Ingangsdatum: 6-6-2023
Revisiedatum: 6-6-2028
Status: Definitief

VERENIGING VOOR KLINISCHE EMBRYOLOGIE

De revisietermijn wordt op 5 jaar gesteld.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave....1
Hoofdstuk 1. Algemeen....2
Artikel 1.1 Doel....2
Artikel 1.2 Toelichtende documenten....2
Artikel 1.3 Definities en afkortingen....3
Hoofdstuk 2. Werkterreinen IVF-laboratorium....5
Hoofdstuk 3. Het IVF-laboratorium: een weefselinstelling....5
Artikel 3.1. Organisatie, personeel en management....5
Artikel 3.2 Bedrijfsbeëindiging....6
Artikel 3.3. Kwaliteitssysteem....6
Artikel 3.4 Toezicht op de KLEM laboratoria....7
Artikel 3.5 Apparatuur en materialen (bij geassisteerde voortplanting gebruikte reagentia, materialen en apparatuur, ART-producten)....7
Artikel 3.6 Gebouwen en voorzieningen....16
Hoofdstuk 4. Melding van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen....18
Artikel 4.1 Meldingsplicht....18
Artikel 4.2 Definities van meldenswaardige ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen....18
Hoofdstuk 5. Donorselectie en verkrijging van geslachtscellen....20
Hoofdstuk 6. Ontvangen, bewaren en bewerken....20
Artikel 6.1 Traceerbaarheid....20
Artikel 6.2 Bewerkingsprocedures en validaties....21
Artikel 6.3 Bewaring van menselijke geslachtscellen en/of embryo’s in het IVF-laboratorium....22
Artikel 6.4 Distributie....23
Hoofdstuk 7. Wetenschappelijk onderzoek met menselijke geslachtscellen en embryo's....23
Opstellers richtlijn....24
Bijlage
Lijst van vigerende wet- en regelgeving en aanvullende bronnen....25

Hoofdstuk 1. Algemeen

Artikel 1.1 Doel

Deze norm:

1. geeft een opsomming van de vigerende wet- en regelgeving betreffende de kwaliteit en de veiligheid van menselijke geslachtscellen en embryo's bestemd voor toepassing op de mens die gelden voor IVF-laboratoria (zie bijlage 'Lijst van vigerende wet- en regelgeving en aanvullende bronnen'), ***de letterlijke teksten uit de wet- en regelgeving zijn vetgedrukt en in italic***, *de letterlijke teksten uit toelichtende documenten zijn in italic*.
2. geeft, op onderwerpen waar de vigerende wet- en regelgeving en eventuele toelichtende documenten niet eenduidig zijn voor toepassing op het vakgebied van vruchtbaarheidsbehandelingen, definities, kwaliteitseisen of toelichting specifiek voor IVF-laboratoria, opgesteld door de KLEM,
3. geeft, op onderwerpen waar (internationale) kwaliteitsnormen niet duidelijk zijn voor toepassing op het vakgebied van vruchtbaarheidsbehandelingen definities, kwaliteitseisen of toelichting specifiek voor IVF-laboratoria, opgesteld door de KLEM,
4. stelt de vigerende veldnormen vast waaraan de laboratoria die de betreffende technieken uitvoeren moeten voldoen, te weten:
   a. deze norm,
   b. Kwaliteitsnorm Geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen
   c. Kwaliteitsnorm Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel NVOG en KLEM
   d. Advies NVKC/KLEM Semenbewerking in het kader van IUI
   e. Advies NVKC/KLEM Controle na vasectomie
   f. Advies NVKC/KLEM Semenanalyse
   g. Landelijk standpunt spermadonatie
   h. Standpunt Geassisteerde Voortplanting en Infecties
   i. Standpunt IVM In Vitro Maturatie
   j. KLEM/NVOG Standpunt Fertiliteitspreservatiezorg in Nederland

Artikel 1.2 Toelichtende documenten

Bij het opstellen van deze norm is, behalve van de genoemde bronnen onder artikel 1.1, gebruik gemaakt van de documenten die beschouwd moeten worden als toelichting of advies. Teksten uit deze bronnen zijn geel gemarkeerd. Het betreft de volgende documenten:

1. ESHRE Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015),
2. ESHRE PGT consortium, Good practice recommendations for preimplantation genetic testing (PGT) (2020)
3. Modelreglement Embryowet (2018)
4. EDQM guide to the quality and safety of tissues and cells for human application (2019)
5. EU MD Borderline Manual (2019)
6. EU MDCG Guidance on classification of medical devices (2021) (kort: Guidance document on MedDev's)
7. EU IVD Borderline Guidelines (2012)

VERENIGING VOOR KLINISCHE EMBRYOLOGIE

Artikel 1.3 Definities en afkortingen

Afkortingen:

- ART: Assisted Reproductive Technologies, geassisteerde voortplanting.
- CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
- CE: Conformité Européenne
- EDQM: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
- ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology
- EU: Europese Unie
- FDA: Food and Drug Administration (USA)
- GMP: Good Manufacturing Practice
- HEPA: High Efficiency Particulate Air. Een HEPA luchtfilter houdt tot 99,999995% van alle stofdeeltjes groter dan 0,3 micrometer tegen
- ICSI: Intra Cytoplasmatische Sperma Injectie
- IGJ: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
- ISO: International Standardization Organization
- IUI: Intra-uteriene inseminatie. Een medische behandeling waarbij semen in de baarmoederholte worden gebracht met als doel een zwangerschap te bewerkstelligen.
- IVDD: In-vitro diagnostica directive; Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices
- IVF-MD: IVF Medical Device
- IVD-MH: medisch hulpmiddel voor in vitro diagnostiek conform EU Verordening 2017/746
- IVDR: In Vitro Diagnostics Regulation, zie Verordening (EU) 2017/746
- IVF: In-vitro Fertilisatie
- IVM: In-vitro Maturatie
- JCI: Joint Commission International
- KLEM: Vereniging voor Klinische Embryologie
- MAR: Medical Assisted Reproduction
- MD: Medical Device (medisch hulpmiddel)
- MDCG: Medical Device Coordination Group
- MDR: Medical Device Regulation, zie Verordening (EU) 2017/745
- MEA: Mouse Embryo Assay
- MESA: Microchirurgische Epididymale Sperma Aspiratie
- MH: medisch hulpmiddel conform EU Verordening 2017/745
- NVKC: Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
- NVOG: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- NVMM: Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
- PESA: Percutane Epididymale Sperma Aspiratie
- PGT: Preïmplantatie Genetisch Testen
- SEC: Single European Code
- SOHO: Surveillance of Substances of Human Origin
- TESE: TEsticulaire Sperma Extractie
- TRIP: Transfusie en Transplantatie reacties in patiënten
- VOS: Vluchtige Organische Stof

- VWS: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- WGBO: Wet inzake de geneeskundige behandelingsovereenkomst

Definities:

- "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 Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ);
- „distributie": het transport en de aflevering van geslachtscellen en embryo's bedoeld voor toepassing op de mens naar de gezondheidszorginstelling waar zij op het menselijk lichaam worden toegepast (EU richtlijn 2004/23/EG art. 3k, EU richtlijn 2006/86/EG);
- "donor": iemand die geslachtcellen afstaat aan een ontvanger, dit kan een partner, een algemene gameetdonor of een eigen gameetdonor zijn;
- "ejaculaat": het bij een zaadlozing geproduceerde semen
- "essentieel": wat een effect kan hebben op de kwaliteit en/of de veiligheid van de weefsels en cellen of ermee in contact komt (EU richtlijn 2006/86/EG, Artikel 2, punt h); "essentiële apparatuur": alle apparatuur die van invloed is op essentiële bewerkings- of bewaringscondities van gameten of embryo's. (EU Borderline manual 2019);
- "Gameet": Geslachtscel;
- "Geregistreerd klinisch embryoloog": een door de KLEM erkende klinisch embryoloog die registerlid is van de KLEM;
- „geslachtscellen en embryo's": alle weefsels (ovarium- en testisweefsel), cellen (zaad- en eicellen) en embryo's die bestemd zijn om voor geassisteerde voortplanting te worden gebruikt;
- "Herleidbare standaard": de kalibratie is herleidbaar – via een ononderbroken ketting van kalibraties – naar een internationale standaard
- "IVF-laboratorium": een Nederlands vergunninghoudend IVF laboratorium
- "Notified body": aangemelde (keurings)instantie, die door een overheid is aangewezen om op verzoek van fabrikanten producten te testen of deze voldoen aan de daarvoor geldende Europese richtlijnen;
- „partnerdonatie": donatie van geslachtscellen tussen een man en een vrouw die verklaren een intieme lichamelijke relatie te hebben (EU richtlijn 2006/17/EG art. 1b en EU richtlijn 2006/86/EG art.2b);
- "Recipiënt voor specimens": een hulpmiddel, al dan niet van het vacuümtype, dat door zijn fabrikant speciaal is bestemd om specimens afkomstig van het menselijk lichaam rechtstreeks op te vangen en te bewaren met het oog op een in-vitrodiagnostiekonderzoek (Verordening (EU) 2017/746);
- "Satelliet-IVF": fase 1 van de IVF/ICSI behandeling vindt plaats in een samenwerkende kliniek, waarna de patiënte de follikelpunctie ondergaat in een vergunninghoudend IVF-centrum;
- "Semen": Sperma, zaadvloeistof;
- "Transport-IVF": fase 1 en 2 van de IVF/ICSI behandeling vindt plaats in een samenwerkende kliniek, waarna de eicellen naar het IVF laboratorium worden getransporteerd;

- "Verordening": Een verordening mag niet door de lidstaten worden omgezet in nationale wetgeving i.t.t. Richtlijnen, waardoor een verordening in alle lidstaten van de Unie per definitie tot een gelijk resultaat leidt.

