

De ‘In vitro diagnostic regulation’ (IVDR)

Achtergrond en gevolgen van Europese wetgeving

Els Wessels, Bettie Voordouw, Richard Molenkamp

Samenvatting

De Europese *In Vitro Diagnostic Regulation* (IVDR), opvolger van de *In vitro Diagnostic Directivel* (IVDD), is sinds 2022 van kracht en heeft grote impact op laboratoria en fabrikanten van diagnostische testen. Onder de IVDD kon veel via zelfcertificering, maar de IVDR vereist goedkeuring door *notified bodies*, wat vooral voor kleinere fabrikanten tot vertragingen en marktuitval kan leiden. Voor laboratoria is het gebruik van CE-IVD-testen nu verplicht, tenzij voldaan wordt aan strikte voorwaarden voor in-huis ontwikkelde testen (IH-IVD's), zoals marktonderzoek, extra documentatie/registraties en rechtvaardiging van gebruik en klinisch nut. Deze voorwaarden zijn vastgelegd in artikel 5.5 van de IVDR. Implementatie blijkt complex en leidt tot hogere kosten, verminderde beschikbaarheid van testen en risico's voor innovatie en pandemische paraatheid. De oprichting van een landelijke taskforce IVDR en documenten vanuit de *Medical Device Coordination Group* (MDCG) bieden ondersteuning, maar implementatie van de IVDR blijft uitdagend voor zowel fabrikanten als laboratoria. Positieve aspecten van de IVDR zijn verbeterde traceerbaarheid, verplicht post-market onderzoek, en hogere eisen aan product-kwaliteit. Toch overheersen in het microbiologisch veld de zorgen over verminderde flexibiliteit, langere toelatingstrajecten en verminderde innovatie.

Summary

The European *In Vitro Diagnostic Regulation* (IVDR), which replaced the *IVDD directive*, has been in effect since 2022 and has had a significant impact on laboratories and diagnostic test manufacturers. Whereas the IVDD allowed for widespread self-certification, the IVDR requires approval by notified bodies, which could lead to delays and market withdrawals -especially among smaller manufacturers.

Laboratories are now obligated to use CE-IVD tests, unless strict conditions are met for in-house developed tests (IH-IVDs), such as market research, additional documentation/registration, and justification of use and clinical relevance. These conditions are detailed in Article 5.5 of the IVDR. Implementation has proven complex, resulting in increased costs, reduced test availability, and risks to innovation and pandemic preparedness. The establishment of a national IVDR taskforce and guidance from the Medical Device Coordination Group (MDCG) offer support, but implementing the IVDR remains challenging for both manufacturers and laboratories. Positive aspects of the IVDR include improved traceability, mandatory post-market surveillance, and stricter product quality requirements. However, in the field of microbiology, concerns persist about reduced flexibility, longer approval timelines, and decreased innovation.

Geschiedenis van de IVDR

Het zal intussen niemand zijn ontgaan dat de Europese verordening *In vitro Diagnostic Regulation* (IVDR) [1] een grote impact heeft op de manier waarop laboratoria en fabrikanten met in-vitrodiagnostiek (*In vitro Diagnostic Devices*, IVD's) omgaan. Niet in de laatste plaats door de aangescherpte voorwaarden voor in huis gefabriceerde IVD's (IH-IVD's). Dit was wel anders voordat de IVDR in ontwikkeling was. De IVDR is een opvolging of doorontwikkeling van de oude richtlijn uit 1998, de IVDD. Een belangrijk verschil is dat de IVDD

LUMC, Leiden, LUCID-M, dr. E. Wessels, medisch moleculair microbioloog; RIVM, Bilthoven, Clb, dr. B. Voordouw, arts-microbioloog; Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Viroscience, dr. R. Molenkamp, medisch moleculair microbioloog. Correspondentieadres: dr. E. Wessels (e.wessels@lumc.nl).

