

Q&A over de Belgische en Europese regels met betrekking tot in-house IVDs

Versie 2 (07/03/2023)

Veranderingen t.o.v. versie 1:

- Editoriaal: inhoudstabel toegevoegd en volgorde van de vragen gewijzigd in functie van de volgorde van de bepalingen van IVDR artikel 5(5).
- Inhoudelijk: antwoord aangevuld bij vragen i.v.m. modificaties aan bestaande IVDs, rubriek toegevoegd i.v.m. etikettering en gebruiksaanwijzing.

Inhoudstabel

Veelgebruikte termen	1
Timing van de bepalingen van artikel 5(5) van de IVDR.....	2
Transfer van in-house IVDs naar andere rechtspersonen (artikel 5(5)(a) IVDR).....	2
Beschikbaarheid van CE-gemarkeerde alternatieven (artikel 5(5)(d) IVDR)	2
Publieke verklaring (artikel 5(5)(f) IVDR).....	3
Classificatie van in-house IVDs (artikel 5(5)(g) IVDR)	3
Incidenten en correctieve acties (artikel 5(5)(i) IVDR)	4
Klinische prestaties.....	4
Modificaties van bestaande CE-gelabelde IVDs	5
Etikettering en gebruiksaanwijzing	6
Inspecties.....	6
Algemene vragen.....	7

Veelgebruikte termen

- Artikel 5(5): het artikel in de IVD Verordening (IVDR) dat de vereisten vastlegt waaraan in-house IVDs dienen te voldoen.
- [Eudamed](#): EU databank voor medische hulpmiddelen en medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek.
- In-house IVD: een IVD dat wordt vervaardigd en gebruikt in een zorginstelling in de EU en dat voldoet aan alle vereisten van artikel 5(5) van de IVDR.
- [IVDR](#): Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices: Verordening (EU) 2017/746 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek.
- [MDCG](#): medical device coordination group: groep bestaande uit de Europese Commissie en de voor medische hulpmiddelen bevoegde overheden van de lidstaten. De MDCG vervult taken die toegewezen zijn in de IVDR en MDR, waaronder het publiceren van guidance documenten.
- [MDCG 2023-1](#): EU guidance voor hulp bij het toepassen van artikel 5(5) van de IVDR en MDR.
- [MDR](#): Regulation (EU)2017/745 on medical devices: Verordening (EU) 2017/745 betreffende medische hulpmiddelen.

Timing van de bepalingen van artikel 5(5) van de IVDR

1. Wanneer zijn welke IVDR bepalingen met betrekking tot in-house IVDs van toepassing?
Algemeen geldt dat de IVDR en dus ook artikel 5(5) van toepassing is sinds 26 mei 2022. Via [Verordening \(EU\) 2022/112](#) werden echter een aantal bepalingen van artikel 5(5) uitgesteld. Zo zijn punten (b, c en e-i) van artikel 5(5) pas van kracht op 26 mei 2024 en is punt (d) slechts toepasbaar op 26 mei 2028. Zie onderstaand schema ter verduidelijking.

Vereiste	26 mei 2022	26 mei 2024	26 mei 2028
In-house IVDs dienen te voldoen aan bijlage I van de IVDR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Geen productie op industriële schaal	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Inspecties van de labo's door het FAGG	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
IVDR artikel 5(5)(a): geen transfer naar andere rechtspersonen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
IVDR artikel 5(5)(b, c, e-i)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
IVDR artikel 5(5)(d): geen equivalent CE-gemarkeerd alternatief beschikbaar			<input checked="" type="checkbox"/>

Transfer van in-house IVDs naar andere rechtspersonen (artikel 5(5)(a) IVDR)

2. Geldt het verbod op transfer naar andere legale entiteiten ook op bijvoorbeeld software pijplijnen? In dat geval zou samenwerking tussen genetische centra op vlak van bio-informatica dus niet langer toegestaan zijn?
Om te bepalen of een transfer naar een andere rechtspersoon (niet) toegelaten is, dient u eerst te kijken of het product in kwestie een IVD of een accessoire van een IVD is. De definitie van IVDs en hun accessoires zijn beschreven in artikels 2(2) en 2(4) van de IVDR. Het verbod van transfer geldt enkel voor producten die aan deze definities voldoen en die in-house gemaakt worden. Dit geldt bijvoorbeeld niet voor testresultaten, protocollen of patiëntenstalen. Zie ook punt 3.1.3 in [MDCG 2023-1](#) voor meer informatie.