VERENIGING VOOR KLINISCHE EMBRYOLOGIE

Hoofdstuk 2. Werkterreinen IVF-laboratorium

De werkterreinen van een IVF-laboratorium omvatten minimaal:
- Laboratoriumfase IVF / ICSI
- Cryopreservatie van embryo's

Optioneel kan dit aangevuld worden met de werkterreinen:
- Laboratoriumfase IUI
- Semendiagnostiek
- Cryopreservatie van zaadcellen uit ejaculaat
- Cryopreservatie van zaadcellen uit de testis (TESE) of epididymis (MESA/PESA)
- Cryopreservatie van eicellen
- Cryopreservatie van ovariumweefsel
- Cryopreservatie van testisweefsel
- Biopsieën bij embryo's
- Wetenschappelijk onderzoek

Hoofdstuk 3. Het IVF-laboratorium: een weefselinstelling

Artikel 3.1. Organisatie, personeel en management

1. Het IVF-laboratorium wijst een "verantwoordelijk persoon" aan die voldoet aan de voorwaarden en de verantwoordelijkheden gesteld in het Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006 art. 4.4 en de EU richtlijn 2004/23/EG art. 17.
   a. De "verantwoordelijk persoon" is een registerlid van de KLEM (deze norm).

2. <u>Eindverantwoordelijkheid</u>
   a. ***"Het IVF-laboratorium wordt geleid door een embryoloog met een KLEM-registratie of een embryoloog met vergelijkbare competenties. Deze embryoloog is eindverantwoordelijke voor alle handelingen in het laboratorium om te komen tot een embryo"*** (Planningsbesluit in-vitrofertilisatie 2016 Bijlage 3 art. 2).
   b. De eindverantwoordelijke van het IVF-laboratorium heeft *bij voorkeur minimaal 6 jaar aantoonbare ervaring op het vakgebied van vruchtbaarheidsbehandelingen en humane embryologie* (ESHRE Revised guidelines for good practice in IVF laboratories, 2015).
   c. ***"De beoordeling van de vraag of de competenties van een embryoloog vergelijkbaar zijn met die van KLEM-geregistreerde collega's, zal gebeuren na advies van de KLEM"*** (toelichting op Planningsbesluit in-vitrofertilisatie 2016, Bijlage 3, artikel 2).
      # De KLEM stelt dit advies op conform de regels vastgelegd in het opleidingsreglement (deze norm).
   d. ***"De medisch inhoudelijke eindverantwoordelijkheid voor de behandeling als geheel van patiënten met vruchtbaarheidsstoornissen, die gebruik maken van embryo's uit het IVF-laboratorium, wordt gedragen door een geregistreerd gynaecoloog"*** (Planningsbesluit in-vitrofertilisatie 2016 Bijlage 3 art. 2) .

3. Het IVF-laboratorium dient minimaal te beschikken over twee geregistreerd klinisch embryologen of een geregistreerd klinisch embryoloog en een klinisch embryoloog in opleiding.

4. Indien noodzakelijk (bv. ziekten, vakanties), dient door regelingen met andere IVF-laboratoria, een geregistreerde klinisch embryoloog geraadpleegd te kunnen worden (Huishoudelijk Reglement H4 art. 6 KLEM).

5. Indien het IVF-laboratorium meewerkt aan transport-IVF of satelliet-IVF met één of meerdere samenwerkende klinieken, dient een klinisch embryoloog zitting te hebben in de geformaliseerde overlegstructuur tussen het behandelteam van het IVF-centrum enerzijds en de behandelteams van de samenwerkende klinieken anderzijds (deze norm).

6. Het IVF-laboratorium dient een regeling te hebben waarbij altijd een klinisch embryoloog bereikbaar is die adequate beslissingen kan nemen aangaande de bedrijfsvoering of patiëntbehandelingen (deze norm).

7. "***De medewerkers zijn, onder meer wat betreft opleidingsniveau, kennis en ervaring, geschikt voor de door hen uit te voeren werkzaamheden"*** (Eisenbesluit Lichaamsmateriaal 2006 art 2.1).
   a. De geregistreerde klinisch embryoloog voldoet aan de eisen voor registratie en herregistratie van de KLEM zoals vastgelegd in het opleidingsreglement en het herregistratiereglement respectievelijk (Huishoudelijk Reglement KLEM).
   b. Een klinisch embryoloog in opleiding volgt het opleidingsprogramma zoals is vastgelegd en goedgekeurd door de commissie opleiding van de KLEM (Huishoudelijk Reglement KLEM).
   c. De medewerkers dienen over aantoonbare bekwaamheid te beschikken voor de door hen uit te voeren werkzaamheden, e.e.a. volgens de voorschriften van de EU richtlijn 2006/86/EG Bijlage I, par. B.

Artikel 3.2 Bedrijfsbeëindiging

1. "***Het IVF-laboratorium beschikt over overeenkomsten en procedures die verzekeren dat in geval van bedrijfsbeëindiging, ongeacht de reden daarvoor, het daar bewaarde lichaamsmateriaal wordt overgedragen overeenkomstig de daarop betrekking hebbende toestemming, aan een of meer andere weefselinstellingen die daarvoor zijn erkend"*** (Eisenbesluit Lichaamsmateriaal 2006 art. 4.7).
   a. Ter uitvoering van punt 1 (Bedrijfsbeëindiging) zijn in het Huishoudelijk Reglement van de KLEM regels vastgelegd m.b.t. de waarborging van de continuïteit van patiëntenzorg en van de opslag van patiëntenmateriaal door andere registerleden (Huishoudelijk Reglement H4 art. 7 KLEM).

Artikel 3.3. Kwaliteitssysteem

1. Het IVF-laboratorium onderhoudt "***een gedocumenteerd kwaliteitssysteem m.b.t. de werkzaamheden waarvoor een erkenning, aanwijzing, machtiging of vergunning wordt gevraagd"***, in overeenstemming met de vastgestelde normen zoals beschreven in het Eisenbesluit Lichaamsmateriaal 2006 art. 2.2 en de EU richtlijn 2006/86/EG Bijlage I, art. A4.
   a. Het kwaliteitssysteem dient aantoonbaar door externe onafhankelijke competente auditoren te worden beoordeeld. (deze norm).

2. "***Het bestuur van een instelling waar buiten het menselijk lichaam embryo's tot stand worden gebracht of anderszins handelingen met embryo's worden verricht, stelt een***

***protocol vast betreffende handelingen met geslachtscellen en embryo's*"** (Embryowet, art. 2). Dit instellingsprotocol kan een lijst zijn met alle handelingen met verwijzingen naar de desbetreffende procedures en documenten (Brief VWS dd 14-05-2014).

a. Het instellingsprotocol dient een onderdeel te zijn van het kwaliteitssysteem van het IVF-laboratorium (deze norm).

Artikel 3.4 Toezicht op de KLEM laboratoria

1. Het IVF-laboratorium dient een vergunning te hebben van VWS (Planningsbesluit in-vitrofertilisatie 2016). In het kader van deze vergunningverlening wordt het IVF-laboratorium op regelmatige basis door de IGJ bezocht. De frequentie hiervan wordt bepaald door IGJ.

2. Het IVF-laboratorium dient op regelmatige basis te worden geaudit in het kader van het kwaliteitssysteem, zie ook 3.3 1a. De frequentie en aard van de externe audits wordt bepaald door de persoon of instantie die het kwaliteitssysteem beoordeelt, accrediteert of certificeert.

3. Het IVF-laboratorium dient actief te participeren in door de KLEM georganiseerde kwaliteitsactiviteiten. Het IVF-laboratorium dient jaarlijks de kwaliteitsindicatoren aan te leveren aan de KLEM en het dient actief deel te nemen aan de kwaliteitsindicatorenbespreking (deze norm).

4. "***Het IVF-centrum neemt deel aan de uniforme landelijke IVF-registratie van de NVOG***" (Planningsbesluit in-vitrofertilisatie 2016 Bijlage 3, art. 3).

Artikel 3.5 Apparatuur en materialen (bij geassisteerde voortplanting gebruikte reagentia, materialen en apparatuur, ART-producten)

1. Het gebruik en beheer van ART-producten in een IVF-laboratorium wordt gereguleerd enerzijds in de wet- en regelgeving ten aanzien van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen (de EU richtlijn 2004/23/EG en de opvolger van deze richtlijn, de EU Verordening (concept versie COM(2022) 338 final, 2022/0216 die naar alle waarschijnlijkheid in 2023 geldend wordt) en anderzijds in de wet- en regelgeving ten aanzien van medische hulpmiddelen en van medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek (EU Verordeningen 2017/745 en 746).

   Omdat deze wetsteksten vaak abstract zijn en niet in detail ingaan in de vereisten op het vakgebied van ART, heeft de Raad van Europa twee instituten opgericht die de wetgeving vertalen in concrete guidelines. Voor de "weefsels en cellen" wetgeving is dat de European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) (zie bijvoorbeeld artikel 50 van de EU Verordening (concept versie COM(2022) 338 final, 2022/0216), voor de "medische hulpmiddelen" wetgeving is dat de Medical Device Coordination Group (MDCG) (zie bijvoorbeeld artikel 103 en 105 van de EU Verordening 2017/745).
   Om deze redenen worden in deze norm de EDQM guide (2022) "Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 5th Edition" en de MDCG 2021-24 "Guidance on classification of medical devices" als de belangrijkste richtlijnen beschouwd.

2. <u>ART-producten regulering volgens "weefsels en cellen" wet- en regelgeving</u>
   a. ***"Voor het verkrijgen van een erkenning als bedoeld in artikel 9 van de wet voldoet een instelling aan bijlage I bij richtlijn 2006/86/EG"*** (Regeling veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal).

IVF laboratoria hebben een erkenning als orgaanbank en dienen te voldoen aan bijlage I bij richtlijn 2006/86/EG.

b. ***"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) en richtlijn 98/79/EG (betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek"*** (EU richtlijn 2006/86/EG Bijlage 1, par. C).
Opmerking:
- De EU richtlijn 93/42 is in 2017 vervangen door de verordening EU 2017/745.
- De EU richtlijn 98/79 is in 2017 vervangen door de verordening EU 2017/746.

"Voor zover mogelijk wordt uitsluitend gebruikgemaakt van medische hulpmiddelen die van de CE-markering voorzien zijn" (EU richtlijn 2006/17/EG, Bijlage IV, punt 1.3.10).

"*Critical consumables and media should be quality-controlled, fit for their purpose, of embryo-culture grade and, when available for the intended use and providing at least equal results as qualified alternatives, be CE-marked."* (EDQM guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, version 5 (2022), par. 29.2.3. Materials, consumables and reagents (blz 340)).

