markt), maar kan de CE niet vervangen in de zin van aansprakelijkheid door de leverancier.

5) Externe informatie:

Ga op zoek naar collega's die hetzelfde medium gebruiken. Maak hier een kort rapport van, inclusief resultaten van het externe lab. Ook wetenschappelijke publicaties waarin het product genoemd staat kunnen worden gebruikt.

6) Testen op veiligheid en doelmatigheid:

Vraag testrapporten op bij de leverancier, bij collega's, of test het medium zelf. Hiervoor kan bijvoorbeeld een sperma overlevingstest worden gebruikt.

7) Indicatoren:

Geef aan welke KLEM-kwaliteitsindicatoren van toepassing zijn op het medium. Er valt hierbij te denken aan: zwangerschapskan na IUI en fertilisatiepercentage bij IVF.

8) Beleidscyclus:

Het verdient aanbeveling om een lijst op te stellen van alle essentiële, niet-CE-gemaakte hulpmiddelen die gebruikt worden op het laboratorium. Deze lijst kan jaarlijks worden besproken tijdens de managementreview, waarbij wordt nagegaan of er inmiddels alternatieven zijn met een keurmerk.