Beschikbaarheid van CE-gemarkeerde alternatieven (artikel 5(5)(d) IVDR)

3. Een in-house IVD is toegelaten als er geen alternatief beschikbaar is. Betekent dit geen kit beschikbaar of geen betere kit beschikbaar? Wat zijn de precieze criteria die we hierbij moeten hanteren?
Dit kan allebei: voor vele zeldzame ziekten zal er eenvoudigweg geen CE-gemarkeerd alternatief beschikbaar zijn. In andere situaties kan het zijn dat de prestaties van de CE-gemarkeerde test niet afdoende zijn voor een specifieke patiëntenpopulatie. Zowel technische, biologische als klinische aspecten kunnen gebruikt worden bij de rechtvaardiging voor het gebruik van een in-house IVD. Zie ook punt 3.6.2 in [MDCG 2023-1](#) voor meer informatie.
4. Indien een laboratorium een in house-test uitvoert, maar er bestaat een commercieel alternatief op een automaat die het laboratorium niet heeft, zal het laboratorium dan verplicht zijn deze automaat aan te schaffen om alsnog het commercieel alternatief te kunnen uitvoeren?
De zorginstelling dient in de documentatie van de gebruikte in-house testen te rechtvaardigen waarom een beschikbaar CE-gemarkeerd alternatief niet equivalent is aan een in-house

gemaakte test. Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van technische, biologische of klinische aspecten (bijvoorbeeld geen gelijkaardige kritische specificaties of prestaties, verschillend kritisch werkingsprincipe, ander beoogd doeleind, niet geschikt voor dezelfde populatie, ...). Dergelijke assessment zal geval per geval bekeken worden. Zie ook punt 3.6.2 in [MDCG 2023-1](#) voor meer informatie.

5. Moeten we in de toekomst elke keer als er een nieuwe 'IVDR-kit' op de markt komt voor een in-house IVD, opnieuw de vergelijking maken om na te gaan of deze misschien beter is dan onze eigen test?

Vanaf 26 mei 2028 (zie vraag 1 voor de timing van de toepassing van de bepalingen van artikel 5(5)) dient een zorginstelling inderdaad na te gaan of er geen CE-gemarkeerd equivalent IVD beschikbaar is voor zijn in-house testen. De [MDCG 2023-1](#) guidance raadt aan dit te doen vooraleer een in-house test voor de eerste keer ontwikkeld wordt en daarna op regelmatige basis. De timing hiervoor is niet verder gespecificeerd om zo een zekere mate van flexibiliteit toe te laten. We raden aan dit proces van marktcontrole en de rationale voor de timing ervan in het kwaliteitsmanagementsysteem van het laboratorium op te nemen.

Publieke verklaring (artikel 5(5)(f) IVDR)

6. Publicatie van de in-house IVDs op Eudamed is dé informatiebron voor firma's voor de ontwikkeling/fabricage van analyses waarvoor er nog geen geschikt CE-gemarkeerd IVD op de markt is om dit vervolgens aan hoge prijzen te verkopen. Wat betreft het kosten-efficiënt inzetten van middelen: wordt er een maat gesteld ten aanzien van prijsverhoudingen die niet tolereerbaar zijn?