"*Alle verbruiksartikelen en media moeten geschikt zijn voor hun doel, bestemd voor embryo kweek en bij voorkeur CE-gemarkeerd."* (ESHRE Revised guidelines for good practice in IVF laboratories, 2015).

c. ART-producten (inclusief apparatuur) en technische voorzieningen die in het IVF laboratorium worden gebruikt tijdens het verkrijgen, bewerken, bewaren en distribueren van geslachtscellen en/of embryo's bestemd voor toepassing op de mens dienen door het laboratorium ingedeeld te zijn als "essentieel" of als "niet-essentieel" (deze norm).
Als leidraad hiervoor wordt de indeling in de tabel in paragraaf 3.5.4 van deze norm gegeven, waarbij elk IVF-laboratorium zelf de mogelijkheid heeft om naast de genoemde apparatuur nog meer van de eigen apparatuur te benoemen als "essentieel", indien ze gebruikt wordt voor geslachtscellen en embryo's bestemd voor toepassing op de mens (deze norm).

d. Kwaliteitscontrole en acceptatie van verbruiksartikelen en media:
Het gebruik van op kwaliteit gecontroleerde media, olie en disposables wordt aanbevolen. Indien de kwaliteitscontrole testen voor IVF-doeleinden niet beschikbaar zijn, dient dit door het laboratorium zelf of door een aangewezen bedrijf uitgevoerd worden. Daarnaast dient het laboratorium bij aankomst de ongeschonden toestand van de verpakking en de gepaste leveringscondities te controleren. Documentatie van kwaliteitscontrole moet bijgeleverd zijn bij commerciële media en deze moeten corresponderen met de geleverde batch" (ESHRE Revised guidelines for good practice in IVF laboratories, 2015).

Geschikte validatie, kwaliteitscontrole en acceptatie procedures:
"For MAR procedures, currently no test system with the necessary biological sensitivity exists, apart from an assessment of the actual clinical performance. New equipment should be qualified and methods should be validated before entering clinical use. Such validation should include installation, operational (technical) qualification and performance qualification, by comparison with laboratory key performance indicators (KPI) for similar types of equipment or methods already existing in the laboratory (EDQM guide to the quality and safety of tissues and cells for human application", version 5 (2022), par. 29.2.2. Validation (blz 339)).

Het laboratorium dient voor alle essentiële verbruiksgoederen en media (zoals vastgesteld volgens paragraaf 3.5.2.c van deze norm) te beschrijven welke validatie en kwaliteitscontrole procedures gebruikt worden. Er dient een keuze gemaakt te worden uit de volgende mogelijkheden: zie aanschafadvies in paragraaf 3.5.4 (deze norm).

e. "***Alle essentiële apparatuur en technische voorzieningen worden geïdentificeerd en gevalideerd, regelmatig geïnspecteerd en preventief onderhouden volgens de aanwijzingen van de fabrikant***" (EU richtlijn 2006/86/EG Bijlage I par. C).

"***Alle apparatuur, die een essentiële meetfunctie heeft, wordt geijkt aan een herleidbare standaard, indien die beschikbaar is***" (EU richtlijn 2006/86/EG Bijlage I, par. C)

De validatie van de genoemde essentiële apparatuur en ijking van apparatuur die een essentiële meetfunctie heeft, kan door het IVF-laboratorium zelf of door een geschikt extern (gecertificeerd) bedrijf worden uitgevoerd met behulp van geschikte gevalideerde (gecertificeerde) apparatuur die essentiële parameters meet. Deze apparatuur dient geijkt te zijn aan een herleidbare standaard, indien die beschikbaar is. Zowel de essentiële parameters als de kritische grenswaarden voor deze parameters dienen te zijn beschreven (deze norm).

f. De voortgang van de laboratoriumfase van de behandeling dient te zijn gewaarborgd waar het het functioneren van apparatuur betreft.
   - Voor essentiële apparatuur waarbij stroomuitval of stroomonderbreking ernstige schade kan toebrengen aan geslachtscellen en/of embryo's, die in de betreffende apparatuur bewerkt of bewaard worden (cryo-apparatuur en incubatoren), dient noodstroom-voorziening aanwezig te zijn. Daarnaast wordt noodstroomvoorziening aanbevolen voor koelkasten en vriezers waarin media worden bewaard die dagelijks nodig zijn en niet op korte termijn zijn te vervangen.
   - Voor essentiële apparatuur, waarin geslachtscellen en/of embryo's bewaard worden (incubatoren en cryo-opslagvaten), dient een monitoringsysteem aanwezig te zijn dat het functioneren continue (24 uur/7 dagen) bewaakt en bij afwijkingen daarvan melding maakt. Daarnaast wordt een monitoringsysteem aanbevolen voor koelkasten en vriezers waarin media worden bewaard.

   - Na constateren van disfunctioneren van apparatuur dient een procedure in werking te treden teneinde de voortgang van de laboratoriumfase van de behandeling te waarborgen middels bijvoorbeeld back-up apparatuur of noodstroom.

3. <u>ART-producten regulering volgens "medische hulpmiddelen" wet- en regelgeving</u>
   a. ***"De volgende producten worden eveneens aangemerkt als medische hulpmiddelen: hulpmiddelen voor de beheersing of ondersteuning van de bevruchting;"*** (verordening EU 2017/745, artikel 2 Definities)

   De beslissing of een bepaald ART-product geclassificeerd is als "medisch hulpmiddel" is niet aan de beroepsgroep, maar aan de Bevoegde Autoriteit van elke EU lidstaat ("***Het dient aan de lidstaten te zijn om per geval te beslissen of een product al dan niet onder het toepassingsgebied van deze verordening valt. Om te garanderen dat de besluitvorming met betrekking tot de kwalificatie in dat verband in alle lidstaten consequent is, in het bijzonder met betrekking tot grensgevallen, moet de Commissie de mogelijkheid hebben om, op eigen initiatief of op gemotiveerd verzoek van een lidstaat, na raadpleging van de coördinatiegroep voor medische hulpmiddelen (Medical Device Coordination Group —***

MDCG), per geval te beslissen of een specifiek product, een specifieke categorie of groep van producten al dan niet onder het toepassingsgebied van deze verordening valt." (EU verordening 2017/745, Overweging 8, pag 2).

b. Voor hulpmiddelen die worden vervaardigd en gebruikt binnen zorginstellingen gelden de regels zoals vermeld in de EU verordening 2017/745, Artikel 5, punt 4 en 5 (pag 21), waaronder de verplichting dat het laboratorium informatie openbaar maakt en de bevoegde autoriteit informatie verstrekt over onder andere:
   - een rechtvaardiging voor de vervaardiging, en het gebruik ervan;
   - een verklaring waaruit blijkt dat de hulpmiddelen voldoen aan de algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I bij deze verordening (pag. 94), zoals:
     # dat de hulpmiddelen de beoogde prestaties leveren en zodanig zijn ontworpen en vervaardigd dat zij onder normale gebruiksomstandigheden geschikt zijn voor hun beoogde doeleind,
     # dat er een risicoanalyse en een risicomanagementplan is opgesteld, waarbij ook rekening is gehouden met redelijkerwijs voorzienbaar verkeerd gebruik,
   - documentatie over de productiefaciliteit en het productieproces, het ontwerp en de prestatiegegevens van de hulpmiddelen, met inbegrip van het beoogde doeleind;
   - dat de hulpmiddelen worden vervaardigd en gebruikt met inachtneming van een passend kwaliteitsmanagementsysteem;
   - een evaluatie van de ervaring die is opgedaan met het klinisch gebruik van het hulpmiddel.

c. Toelichtende documenten ter verduidelijking van de definitie van een medisch hulpmiddel voor de beheersing of ondersteuning van de bevruchting verduidelijkt met voorbeelden:

   EU MD Borderline Manual, 2019:
   "Devices that act in a physical or mechanical way intended to be used for IVF/ART (such as pipettes or syringes): class I" kunnen mogelijk als "medisch hulpmiddel" geclassificeerd worden.

   EU MDCG Guidance on classification of medical devices, 2021:
   - "*Embryo transfer catheter and insemination catheter": class I;*
   - *"Devices intended for long term storage of biological substances and tissues such as corneas, sperm, human embryos, etc. (i.e. containers, bags)": class IIa;*
   - *"Fridges/freezers specifically intended for storing blood, tissues etc.": class IIa;*
   - *"Devices intended to separate cells by physical means, e.g. gradient medium for sperm separation: class IIb"* ;
   - *"IVF or ART products without principal pharmacological/metabolic action (substances or mixture of substances): class III";*
   - *IVF cell media without human albumin: class III";*
   - *IVF cell media with human albumin: class III"*

d. Definities en toelichting t.a.v. medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek:

   (EU verordening 2017/746, artikel 2 (Definities), ten aanzien van de In Vitro Diagnostics Medical Devices:
   „medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek": elk medisch hulpmiddel dat een reagens, een reactief product, een kalibrator, een controlemateriaal, een kit, een instrument, een apparaat, een toestel, software 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 informatie te verschaffen over een of meer van de volgende elementen, o.a.: over een fysiologisch of pathologisch proces of een fysiologische of pathologische toestand;"
"Recipiënten voor specimens worden ook als medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek beschouwd;"

EU IVD Borderline Guidelines (2012):
"Other glass or plastic tubes, cups, cuvettes or other receptacles into which the specimen is placed during the analytical process (by aliquoting or otherwise), are not considered to be 'specimen receptacles' within the meaning of the IVDD. They are considered to be general laboratory equipment."

"A product intended to transfer the sample, but which is not specifically intended by its manufacturer for the primary containment and preservation of specimens derived from the human body for the purpose of in vitro diagnostic examination, is usually not considered to be an IVD (e.g. plastic pipettes to transfer blood drop from finger to rapid test)"

"If the product does not possess specific characteristics that make it suitable for one or more identified in vitro diagnostic examination procedures, then the manufacturer is not allowed to qualify its product as an IVD. A manufacturer is not allowed to affix the CE mark on a piece of general laboratory equipment as a marketing claim. Merely adding the statement "for in vitro diagnostic use" to a product is not sufficient to qualify a product as an IVD." (zie ook EU Verordening 2017/746, Artikel 1, punt 3).

Voorbeelden van producten voor algemeen laboratoriumgebruik die niet als IVD-MD worden beschouwd (EU IVD Borderline Guidelines (2012)):
- *"General purpose pipettes (e.g. single or multiple pipettes, plastic pipettes, Pasteur pipettes),"*
- *"General laboratory equipment (e.g. balances, general centrifuges, sterilizers for laboratory equipment)".*

4. <u>Classificatie en regels ten aanzien van aanschaf, gebruik en beheer volgens de KLEM</u>

Omdat in de bovengenoemde wet- en regelgeving en de toelichtingsdocumenten zoals de borderline guidelines en manuals niet tot in detail duidelijk is hoe een IVF-laboratorium om moet gaan met de classificatie en het gebruik en beheer van apparatuur en materialen, heeft de KLEM op basis van bovengenoemde wet- en regelgeving en eigen interpretaties de volgende leidraad opgesteld (zie onderstaande tabel).

Betekenis van de gebruikte afkortingen in de tabel:

Kolom "EU2006/86": Classificatie volgens wet- en regelgeving EU 2006/86:
- Ess = Essentieel: het ART-product komt ofwel direct in contact met gameten en/of embryo's, of er zijn (naar oordeel van de KLEM) voldoende aanwijzingen of wetenschappelijk bewijs dat het ART-product door direct of indirect contact een nadelig effect kan hebben op de kwaliteit en/of de veiligheid van de gameten en/of embryo's;
- N-Ess = niet-essentieel;

- NVT = niet van toepassing: het ART product wordt niet gebruikt binnen een behandeling met gameten of embryo's die bestemd zijn voor toepassing op de mens (maar voor diagnostiek).

NB: bij de risico inschatting of het ART-product wel of geen effect kan hebben op de kwaliteit en/of veiligheid is de aanname dat het product correct gebruikt en onderhouden wordt.

Kolom "EU2017/745": Classificatie volgens wet- en regelgeving EU 2017/745" (MDR). Waar deze wetgeving niet duidelijk is wordt de classificatie van de EU MDCG Guidance document on MedDev's (2021) gebruikt (in de kolom inclusief de "Rule" in het MDCG document waar het betreffende product onder valt) en/of bijbehorende EU MD Borderline Manual (2019) (MD-BM-2019).

- MH = Medisch Hulpmiddel volgens de MDCG, en er zijn producten op de markt met een CE-markering conform de EU 2017/745 en met een declaration of conformity van de fabrikant waarop verklaard wordt dat de "intended use" inderdaad voor ART of IVF is (zie archief van deze declaraties op de website van de KLEM).
- MH-S = Medisch Hulpmiddel volgens de MDCG, waarbij twee of meer producten of oplossingen samengevoegd worden door het IVF-laboratorium die allen voorzien zijn van een CE-markering conform de EU 2017/745 inclusief een declaration of conformity van de fabrikant waarop verklaard wordt dat de "intended use" inderdaad voor ART of IVF is en in de voorschriften van de fabrikant vermeld staat dat de betreffende producten samengevoegd mogen worden; dit geldt ook als vergelijkbare producten van andere fabrikanten worden samengevoegd. Deze als "MH-S" geclassificeerde producten worden door deze norm niet beschouwd als "zelf "in huis" samengesteld medisch hulpmiddelen"
- MH-IH = Medisch Hulpmiddel volgens de MDCG dat zelf "in huis" samengesteld of aangepast wordt om tegemoet te komen aan de specifieke behoeften van patiënten doelgroepen waaraan naar de mening van het laboratorium niet op een passend prestatieniveau kan worden voldaan door een gelijkwaardig hulpmiddel dat op de markt beschikbaar is. Dit zijn bijvoorbeeld vloeistoffen waarbij producten samengevoegd worden waarvan ofwel een of meer producten geen CE-markering conform de EU 2017/745 hebben, ofwel de producten hebben wel een CE-markering, maar zonder de verklaring dat de "intended use" inderdaad voor ART of IVF is, ofwel volgens de voorschriften van de fabrikant niet expliciet vermeld wordt dat de betreffende producten samengevoegd mogen worden met een ander product.
- MH-F = Medisch Hulpmiddel volgens fabrikant; het ART-product wordt niet als medisch hulpmiddel beschreven in de MDCG-2021, er zijn echter producten op de markt met een CE-markering conform de EU 2017/745 met een "intended use" voor ART of IVF, waardoor het product toch als "MH" wordt geclassificeerd, omdat de bevoegde autoriteit blijkbaar dit besluit genomen heeft.
- N-MH-OLU = "off label use": wel een Medisch Hulpmiddel volgens de MDCG, maar het wordt door de MDCG niet geclassificeerd als een hulpmiddel te gebruiken bij ART en wordt door fabrikanten ook verkocht voor een "intended use" anders dan voor IVF of ART. Deze als "N-MH-OLU" geclassificeerde producten worden door deze norm daarom niet beschouwd als een "Medisch Hulpmiddel" in het kader van het gebruik bij ART.
- N-MH = niet geclassificeerd door de MDCG-2021 en de Borderline Manual (MD-BM-2019) als een Medisch Hulpmiddel;

Kolom "EU2017/746": Classificatie volgens wet- en regelgeving EU 2017/746" (IVDD) en/of EU IVD Borderline Guidelines (2012) (IVD-BG2012):
- IVD-MH = medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek:
- N-IVD-MH = geen medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek

Voor opvang of verkrijging van monsters van lichaamsproducten (waarbij geen contact is met het menselijk lichaam) met het doel van in vitro diagnostisch onderzoek
Kolom "Aanschaf advies" van de KLEM:
- A = Bij media, vloeistoffen en disposables die geclassificeerd zijn als "MH": schaf een product aan met een CE-markering conform de EU 2017/745 en met een declaration of conformity van de fabrikant waarop verklaard wordt dat de "intended use" inderdaad voor ART of IVF is;
- B = Bij apparatuur die geclassificeerd is als "MH": indien het betreffende apparaat aangeschaft of vervangen dient te worden: schaf een product aan met een CE-markering conform de EU 2017/745 en met een declaration of conformity van de fabrikant waarop verklaard wordt dat de "intended use" inderdaad voor ART of IVF is;
- C = Bij essentiële vloeistoffen en disposables die nog niet op de markt zijn met een correcte CE-markering: bepaal de gewenste eisen waaraan het product moet voldoen, doe jaarlijks een marktonderzoek (zijn er producten op de markt geïntroduceerd met een CE-markering conform de EU 2017/745 en met een declaration of conformity van de fabrikant waarop verklaard wordt dat de "intended use" inderdaad voor ART of IVF is), voer een risicoanalyse uit (met aandacht voor de theoretische kans dat het product toch een effect zou kunnen hebben op de kwaliteit en/of de veiligheid van gameten en/of embryo's bij verkeerd gebruik, gebruik onder niet-normale omstandigheden of bij niet correcte bewaarcondities of slecht onderhoud).
- D = Bij aanschaf van deze apparatuur of producten (ongeacht de classificatie wel/niet essentieel): doe voorafgaand aan aanschaf een marktonderzoek: zijn er producten op de markt geïntroduceerd met een CE-markering conform de EU 2017/745 en met een declaration of conformity van de fabrikant waarop verklaard wordt dat de "intended use" inderdaad voor ART of IVF is. Indien het product wel essentieel is, maar geen MH is volgens bovenstaande definitie, kan er voor gekozen worden om een niet CE gemarkeerd product aan te schaffen. Voorbeelden zijn apparatuur met een algemene functie, zoals flowkasten en warmhoudapparatuur.
- E = Er dient door het laboratorium een "MDR dossier" openbaar te zijn gemaakt waarin alle punten verwerkt zijn zoals genoemd in de EU verordening 2017/745, Artikel 5, punt 4 en 5 (pag 21) (zie ook bovenstaand punt 3.3 paragraaf hulpmiddelen die worden vervaardigd binnen zorginstellingen, en de voorbeelden op de website van de KLEM). Zie ook punt C.
- F = Schaf een product aan met een CE-markering conform de EU 2017/746 en met een declaration of conformity van de fabrikant waarop verklaard wordt dat de "intended use" inderdaad is: ofwel opvang container voor humane lichaamsvloeistoffen, ofwel voor het in-vitro-onderzoek van specimens die afkomstig zijn van het menselijk lichaam
- G = Geen advies

Kolom "Beheer advies"
- A = Elke batch dient een kwaliteitscontrole voor IVF, bijvoorbeeld een muis embryo test (MEA) of sperma overlevingstest, te hebben ondergaan, uitgevoerd door ófwel (bij voorkeur) de fabrikant of leverancier, ófwel het IVF-laboratorium zelf;
- B = Elk apparaat, verbruiksgoed of medium dat voorheen niet gebruikt is in het laboratorium dient een éénmalige implementatie validatie te ondergaan. Dit kan (in geval van een verbruiksgoed of medium) een muis embryo test (MEA) of sperma

overlevingstest zijn (uitgevoerd door ófwel (bij voorkeur) de fabrikant of leverancier, ófwel het IVF-laboratorium zelf). Het kan ook een prestatie analyse zijn, door een vergelijking van laboratorium key performance indicators (KPI) met die van een vergelijkbaar apparaat, verbruiksgoed of medium dat al gedurende langere tijd in het laboratorium gebruikt wordt. Een kwaliteitscontrole voor elke batch (in geval van een verbruiksgoed of medium) is niet nodig en in de praktijk ook nauwelijks uitvoerbaar.