In-house testen moeten niet in Eudamed worden opgeladen. De IVDR vereist wel dat zorginstellingen een publieke verklaring opstellen die de volgende elementen bevat: i) naam en adres van de zorginstelling, ii) gegevens ter identificatie van de hulpmiddelen, iii) een verklaring waaruit blijkt dat de hulpmiddelen voldoen aan de algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I van de IVDR en, indien van toepassing, informatie over eisen waaraan niet helemaal wordt voldaan met de rechtvaardiging daarvoor. Bijlage A van de [MDCG 2023-1](#) guidance bevat een template voor deze publieke verklaring. De verklaring, die vanaf 26 mei 2024 via [het web portaal](#) van het FAGG gepubliceerd zal worden, bevat dus geen verdere details en technische specificaties over de in-house ontwikkelde IVDs. Prijszetting door bedrijven valt buiten de IVDR.

Classificatie van in-house IVDs (artikel 5(5)(g) IVDR)

7. Wordt het beoogde doeleind en de risicoclassificatie van CE-gemarkeerde IVDs op een algemeen platform (cfr. Eudamed) beschikbaar gesteld door de firma's en/of het FAGG, zodat het beschikbaar is voor elk van de laboratoria?
8. Wordt de classificatie van IVDs nationaal vastgelegd of moet elke labo dit zelf doen?

Antwoord op bovenstaande vragen:

Het beoogde doeleind ('intended use') van een IVD bepaalt tot welke risicoklasse het IVD behoort (klasse A tot D). Voor CE-gemarkeerde IVDs kan de risicoklasse teruggevonden worden in de conformiteitsverklaring of in de EU databank voor medische hulpmiddelen (Eudamed). Het zijn de IVD fabrikanten zelf die het beoogde doeleind en de risicoklasse bepalen, volgens de classificatieregels beschreven in de IVDR.

Voor in-house IVDs zijn de zorginstellingen het best geplaatst om het beoogde doeleind en dus de bijbehorende risicoklasse vast te stellen. De classificatieregels staan beschreven in bijlage VIII van de IVDR. Ook kan gekeken worden naar de risicoklasse van gelijkaardige CE-gemarkeerde IVDs en gebruik gemaakt worden van de [MDCG 2020-16](#) guidance voor classificatieregels onder de IVDR. Deze guidance bevat concrete voorbeelden van IVDs en hun risicoklasse.

Incidenten en correctieve acties (artikel 5(5)(i) IVDR)

9. Moet een ernstig incident verplicht aan de fabrikant worden gemeld of (enkel) aan het FAGG? Een ernstig incident met een CE-gemarkeerd IVD dient aan het FAGG gemeld te worden (artikel 61 van de [‘wet van 15 juni 2022 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek’](#)). Het FAGG raadt aan om de fabrikant, zijn vertegenwoordiger of de verdeler van het medische hulpmiddel op de hoogte brengen van alle klachten inclusief ernstige incidenten.

Ernstige incidenten met in-house IVDs moeten ook aan het FAGG gemeld worden (artikel 4 van het [‘K.B. tot uitvoering van de wet van 15 juni 2022 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek’](#)). De meldingen gebeuren met behulp van een [formulier](#) op de website van het FAGG en binnen de termijnen bepaald in artikel 82, lid 2 tot 5 van de IVDR.

Klinische prestaties

10. Er bestaat grote bezorgdheid over het aantonen van de klinische performantie van in house testen van NRC's (Nationale Referentiecentra). Immers, de in house testen van NRC's zijn vaak ontwikkeld voor zeer specifieke analyses, waarvoor klinische stalen zeldzaam zijn. Diagnostische specificiteit en sensitiviteit kunnen dan niet worden bepaald op een grote set van stalen. Wat is hierover voorzien in de guidance?

Noch de IVDR, noch de EU guidance voor in-house devices ([MDCG 2023-1](#)), voorziet expliciete specificaties voor de klinische performantie van in-house testen. Bijlage I van de IVDR, die van toepassing is op in-house IVDs, preciseert dat de prestaties moeten beoordeeld worden in het licht van de algemeen erkende 'state-of-the-art'. NRC's kunnen gebruikmaken van de expertise die ze al hebben opgebouwd in het verleden om de klinische performantie van hun in-house IVDs aan te tonen of om te bepalen of het noodzakelijk en mogelijk is om bijkomende stalen te analyseren.