- C = Apparatuur, die een essentiële meetfunctie heeft, dient met een door het laboratorium bepaalde frequentie geijkt te worden aan een herleidbare standaard;
- D = Alleen technische validaties / kwaliteitscontroles zijn noodzakelijk
- E = Geen advies

ART-product	Classificatie volgens wet- en regelgeving			Aan-schaf advies	Beheer advies
	EU 2006/86	EU 2017/ 745 vlgs MDCG-2021 en MD-BM2019	EU 2017/746 vlgs (IVD-BG2012		
Apparatuur					
opslagvaten die worden gebruikt voor de cryo-bewaarfase, cryo-apparatuur	Ess	MH: MDCG rule 2		B	D
incubatoren die worden gebruikt voor de in vitro kweekfase, inclusief Timelapse incubatoren (inclusief software)	Ess	MH: MDCG rule 2		B	B+C
Warmhoudapparatuur die wordt gebruikt om gameten en/of embryo's op de gewenste temperatuur buiten de incubatoren te bewaren, inclusief heated stages van microscopen en flowkasten, en tube-warmers	Ess	N-MH	N-IVD-MH	D	C+D
Werkstations, Biologische Veiligheidskasten, Flowkasten	Ess	N-MH	N-IVD-MH	D	C+D
Lasers	Ess	MH-F		B	D
ICSI en biopsie micromanipulatie apparatuur	N-Ess	MH-F		B	E
ICSI en biopsie injectoren	N-Ess	MH-F		B	E
Microscopen	N-Ess	N-MH		D	D
Centrifuges gebruikt voor semenwassen	N-Ess	N-MH	N-IVD-MH: IVD-BG2012 par. 1.4	G	D
Temperatuur- en CO2/O2 monitoring systemen zoals Xiltrix	N-Ess	N-MH	N-IVD-MH	D	C
Losse temperatuurmeters tbv validatie van warmhoud apparatuur en incubatoren	N-Ess	N-MH	N-IVD-MH	D	C
Losse CO2/O2 meters tbv validatie van incubatoren	N-Ess	N-MH	N-IVD-MH	D	C
Koelkasten voor opslag van oa kweekmedia	N-Ess	N-MH	N-IVD-MH	G	D
Vriezers voor opslag van oa kweekmedia	N-Ess	N-MH	N-IVD-MH	G	D
Kleine apparatuur gebruikt voor verplaatsen van vloeistoffen maar die zelf NIET in aanraking komt met de vloeistof (Pipetman, Pipetboy, multipetters, etc)	N-Ess	N-MH	N-IVD-MH: IVD-BG2012 par. 1.4	G	D
Kleine apparatuur gebruikt voor verplaatsen van vloeistoffen en die zelf WEL in aanraking komt met vloeistoffen die rechtstreeks in contact komen met gameten en/of embryo's (bijvoorbeeld oliedispenser)	Ess	N-MH		D	D
Andere kleine apparatuur zoals seal-apparaten	N-Ess	N-MH	N-IVD-MH	G	D
CASA of vergelijkbare apparatuur voor semendiagnostiek	N-Ess	N-MH	IVD-MH	F	D
Gassen					
CO2 gas	Ess	MH-OLU		D	B
N2 gas	Ess	N-MH		D	B
Leidingsysteem voor CO2 en N2 gas	Ess	MH-OLU**		D	B
Vloeibare stikstof	Ess/N-Ess*	MH: MD-BM2019 par. 8.29		A	E
Leidingsystemen voor vloeibare stikstof	Ess/N-Ess*	MH: MD-BM2019 par.8.29		B	E

VERENIGING VOOR
KLINISCHE EMBRYOLOGIE

Kweekmedia en oplossingen					
IVF kweekmedia en andere oplossingen die rechtstreeks in contact komen met gameten en/of embryo's bedoeld voor toepassing bij de mens, commercieel verkrijgbaar klaar voor gebruik	Ess	MH: MDCG Rule 3		A	A
IVF kweekmedia en andere oplossingen die in contact komen met gameten en/of embryo's waaraan een ander product moet worden toegevoegd volgens voorschrift van de fabrikant, waarbij alle oplossingen die worden samengevoegd een CE-markering hebben met een "intended use" voor ART. Opstellen van een MDR dossier is niet nodig.	Ess	MH-S: MDCG Rule 3		A	B
"in huis" samengestelde IVF kweekmedia of andere oplossingen die in contact komen met gameten en/of embryo's, waarbij één of meerdere deel-oplossingen of bestanddelen geen CE markering hebben met een "intended use" voor ART: het opstellen van een MDR dossier is noodzakelijk.	Ess	MH-IH: MDCG Rule 3		C+E	B
Olie gebruikt voor afdekken IVF kweekmedium	Ess	MH: MD-BM2019 par. 4.3		A	A
Disposables die rechtstreeks in aanraking komen met gameten en/of embryo's					
Kweekdishes	Ess	MH: MDCG Rule 2		A	A
Opvang tubes of potjes voor follikelvloeistof	Ess	MH: MDCG Rule 2		A	A of B
Opvang potjes voor semen te gebruiken voor ART behandelingen (IVF, IUI, cryopreservatie, etc)	Ess	MH: MDCG Rule 2		A	A of B
ICSI- en biopsie micromanipulatie pipetten	Ess	MH: MD-BM-2019		A	A
Denudatie- en eicel/embryo handling pipetten	Ess	MH: MD-BM-2019		A	A
Cryopreservatie disposables	Ess	MH: MDCG Rule 2		A	A
Pipetten gebruikt voor semen handling voor semen te gebruiken voor ART behandelingen (IVF, IUI, cryopreservatie, etc)	Ess	MH: MDCG Rule 2		A	A
Disposables die indirect in aanraking komen met gameten en/of embryo's					
Disposables (tubes, flesjes, etc) gebruikt voor langdurige opslag (langer dan een dag) van IVF kweekmedia en andere oplossingen die rechtstreeks in contact komen met gameten en/of embryo's bedoeld voor toepassing bij de mens	Ess	N-MH		C	A of B
Disposables (serologische pipetten, pipetpuntjes, etc) gebruikt voor handling van kweekmedia en andere oplossingen (gebruik: enkele seconden)	N-Ess	N-MH	N-IVD-MH: IVD-BG2012 par.1.4	G	E
„invasief hulpmiddel":een hulpmiddel dat gedeeltelijk of volledig in het lichaam binnendringt, hetzij door een lichaamsopening, hetzij door het lichaamsoppervlak (EU 2017/745, artikel 2, punt 6, blz 16)					
Eicel-punctie naalden	Ess	MH: MDCG Rule 6		A	A
Embryo Transfer catheters	Ess	MH: MDCG Rule 5		A	A
IUI catheters	Ess	MH: MDCG Rule 5		A	A
Patiënt Informatie Systemen					
Ziekenhuisbrede Patiënt Informatie Systemen zoals SAP, EPIC, etc	N-Ess	N-MH: MDCG MDCG 2019-11		G	E
Electronische patiëntendossiers op ART gebied (bijvoorbeeld LSFD)	N-Ess	N-MH: MDCG MDCG 2019-11		G	E
Timelapse software	Ess/N-Ess***	MH/ N-MH***		G	E

Witnessing systemen	N-Ess	N-MH		G	E
Disposables en oplossingen gebruikt voor diagnostiek (semenanalyses)					
Opvangpotjes voor semen te gebruiken voor diagnostiek (semenanalyses)	NVT		IVD-MH: IVD-BG2012 par. 1.3	F	E
Sementelkamers	NVT		IVD-MH: IVD-BG2012 par. 1.1	F	E
Pipetten gebruikt voor semen handling	NVT		N-IVD-MH: IVD-BG2012 par. 1.3.2	G	E

* afhankelijk van of er direct contact is tussen gameten/embryo's en de vloeibare stikstof. In geval van gesloten invries- en vitrificatiesystemen is er geen direct contact en is de vloeibare stikstof niet essentieel.

** Op dit moment bestaat er geen medisch leidingwerk specifiek voor IVF. Leidingensystemen dienen daarom te allen tijde eenmalig gevalideerd te worden bij implementatie, zie ook 3-5-2-d.

***Afhankelijk van of medische beslissingen worden genomen op basis van de software.

Artikel 3.6 Gebouwen en voorzieningen

1. ***"Indien in het kader van die werkzaamheden weefsels en cellen worden bewerkt terwijl zij aan de omgeving blootgesteld zijn, vindt die bewerking plaats in een omgeving met een gespecificeerde luchtkwaliteit en reinheid, zodat het risico van besmetting, inclusief kruisbesmetting tussen donaties, zo klein mogelijk is. De doeltreffendheid van deze maatregelen wordt gevalideerd en gemonitord."*** (EU richtlijn 2006/86/EG Bijlage I, par. D).
   Het aantal infecties in embryokweek en het aantal infecties bij de ontvanger na embryoplaatsing of inseminatie wordt gemonitord (deze norm).

2. ***"…de luchtkwaliteit zoals beoordeeld aan de hand van het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden, indien weefsels of cellen tijdens de bewerking aan de omgeving worden blootgesteld en daarna geen microbiële inactivatie ondergaan, overeen met klasse A zoals omschreven in de huidige versie van bijlage 1 bij de European Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) en Richtlijn 2003/94/EG, waarbij de achtergrondomgeving geschikt is voor het bewerken van de betrokken weefsels/cellen en wat het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden betreft ten minste overeenkomt met GMP-klasse D."*** (EU richtlijn 2006/86/EG Bijlage I, par. D).

   Minder stringente omgevingscondities dan de klasse A hierboven aangegeven zijn onder enkele voorwaarden aanvaardbaar volgens EU richtlijn 2006/86/EG Bijlage I, par. D. Volgens de KLEM zijn deze uitzonderingen van toepassing bij behandelingen met betrekking tot geassisteerde voortplanting:

   a. ***"…er een gevalideerde microbiële inactivatie of gevalideerde eindsterilisatie wordt toegepast…"***

Embryokweek in een medium met een breed spectrum antibioticum en onder olie (vormt een extra barrière tegen infecties) wordt beschouwd als een methode die voldoet aan deze uitzondering (deze norm).

b. ***"…aangetoond is dat blootstelling aan een omgeving van klasse A schadelijk is voor de vereiste eigenschappen van de betrokken weefsels of cellen…"***
Indien het laboratorium kan aantonen dat een bewerking van gameten of embryo's in een luchtklasse A omgeving schadelijk is voor de overleving en/of ontwikkeling van deze gameten of embryo's, voor de met deze gameten of embryo's beoogde zwangerschap of voor het hieruit geboren kind, kan van deze voorwaarde worden afgeweken (deze norm).

c. ***"…aangetoond is dat de wijze waarop en de weg waarlangs de weefsels of cellen aan de ontvanger worden toegediend, van dien aard zijn dat het risico op overdracht van een bacteriële of fungale infectie naar de ontvanger aanzienlijk kleiner is dan bij cel- en weefseltransplantatie…"***
Gezien a) een embryoplaatsing of een inseminatie gebeurt in een lichaamsholte en er, anders dan bij een cel- of weefseltransplantatie, geen chirurgische ingreep plaatsvindt of sprake is van het inbrengen van cellen in de bloedbaan, b) het natuurlijke afweersysteem dat aanwezig is in de uterus intact blijft tijdens de embryoplaatsing of inseminatie en c) het niet of nauwelijks voorkomen van infecties bij ontvangers door het plaatsen van een embryo of door een inseminatie van bewerkt semen in de baarmoeder (TRIP Jaarverslagen) voldoen de IVF-laboratorium methoden aan deze uitzondering (deze norm).

d. "***…het technisch niet mogelijk is om het vereiste proces in een omgeving van klasse A uit te voeren (bv. als voor bepaalde apparatuur in de bewerkingsruimte speciale eisen gelden die niet geheel te verenigen zijn met klasse A)"***
Het uitvoeren van een ICSI of embryobiopsie in een flowkast met luchtkwaliteit klasse A vereist het plaatsen van veel (grote) apparatuur in de luchtstroom waardoor de luchtkwaliteit niet meer gegarandeerd kan worden. Hierdoor worden deze handelingen beschouwd als handelingen die voldoen aan deze uitzondering (deze norm).
Handelingen die ertoe leiden dat klasse A luchtkwaliteit aantoonbaar niet gehandhaafd kan worden, hoeven niet plaats te vinden in een flowkast (deze norm).

Het IVF-laboratorium dient de onderbouwing van de uitzonderingen om af te wijken van klasse-A luchtkwaliteit in een document te kunnen laten zien. Hier moet per type werkzaamheid en per type materiaal staan waarom er is afgeweken van de luchtkwaliteit klasse-A (deze norm).

3. "***Essentiële parameters (bv. temperatuur, vochtigheid, luchtkwaliteit) worden gecontroleerd, gemonitord en geregistreerd teneinde aan te tonen dat aan gespecificeerde bewaarcondities die nodig zijn om de vereiste eigenschappen van de geslachtscellen en/of embryo's in stand te houden, wordt voldaan"*** (EU richtlijn 2006/86/EG Bijlage I, par. D lid 7).
   a. Dit betreft voor een IVF-laboratorium alleen de parameter luchtkwaliteit beoordeeld aan de hand van het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden (deze norm).
   b. De luchtkwaliteit dient tenminste jaarlijks bepaald te worden. Dit geldt zowel voor die omgevingen waar sprake dient te zijn van klasse A luchtkwaliteit als daar waar sprake dient te zijn van een achtergrondomgeving met klasse D (deze norm).

4. *"Om de omgevingsomstandigheden te optimaliseren, moet laboratoriumlucht worden onderworpen aan high efficiency particulate air (HEPA) en beheersing van VOS."*
En:

"Materialen die worden gebruikt in laboratoriumbouw, schilderwerk, vloeren en meubels moeten voldoen aan cleanroomnormen en hiermee de afgifte van vluchtige organische stoffen (VOS) en embryotoxiciteit minimaliseren" (ESHRE Revised guidelines for good practice in IVF laboratories, 2015)
Het IVF laboratorium dient zorg te dragen voor minimaliseren van vluchtige organische stoffen in de omgevingslucht in het laboratorium (deze norm).

5. Het IVF-laboratorium is slechts toegankelijk voor (personen onder begeleiding van) geautoriseerd personeel (ESHRE Revised guidelines for good practice in IVF laboratories, 2015).

6. Opslagruimten voor vloeibare stikstoftanks dienen voorzien te zijn van adequate ventilatie en laag zuurstof alarmering.

Hoofdstuk 4. Melding van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen

Artikel 4.1 Meldingsplicht

1. "***Het laboratorium dient ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit en de veiligheid van geslachtscellen en embryo's en mogelijk toe te schrijven zijn aan het verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van de geslachtscellen en/of embryo's en cellen, en die zijn vastgesteld tijdens of na de klinische toepassing te onderzoeken, registreren en te melden aan de bevoegde autoriteiten"*** (EU richtlijn 2004/23/EG).
   a. De bevoegde autoriteit in Nederland is IGJ (Brief VWS/IGZ dd 11-11-2015)
   b. Melden kan via het elektronisch meldformulier op de TRIP website.

2. "***Alle personen en organisaties die geslachtscellen of embryo's verkrijgen, distribueren of toepassen, beschikken over procedures voor het onverwijld melden aan weefselinstellingen van iedere ernstige bijwerking bij de levende donor die van invloed kan zijn op de kwaliteit en veiligheid van geslachtscellen of embryo's en van iedere ernstige bijwerking die tijdens en na de klinische toepassing wordt waargenomen en verband kan houden met de kwaliteit en veiligheid van geslachtscellen of embryo's"*** (EU richtlijn 2006/86/EG, art. 5).

3. Het IVF-laboratorium dient de in artikel 2. genoemde personen en instellingen informatie te verstrekken over de wijze waarop ze ernstige ongewenste voorvallen aan het IVF-laboratorium moeten melden (EU richtlijn 2006/86/EG art. 6c).

Artikel 4.2 Definities van meldenswaardige ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen

1. De definities van meldenswaardige ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen staan beschreven in de EU richtlijnen 2004/23/EG en 2006/86/EG. Daarnaast wordt door het ministerie aanbevolen om de Common Approach, 2014 en de SOHO V&S, 2011 te gebruiken (Brief VWS/IGZ dd 11-11-2015).

2. De definities van meldenswaardige ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen zijn:
   a. "ernstige bijwerking":
      - "***een onbedoelde reactie, met inbegrip van een overdraagbare ziekte, bij de donor of de ontvanger in verband met het verkrijgen of het toepassen op de mens van weefsels en***

cellen, die dodelijk is, levensgevaar oplevert, invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, dan wel leidt tot opname in een ziekenhuis of de duur van de ziekte verlengt" (EU richtlijn 2004/23/EG);
- waarbij als meldenswaardige "overdraagbare ziekte" een ernstige overdraagbare infectieziekte wordt bedoeld (Common Approach, 2014),
- waarbij als meldenswaardige ernstige overdraagbare infectieziekte de bacteriële en virale infectieziekten genoemd in het NVOG/KLEM/NVMM Standpunt Geassisteerde Voortplanting en Infecties (2015) en de ESHRE guideline 'MAR in patients with a viral infecton or disease' wordt aangehouden (deze norm),

- "***geboorte van een kind met een ernstige genetische aandoening na ART met niet-partner geslachtscellen en gedoneerde embryo's"*** (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014)
  - waarbij als definitie van een "ernstige genetische aandoening" de beschrijving van "major congenital malformation" aangehouden wordt (zie Bonduelle et al. (2002) Human Reproduction 17, 671-694.) (deze norm),

b. "ernstig ongewenst voorval":
- "***een ongewenst voorval in verband met het verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van weefsels en cellen, dat voor een patiënt besmetting met een overdraagbare ziekte, overlijden, levensgevaar, invaliditeit of arbeidsongeschiktheid tot gevolg kan hebben, dan wel zou kunnen leiden tot opname in een ziekenhuis of de duur van de ziekte verlengt"*** (EU richtlijn 2004/23/EG);
- "***bij geassisteerde voortplanting wordt elke verkeerde identificatie of verwisseling van geslachtscellen of embryo's als een ernstig ongewenst voorval beschouwd"*** (EU richtlijn 2006/86/EG).
- "***een voorval waarbij ongeschikte geslachtscellen of embryo's zijn vrijgegeven voor klinisch gebruik (ook als ze niet gebruikt zijn)"*** (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014),
- "***een voorval dat gevolgen kan hebben voor andere patiënten of donoren vanwege het gezamenlijk of gelijktijdig gebruik van diensten, methoden, essentiële apparatuur, technische voorzieningen, reagentia en/of materialen of donoren"*** (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014). Bijvoorbeeld kruiscontaminatie of uitval van een apparaat waarbij materiaal van meerdere patiënten wordt beschadigd of verloren gaat.
- "***een voorval dat resulteert in het verlies van de traceerbaarheid van geslachtscellen of embryo's"*** (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014),
- "***contaminatie of kruiscontaminatie"*** (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014),
  - waarbij als meldenswaardige contaminatie of kruiscontaminatie de bacteriële en virale infectieziekten genoemd in het NVOG/KLEM/NVMM Standpunt Geassisteerde Voortplanting en Infecties (2015) en de ESHRE guideline 'MAR in patients with a viral infecton or disease' wordt aangehouden (deze norm),
- "***Verlies van geslachtscellen of embryo's als gevolg van een ongeval (bijvoorbeeld door uitval van essentiële apparatuur, onbedoeld weggooien of fouten tijdens het manipuleren) die resulteren in het totale verlies van de kans op zwangerschap van een cyclus"*** (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014),
  - waarbij de definitie van een "cyclus" is: de totale behandelcyclus van een eicelpunctie en "verse" embryo transfer inclusief eventuele "frozen embryo transfer" cycli (deze norm).

3. Alleen ernstige bijwerkingen die redelijkerwijs beschouwd kunnen worden als veroorzaakt door de toegepaste geslachtscellen of embryo's, of door het verkrijgingsproces in geval van een donor moeten worden gemeld (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014).

4. Alleen ernstige voorvallen die de kwaliteit en veiligheid van gameten en/of embryo's mogelijk hebben aangetast moeten worden gemeld (SOHO V&S, 2011; Common Approach, 2014).

5. Het staat laboratoria vrij om minder ernstige bijwerkingen en voorvallen te melden die niet voldoen aan de onder punt 4 vermelde definities aan TRIP (niet verplicht dus).

Hoofdstuk 5. Donorselectie en verkrijging van geslachtscellen

1. Het IVF-laboratorium sluit schriftelijke overeenkomsten over de protocollen die gevolgd moeten worden m.b.t. donorselectie en de verkrijging met de klinische teams waarmee het samenwerkt, tenzij die bij de instelling of organisatie zelf in dienst zijn, conform de voorschriften van de EU richtlijn 2006/17/EG, art. 2.3.
   a. het IVF-laboratorium houdt zich voor wat betreft de screening op infectieziekten, het moment van screening en de geldigheidstermijn van de uitslagen tenminste aan het NVOG/KLEM/NVMM Standpunt Geassisteerde Voortplanting en Infecties (2015).