11. Een groot deel van onze in-house IVDs behoren tot klasse A (kleurstoffen, buffers, bewaaroplossingen, enz.). Prestatiestudies en benefit/risk analyses zijn niet steeds relevant voor dergelijke IVDs. Zijn er specifieke aanbevelingen voor in-house IVDs van klasse A?

Het wordt aangeraden eerst te kijken of het product in kwestie inderdaad een IVD of een accessoire van een IVD is. De definitie van IVDs en hun accessoires zijn beschreven in artikels 2(2) en 2(4) van de IVDR. Daarna kan worden nagaan welke bepalingen van Bijlage I van de IVDR van toepassing zijn op de specifieke klasse A IVDs. Eisen die relevant kunnen zijn, zijn bijvoorbeeld de compatibiliteit tussen de in-house gemaakte oplossingen/buffers en de specimens of de verdere testcomponenten, de steriliteit, de houdbaarheid, de bewaarcondities enz.

12. Zijn de gemeenschappelijke specificaties (GS) verplicht voor klasse D in-house devices waarvoor dergelijke GS bestaan?

GS zijn een reeks technische en/of klinische vereisten, verschillend van normen, die een middel vormen om te voldoen aan de wettelijke verplichtingen die voor een bepaald IVD gelden. De Europese Commissie kan GS uitgeven voor IVDs van klasse D of C. De eerste groep van uitgegeven GS voor klasse D IVDs vindt u [hier](#) (er zijn voorlopig geen GS gepland voor klasse C IVDs). Het gebruik van GS is niet verplicht voor in-house IVDs van klasse D. Echter, Bijlage I van de IVDR die van toepassing is op in-house IVDs, preciseert dat de prestaties van een IVD moeten beoordeeld worden in het licht van de algemeen erkende 'state-of-the-art'. Concreet betekent dit dat een zorginstelling op zijn minst op de hoogte moet zijn van de toepasselijke GS en deze kan gebruiken om aan te tonen dat een in-house IVD van klasse D voldoet aan Bijlage I. IVDs die in overeenstemming zijn met de GS, worden namelijk geacht in overeenstemming te zijn met de vereisten van de IVDR die door die GS worden afgedekt.

13. Moeten prestatiestudies met in-house IVDs aan het FAGG gemeld worden?

Dit hangt af van het type prestatiestudie. Volgens artikels 57 tot 60 van de ['wet van 15 juni 2022 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek'](#) dienen de volgende prestatiestudies met in-house IVDs gemeld te worden bij, en geautoriseerd te worden door, het FAGG:

- a. prestatiestudies waarbij chirurgisch invasieve bemonstering wordt uitgevoerd uitsluitend ten behoeve van de prestatiestudie;
- b. interventionele klinische prestatiestudies;
- c. prestatiestudies waarbij de uitvoering van de studie bijkomende invasieve procedures of andere risico's voor de proefpersonen omvat;
- d. prestatiestudies waarbij companion diagnostics betrokken zijn.

Dit geldt niet voor prestatiestudies met companion diagnostics waarbij alleen gebruik wordt gemaakt van left-over stalen. Dergelijke onderzoeken dienen slechts bij het FAGG te worden gemeld en hoeven geen autorisatie te verkrijgen.

Hoofdstuk 3 van het ['K.B. van 25 september 2022 betreffende prestatiestudies van medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek'](#) bevat meer informatie over de aanvraag van dergelijke studies.

Modificaties van bestaande CE-gelabelde IVDs

14. Wat zijn de minimale aanpassingen aan een commercieel reagens die leiden tot een gebruiksmelding aan het FAGG? Sommige reagentia kunnen worden ingevroren voor later gebruik, worden verdund, in porties worden verdeeld, enz. Wordt elke wijziging die buiten de aanbevelingen van de gebruiksaanwijzing valt, beschouwd als een wijziging die aanleiding geeft tot een in-house IVD?
15. Welke wijzigingen aan een kit worden beschouwd als mineur en maken dat de test niet als in-house beschouwd wordt?
16. Zijn er algemene richtlijnen om te bepalen welke wijzigingen aan commerciële IVDR kit/reagentia, maken dat dit een in house ontwikkelde test is?