Hoofdstuk 6. Ontvangen, bewaren en bewerken

Artikel 6.1 Traceerbaarheid

1. Het IVF-laboratorium waarborgt dat alle in het laboratorium verkregen, bewerkte, bewaarde en gedistribueerde geslachtscellen, embryo's en patiëntenmaterialen van donor tot ontvanger en omgekeerd kunnen worden getraceerd. (EU richtlijn 2004/23/EG, art. 8).

2. "***Het laboratorium waarborgt dat alle relevante gegevens over producten die met deze geslachtscellen en embryo's in contact komen, kunnen worden getraceerd***" (EU richtlijn 2004/23/EG, art. 8).
   a. De producten waarvoor deze gegevens bewaard dienen te worden zijn de essentiële reagentia en materialen beschreven in artikel 3.5.3 (deze norm).

3. "***Het laboratorium bewaart de gegevens die nodig zijn om de traceerbaarheid van geslachtscellen en embryo's in alle stadia in de keten van donatie tot transplantatie te waarborgen tenminste 30 jaar na het klinische gebruik***" (EU richtlijn 2004/23/EG en Eisenbesluit Lichaamsmateriaal 2006). De gegevens mogen ook elektronisch worden bewaard op een geschikt uitleesbaar opslagmedium (EU richtlijn 2004/23/EG en EU richtlijn 2006/86/EG art. 9).

4. De gegevens die het IVF-laboratorium dient te bewaren conform art. 3. zijn beschreven in EU richtlijn 2006/86/EG Bijlage VI.

5. Op elk punt in de ontvangst-, bewerkings-, bewaar- en uitgifte procedures waarbij een risico bestaat op verwisseling van patiëntenmateriaal dient een dubbele controle op correcte labeling van alle materialen uitgevoerd te worden, hetzij door een tweede medewerker, hetzij door een technische voorziening (deze norm, en aangepast uit ESHRE Guidelines 2015).
   a. Bovengenoemde punten waarbij een risico bestaat op verwisseling van patiëntenmateriaal dienen door het IVF-laboratorium te worden vastgesteld door middel van een risicoanalyse (deze norm).

6. Een unieke Europese code: de Single European Code (SEC) dient te worden toegekend aan geslachtscellen en/of embryo's rekening houdend met de Richtlijn (EU) 2015/565, de Wijziging

Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006 (2016) en de Regeling veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (2016):

a. een SEC code dient te worden toegekend aan alle geslachtscellen en embryo's die voldoen aan alle hierna genoemde voorwaarden:
   1. de geslachtscellen en/of embryo's zijn bedoeld voor niet-partner donatie (hiermee wordt ook bedoeld wanneer er geen partner bekend is) of ovarium- of testisweefsel (stamcellen) bestemd voor autologe transplantatie, én:
   2. de geslachtscellen en/of embryo's of testis- of ovariumweefsel worden getransporteerd van een IVF-laboratorium naar een andere weefselinstelling buiten de instelling/kliniek.

b. een SEC code hoeft **niet** te worden toegekend aan geslachtscellen en embryo's die voldoen aan één van de hierna genoemde voorwaarden:
   1. de geslachtscellen en/of embryo's zijn niet bedoeld voor toepassing op de mens (bijv. voor wetenschappelijk onderzoek),
   2. de geslachtscellen en/of embryo's worden rechtstreeks en met het oog op onmiddellijke transplantatie aan de ontvanger gedistribueerd (bijv. IUI, ook indien er sprake is van niet-partner donatie),
   3. er is sprake van geslachtscellen bij partnerdonatie,
   4. de geslachtscellen en/of embryo's blijven binnen dezelfde instelling,
   5. geslachtscellen en/of embryo's die getransporteerd worden van een verkrijgingskliniek (transportkliniek) of IVF-laboratorium naar het IVF-laboratorium waarmee deze kliniek of laboratorium samenwerkt,
   6. de geslachtscellen en/of embryo's worden geëxporteerd naar een laboratorium buiten de EU.

c. de samenstelling van de SEC code die door het laboratorium wordt toegekend aan geslachtscellen en/of embryo's dient te voldoen aan de regels genoemd in de Regeling veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (2016) en in de Richtlijn (EU) 2015/565,

d. indien er sprake is van meerdere rietjes (bijv. indien afkomstig van verschillende ejaculaten of meerdere cryo-embryo's na een IVF-behandeling) dient elk rietje een SEC code te krijgen met een ander splitsingsnummer (bijv. per ejaculaat of per embryorietje),

e. de SEC code dient op ondubbelzinnige wijze verbonden te zijn met de betreffende geslachtscellen en/of embryo's door het vermelden van de gegevens die op het etiket staan (waarmee de geslachtscellen en/of embryo's zijn verpakt) op de begeleidende documentatie.

Artikel 6.2 Bewerkingsprocedures en validaties

1. ***Essentiële bewerkingsprocedures zijn gevalideerd en mogen de weefsels of cellen niet klinisch onwerkzaam of schadelijk voor de ontvanger maken. Die validatie kan worden gebaseerd op door de instelling zelf verrichte studies, op gegevens van gepubliceerde studies of, indien het gaat om gangbare bewerkingsprocedures, op een retrospectieve evaluatie van de klinische resultaten die zijn bereikt met door de instelling geleverde weefsels*** (EU richtlijn 2006/86/EG Bijlage II, par. B).
   a. de volgende bewerkingsprocedures zijn te beschouwen als essentieel (deze norm):
      1. verzamelen van eicellen uit follikelvloeistof
      2. kweken van eicellen en embryo's
      3. denudatie van eicellen
      4. bewerken van semen voorafgaande aan IVF, ICSI of IUI
      5. ICSI en inseminatie (IVF)
      6. Embryo transfer
      7. Cryopreservatie zaadcellen
      8. Cryopreservatie eicellen

9. Cryopreservatie embryo's
10. Cryopreservatie ovariumweefsel
11. Cryopreservatie testisbiopt t.b.v. stamceltransplantatie
12. Bewerken van testisbiopten t.b.v. gebruik voor ART
13. Embryobiopsie
14. Assisted Hatching

2. De essentiële bewerkingsprocedures genoemd onder punt 1 van dit artikel zijn tevens de bewerkings- of onderzoeksprocedures zoals bedoeld in kwaliteitsnormen die gevalideerd en/of geverifieerd moeten worden volgens de voorschriften genoemd in punt 3 van dit artikel (bijvoorbeeld ISO15189 norm, art. 5.5.1). Met betrekking tot de ISO15189 norm betreft dit ook de onderzoeksprocedures semenanalyse en vasectomiecontrole (deze norm).

3. Validatie, verificatie en periodieke evaluatie van essentiële bewerkingsprocedures "***Voordat in de bewerking ingrijpende veranderingen worden doorgevoerd, wordt de gewijzigde procedure gevalideerd en gedocumenteerd***" (EU richtlijn 2006/86/EG Bijlage II, par. B, art. 6). "***De bewerkingsprocedures worden op gezette tijden kritisch geëvalueerd om na te gaan of zij nog steeds de beoogde resultaten opleveren***" (EU richtlijn 2006/86/EG Bijlage II, par. B, art. 7).
   a. De volgende aspecten dienen te worden betrokken bij de validatie, verificatie en periodieke evaluatie van essentiële bewerkingsprocedures, waarbij elk laboratorium zelf zijn keuze dient te maken (deze norm):
   - informatie beschikbaar over de veiligheid en de doelmatigheid van de procedure voor gebruik bij ART, zoals publicaties in een wetenschappelijk tijdschrift of gedocumenteerde mededelingen dat de methode met goede resultaten wordt gebruikt in andere IVF laboratoria bij vergelijkbare klinische toepassingen
   - testresultaten van de Mouse embryo assay en/of zaadoverlevingstesten, uitgevoerd in eigen centrum of elders,
   - resultaten van kwaliteitsborgingsonderzoek waarbij gebruik gemaakt is van humaan restmateriaal (geslachtscellen of embryo's), uitgevoerd in eigen centrum of elders; het IVF-laboratorium dient zich bij deze onderzoeken te houden aan de voorwaarden zoals gesteld in de Embryowet en aan de Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal zodra deze in werking gesteld is,
   - evaluatie van resultaten na in gebruik name van de (gewijzigde) bewerkingsprocedure bij geassisteerde voortplantingsbehandelingen aan de hand van de KLEM kwaliteitsindicatoren.
   - Evaluatie van gevalideerde elders reeds breed toegepaste methoden die naast elkaar worden toegepast in het kader van kwaliteitsborging.

Artikel 6.3 Bewaring van menselijke geslachtscellen en/of embryo's in het IVF-laboratorium

1. Indien de uitslagen van de tests op HIV 1 en 2, hepatitis B of hepatitis C positief of niet beschikbaar zijn, of indien bekend is dat aan de donor een infectierisico verbonden is, moet worden gezorgd voor een systeem voor afzonderlijke bewaring (EU richtlijn 2006/17/EG Bijlage III, art. 2.3).
   a. Als "afzonderlijke bewaring" is te beschouwen (deze norm, SGVI-2015):
      1. opslag in een gevalideerd gesloten systeem zoals gevalideerde gegarandeerd luchtdicht afgesloten rietjes,
      2. separate opslag (individuele opslagvaten voor individuele patiënten),
      3. een gasfase opslagsysteem.

2. Temperatuur van opgeslagen, gecryopreserveerde geslachtscellen of embryo's mag nooit stijgen tot boven -130°C (ESHRE Revised guidelines for good practice in IVF laboratories, 2015). Uitzondering hierop is kortdurend (< 48 uur) transport van ingevroren semen. Hier kan droogijs voor worden gebruikt.

Artikel 6.4 Distributie

1. Essentiële transportcondities worden vastgelegd teneinde de vereiste eigenschappen van de weefsels en cellen te behouden (EU richtlijn 2006/86/EG Bijlage II, par. D)
   a. De temperatuur tijdens en de maximale duur van transport van verse niet bewerkte gameten of embryo's dienen aantoonbaar gevalideerd te zijn voor deze materialen.
   b. Voor gecryopreserveerde geslachtscellen of embryo's: zie artikel 6.3 lid 2.
   c. Voor overige weefsels zoals ovarium- en/of testisweefsel kan het IVF-laboratorium andere gevalideerde transportcondities vastleggen.

Hoofdstuk 7. Wetenschappelijk onderzoek met menselijke geslachtscellen en embryo's

1. Wetenschappelijk onderzoek met embryo's, daaronder begrepen wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen waarbij embryo's tot stand worden gebracht, wordt verricht overeenkomstig een daartoe opgesteld onderzoeksprotocol dat een volledige beschrijving van het voorgenomen onderzoek bevat en is slechts toegestaan, indien over het onderzoeksprotocol een positief oordeel is verkregen van de CCMO (Embryowet, 2002).

2. Op deze regel geldt één uitzondering: onderzoek met geslachtscellen die overblijven na een behandeling en waarbij geen embryo's tot stand worden gebracht, kent geen wettelijke verplichting tot toetsing (CCMO-04.1895/MK/ib). Dit betreft zaadcellen, eicellen die niet geïnsemineerd zijn en eicellen die wel geïnsemineerd zijn maar geen tekenen van bevruchting laten zien op 24 uur na de inseminatie of ICSI) (deze norm).
   a. Op deze categorie van onderzoek is wel de WGBO van toepassing (CCMO-04.1895/MK/ib).

3. Onderzoek met geslachtscellen waarbij deze geslachtscellen speciaal voor het onderzoek worden verkregen valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Voor het verkrijgen van die geslachtscellen moeten namelijk mensen aan handelingen onderworpen worden (eicelpunctie of aspiratie van spermacellen) of wordt hen een gedragswijze opgelegd (man moet zaad produceren). De beoordeling van dergelijk onderzoek ligt bij de CCMO (CCMO-04.1895/MK/ib).

4. " ***Geslachtscellen of embryo's die ten behoeve van eigen geneeskundig gebruik beschikbaar zijn of die ingevolge deze wet ter beschikking zijn gesteld, maar niet meer zullen worden gebruikt voor eigen geneeskundig gebruik of het doel dan wel de doelen waarvoor ze ter beschikking zijn gesteld, mogen worden gebruikt ten behoeve van kwaliteitsbewaking die direct verband houdt met de diagnostische processen of behandelprocessen in de fertiliteitszorg, voorafgaande aan de vernietiging***" (Embryowet, 2002).

Opstellers richtlijn:

Commissie Kwaliteit KLEM (2022/2023):

- Dr. S. Colak, klinisch embryoloog, Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis Tilburg
- Dr. D. Consten, klinisch embryoloog, Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis Tilburg
- Drs. J.D.N. Diaz de Pool, klinisch embryoloog, LUMC, Leiden
- Dr. J. Dumoulin, klinisch embryoloog, MUMC, Maastricht
- Dr. E.P.F. Klerkx, klinisch embryoloog, Nij Geertgen, Elsendorp
- Dr. E.H. Kostelijk, klinisch embryoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam
- Dr. A.A. de Melker, klinisch embryoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam (voorzitter)
- Dr. R. Oude Ophuis, klinisch embryoloog, UMCU, Utrecht
- Dr. G.S.K. Pilgram, klinisch embryoloog, LUMC, Leiden
- Drs. E. Slappendel, klinisch embryoloog, Nij Geertgen, Elsendorp
- Dr. K. van Zomeren, klinisch embryoloog, UMCG, Groningen

Bijlage:
Lijst van vigerende wet- en regelgeving en aanvullende bronnen

VERENIGING VOOR KLINISCHE EMBRYOLOGIE

Wet- en Regelgeving ten aanzien van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen van menselijke weefsels en cellen:

- EU 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.
- EU richtlijn 2006/17/EG van 8 februari 2006 ter uitvoering van de EU richtlijn 2004/23/EG wat betreft bepaalde technische voorschriften voor het doneren, verkrijgen en testen van menselijke weefsels en cellen.
- EU richtlijn 2006/86/EG van 24 oktober 2006 ter uitvoering van de EU 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, preserveren, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen.
- EU Richtlijn 2015/565 van de Commissie van 8 april 2015 tot wijziging van de EU richtlijn 2006/86/EG wat bepaalde technische voorschriften voor het coderen van menselijke weefsels en cellen betreft.
- EU Verordening (concept versie COM(2022) 338 final, 2022/0216 (COD) on standards of quality and safety for substances of human origin intended for human application and repealing Directives 2002/98/EC and 2004/23/EC
- 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)
- Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006: Besluit van 17 januari 2007, houdende nieuwe eisen inzake de veiligheid en kwaliteit van lichaamsmateriaal.
- Wijziging Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006 (2016): Besluit van 27 september 2016, houdende wijziging van het Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006 in verband met de implementatie van de richtlijnen (EU) 2015/565 en (EU) 2015/566 over de codering en import van weefsels en cellen.
- Regeling veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (2016): Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 21 september 2016, kenmerk 1015003-150747-WJZ, houdende wijziging en tot intrekking van de Regeling voorschriften erkenning WVKL.
- SOHO V&S (2011): Guidance on Vigilance & Surveillance in Assisted Reproductive Technologies in the European Union (Work Package 5, Deliverable 5, 2011) from the European Union funded project 'Vigilance and Surveillance of Substances of Human Origin' (SOHO V&S project) (www.notifylibrary.org).
- Brief VWS/IGZ dd 11-11-2015 Meldingen lichaamsmateriaal (kenmerk 2015-1231281/P&M/JvD/dvc).
- Common Approach (2014): COMMON APPROACH FOR DEFINITION OF REPORTABLE SERIOUS ADVERSE EVENTS AND REACTIONS AS LAID DOWN IN THE TISSUES AND CELLS DIRECTIVE 2004/23/EC AND COMMISSION DIRECTIVE 2006/86/EC VERSION 2.3 (2014).
- EDQM guide (2022): EU Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), 5th Edition, 2022)
- ESHRE Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015).
- ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. Hum. Reprod. Open (2020) Volume 2020, Issue 3: 1-12.
- ESHRE Working group on Time-lapse technology: Good practice recommendations for the use of time-lapse technology. Hum Reprod. Open (2020) Volume 2020, Issue 2: 1-26,
- ESHRE guideline group for MAR in patients with viral infection/disease: Medically assisted reproduction in patients with a viral infection or disease (2021).
- Huishoudelijk Reglement KLEM.

Andere wet- en Regelgeving (oa Embryowet – Kunstmatige bevruchting – Wetenschappelijk onderzoek)

- Advies medisch-technische aspekten van kunstmatige donorinseminatie (CBO, 1992).
- Brief VWS dd 14-05-2014 kenmerk 361947-119885-PG: Afspraken Modelreglement Embryowet en instellingsprotocol.

- CCMO-04.1895/MK/ib Brief van de CCMO aan bestuur IVF-klinieken dd 24-08-2004 inzake toelichting van de centrale toetsing van wetenschappelijk onderzoek met menselijke geslachtscellen en embryo's als gevolg van de inwerkingtreding van de Embryowet.
- Embryowet (2002) Wet van 20 juni 2002, houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's (Embryowet).
- Wet van 1 juli 2020 tot wijziging van de Embryowet in verband met de aanpassing van het verbod op geslachtskeuze en gebruik van geslachtscellen en embryo's ten behoeve van kwaliteitsbewaking
- Kwaliteitswet Zorginstellingen.
- WDKB-2004: Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting.
- WGBO: Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst.
- WMO: Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.
- Planningsbesluit in-vitrofertilisatie 2016: Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 27 juni 2016, kenmerk 926933-146877-CZ, houdende vaststelling van regels ten aanzien van in-vitrofertilisatie. Staatscourant 2016 nr. 33598 28 juni 2016.

Wet- en Regelgeving ten aanzien van medische hulpmiddelen en van medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek:

- EU Verordening 2017/745: betreffende medische hulpmiddelen, tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG, Verordening (EG) nr. 178/2002 en Verordening (EG) nr. 1223/2009 en tot intrekking van Richtlijnen 90/385/EEG en 93/42/EEG van de Raad
- EU Verordening 2017/746: betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek en tot intrekking van Richtlijn 98/79/EG en Besluit 2010/227/EU van de Commissie.
- EU Verordening 2020/561: tot wijziging van Verordening (EU) 2017/745 betreffende medische hulpmiddelen wat de datum van toepassing van een aantal bepalingen ervan betreft.
- EU MD Borderline Manual (2019):
  EU Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices Version 1.22 (05-2019),
- EU MedDev Guidance document (2012):
  Guidelines for conformity assessment of In Vitro Fertilisation (IVF) and Assisted Reproduction Technologies (ART) (MEDDEV 2.2/4 Januari 2012).
- EU IVD Borderline Guidelines (2012):
  Guidelines on IVD Medical devices - GUIDELINES ON MEDICAL DEVICES - IVD Medical Device Borderline and Classification issues. A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIESMEDDEV 2.14/1 revision 2, January 2012
- EU richtlijn 93/42/EEG van de Raad van 14 juni 1993 betreffende medische hulpmiddelen (is vervallen, zie EU Verordening 2017/745).
- EU richtlijn 98/79/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 oktober 1998 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek (is vervallen, zie EU Verordening 2017/746).
- EUDAMED: de European Databank on Medical Devices, een database met informatie over medische hulpmiddelen en fabrikanten, zoals bijv. over CE-markering, klinisch onderzoek en de gebruiksaanwijzing van een product
- MDCG 2021-24:
  Medical Device Coordination Group (MDCG) 2021-24 Guidance on classification of medical devices (oktober 2021).
- MDCG 2019-11:
  Medical Device Coordination Group (MDCG) 2019 - 11 Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR (October 2019).

Veldnormen beroepsgroep:

- Kwaliteitsnorm Geassisteerde voortplanting met chirurgisch verkregen zaadcellen (2013)
- Kwaliteitsnorm Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel NVOG en KLEM (2105)
- Advies NVKC/KLEM Semenbewerking in het kader van IUI (2020)
- Advies NVKC/KLEM Controle na vasectomie (2020)
- Advies NVKC/KLEM Semenanalyse (2023)

- Landelijk standpunt spermadonatie (2018)
- Standpunt Geassisteerde Voortplanting en Infecties (2015)
- Standpunt IVM In Vitro Maturatie (2008)
- KLEM/NVOG Standpunt Fertiliteitspreservatiezorg in Nederland (2018)