Antwoord op bovenstaande vragen:

[MDCG 2023-1](#) stelt dat de IVDR het eigenlijk gebruik van IVDs door gezondheidszorgbeoefenaars niet reguleert. Echter, wanneer een zorginstelling het beoogde doeleind van een CE-gemarkeerd IVD wijzigt, is artikel 5(5) van toepassing.

Kleine, niet-significante, aanpassingen aan het design, het gebruik of het beoogde doeleind van een CE-gemarkeerde IVD (verandering in incubatietijden of -temperaturen, additionele wasstap, verdunning van reagentia enz.) zullen geval per geval geëvalueerd moeten worden. Het [MDCG document 2022-6](#) kan als leidraad gebruikt worden om te bepalen of een verandering in beoogd doeleind of design als significant aanzien wordt. Tijdens inspecties zal het FAGG onder andere kijken naar de risico's die verbonden zijn aan deze aanpassingen.

Etikettering en gebruiksaanwijzing

17. Wat zijn de vereisten wat betreft etikettering en gebruiksaanwijzing?

Hoofdstuk III van Annex I van de IVDR beschrijft de vereisten voor de etikettering en de gebruiksaanwijzing van IVDs. Niet al deze vereisen zijn van toepassing op in-house IVDs (bijvoorbeeld de UDI-vereisten of gegevens van de fabrikant of gemachtigde zijn niet van toepassing). Algemeen dient een in-house IVD vergezeld te gaan van de nodige informatie om het hulpmiddel te kunnen identificeren en te traceren en van informatie over de veiligheid en prestaties die relevant is voor de gebruiker.

Wat het etiket betreft, gaat het onder andere om de naam/referentie, lotnummer, uiterste gebruiksdatum, opslagvoorwaarden en eventuele gevarensymbolen. In verband met vigilantie en traceerbaarheid moet het bovendien voor de gebruiker duidelijk zijn dat het om een in-house IVD gaat. Het is aan de laboratoria om geval per geval te bepalen welke vereisten van toepassing zijn (er zijn bijvoorbeeld bijkomende bepalingen voor steriele IVDs) en in welke vorm/formaat deze kunnen toegepast worden (op elk IVD afzonderlijk of via een extra label op de buitenste verpakking van meerdere reagentia).

De gebruiksaanwijzing/protocol moet toelaten het in-house IVD te kunnen identificeren en veilig te gebruiken. Ook hier zal geval per geval bepaald moeten worden welke vereisten van toepassing zijn.

18. Welke voorwaarden voor etikettering en gebruiksaanwijzing bij modificatie van CE-gemarkeerde IVDs?

Bij bepaalde wijzigingen aan CE-gemarkeerde IVDs, kan het zijn dat de meeste initiële labels nog alle benodigde informatie bevatten. Op voorwaarde dat correct gebruik verzekerd is, is het in dat geval niet nodig nieuwe labels te creëren. Indien dergelijke modificatie echter aanleiding geeft tot fabricage van een in-house IVD (zie hiervoor ook vragen 14-16), dient dit aspect voor de gebruiker steeds duidelijk te zijn omwille van correct gebruik, traceerbaarheid en vigilantie. Dit kan door bijvoorbeeld wijzigingen aan te brengen op bestaande labels of door een extra label aan te brengen (op elk reagens afzonderlijk of op de buitenverpakking van een kit).

Ook wat de gebruiksaanwijzing betreft, is het niet steeds noodzakelijk een volledig nieuwe gebruiksaanwijzing/protocol te voorzien. Bijvoorbeeld; wanneer een bestaande test gebruikt wordt voor een ander doeleind, maar de methode blijft volledig hetzelfde, kan het volstaan om dit in de relevante rubrieken van de bestaande gebruiksaanwijzing aan te geven. Merk ook hier op dat het voor de gebruiker steeds duidelijk moet zijn wanneer het om een in-house IVD gaat.

Inspecties

19. Worden inspecties van BELAC en het FAGG op elkaar afgestemd?

Tijdens de inspecties van het FAGG kan, voor overlappende eisen, rekening gehouden worden met de auditrapporten van BELAC/Sciensano voor de accreditatie/erkenning. Een labo dat EN

ISO 15189 geaccrediteerd is en/of erkend is, beschikt immers over een uitgewerkt kwaliteitssysteem.

Er zijn echter eisen in de IVDR die niet worden gedekt door een accreditatie en/of erkenning, en niet alle IVDs vallen noodzakelijk binnen een scope van accreditatie.

Het FAGG zal dus nagaan of de in-house gefabriceerde IVDs daadwerkelijk geproduceerd worden onder dit kwaliteitsmanagementsysteem en of er voldaan is aan de IVDR-specifieke vereisten. Voorbeelden zijn vereisten rond productrealisatie, klinische performantie testing, post-market performance follow-up, vigilantie, rechtvaardiging dat er geen equivalent CE gemarkeerd alternatief op de markt aanwezig is, ...

Het FAGG behoudt zich steeds het recht voor om na te gaan of een laboratorium dat in-house IVDs vervaardigt, voldoet aan alle relevante vereisten van de IVDR.

Algemene vragen

20. Wat is de definitie van industriële schaal?

Industriële schaal is niet gedefinieerd in de IVDR. Het concept industriële schaal is een combinatie van verschillende factoren, zoals grootte van de productie, commerciële aspecten, fabricage procedés enz. Artikel 5(5) van de IVDR kan enkel gebruikt worden voor IVDs die door zorginstellingen gemaakt en gebruikt worden om te beantwoorden aan de specifieke noden van een patiëntengroep. Daarom zal het fabricageproces ook niet méér IVDs mogen produceren dan het geschatte benodigde aantal om aan de behoeften van de patiëntendoelgroep te voldoen. De analyse van een groot aantal patiëntstalen met behulp van een in-house IVD zal echter niet automatisch als industriële schaal beschouwd worden en zal geval per geval beoordeeld worden.

21. Kunnen in-house IVDs gebruikt worden in populatie screening?

In-house IVDs worden niet per definitie uitgesloten van gebruik in populatiescreening enkel en alleen omdat dit om grote aantallen stalen gaat. Echter, net zoals bij de vorige vraag speelt ook hier het verbod op industriële schaal en dus de link met commerciële aspecten mee.

22. Hoe breed is het toepassingsgebied van deze regelgeving: valt arbeidsgeneeskunde hier ook onder?

De IVDR is van toepassing op alle hulpmiddelen (en accessoires) die voldoen aan de definitie van een hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (zie artikel 2(2) van de IVDR), ongeacht waar deze gebruikt worden.

23. Voldoet een CRO (Contract Research Organisation) aan de definitie van een zorginstelling?

Een CRO kan klinische studies ondersteunen door bijvoorbeeld patiëntstalen te analyseren op vraag van een geneesmiddelenproducent. Wanneer een dergelijke analyse niet enkel voor onderzoeksdoeleinden gebruikt wordt, maar ook een medisch doeleinde heeft (bijvoorbeeld voor selectie van patiënten in de studie), valt de gebruikte test onder de IVDR.

Een CRO voldoet echter niet aan de definitie van een zorginstelling (artikel 2(29) van de IVDR) daar het hoofddoel van een CRO niet de verzorging of behandeling van patiënten of de bevordering van de volksgezondheid is. Bijgevolg kan een CRO geen gebruik maken van artikel 5(5) van de IVDR. Zie in dit verband ook [MDCG 2022-10](#) voor meer informatie over het gebruik van IVD testen tijdens klinische studies van geneesmiddelen.