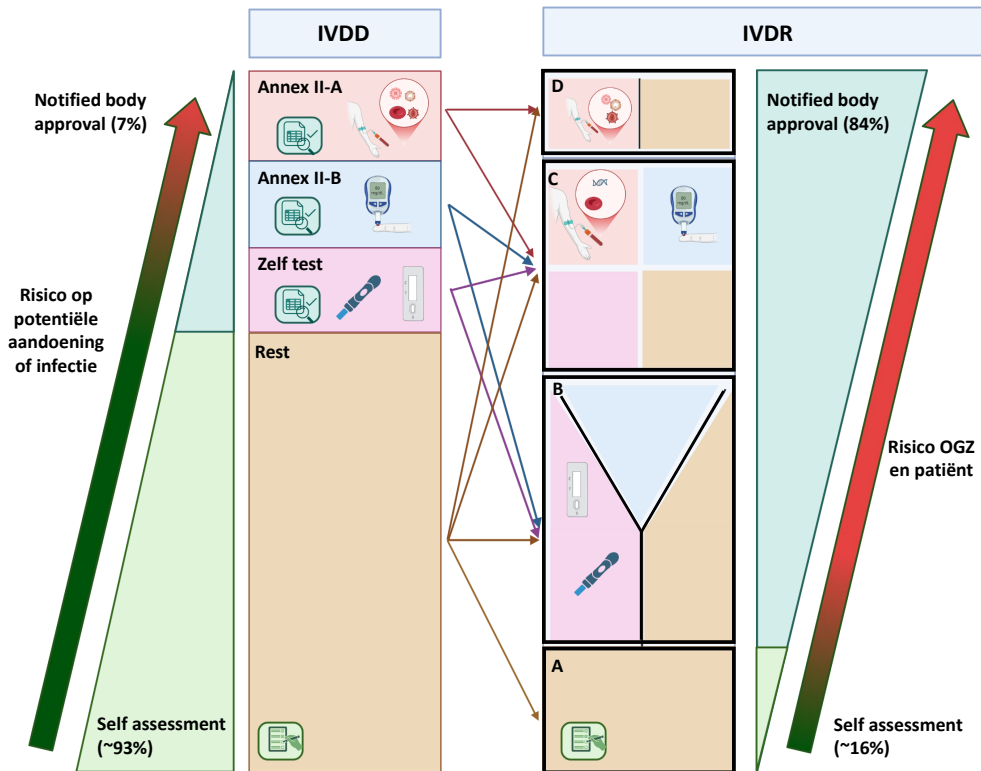
ook echt een richtlijn was ('directive'), terwijl de IVDR Europese wetgeving is ('regulation'). De ontwikkeling van de IVDR startte in 2012, tegelijkertijd met de ontwikkeling van de MDR (*Medical Device Regulation*) die de markt voor medische hulpmiddelen, zoals gewrichtsprotheses en borstimplantaten, reguleert. Als gevolg van een aantal incidenten en mede door de slechte ervaringen met regulatie en traceerbaarheid van de medische hulpmiddelen kwam de ontwikkeling van de MDR (en dus ook van de IVDR) in een stroomversnelling. In eerste instantie waren het microbiologisch werkveld en de NVMM niet of slecht op de hoogte van de ontwikkeling van deze wetgeving en kwam dit vooral in NEN-normcommissies (waarin destijds vooral de klinische chemie vertegenwoordigd was) ter tafel. Eerste gesprekken met vertegenwoordiging vanuit de NVMM en de NVKC met het ministerie van VWS (verantwoordelijk voor de Nederlandse inbreng) maakten duidelijk dat de overheid onvoldoende geïnformeerd was over het Nederlandse laboratoriumlandschap. De conceptversie van IVDR ging uit van volledige CE- (*Conformité Européenne*) certificering van alle IVD's en zonder uitzonderingsgrond voor IH-IVD's. In een stakeholderbijeenkomst, georganiseerd door VWS in het begin van 2018, bleek dat er vrijwel geen zicht was op de praktijk van IH-IVD's in Nederland. Door veelvuldig overleg hebben we dat beeld kunnen bijstellen en is onder andere door lobby vanuit Nederland de uitzonderingsgrond voor IH-IVD's opgenomen in de huidige IVDR. In dezelfde periode realiseerde een aantal laboratoriumspecialisten vanuit verschillende disciplines zich dat bij implementatie van de IVDR-wetgeving een groot deel van het veld met veel praktische vragen zou komen. Dit leidde begin 2019 tot de oprichting van de taskforce IVDR. Dit multidisciplinair verband stelde zichzelf tot doel om gezamenlijk een praktische vertaling en handvatten voor het veld te maken, die gebruikt konden worden door laboratoria om zich voor te bereiden op de eisen die de IVDR stelt. Dit document getiteld *In-huis ontwikkelde IVD-testen* was vooral belangrijk omdat er op dat moment geen zicht was op een handvat of leidraad vanuit de Europese Unie. Later is vanuit Europa ook een expertgroep ingesteld, de *Medical Device Coordination Group* (MDCG). De documenten die door de MDCG bekrachtigd worden, zijn niet wettelijk bindend. Ze geven weer hoe de algemene interpretatie van de wet zou moeten zijn, met als doel

geharmoniseerde implementatie van de IVDR (en MDR). Vanuit deze MDCG kwam begin 2023 een leidraad voor interpretatie van de IVDR voor IH-IVD's beschikbaar [2], ruim drie jaar na het publiceren van het handvat van de taskforce en ruim negen maanden nadat de IVDR van kracht was geworden. Ondanks al deze initiatieven blijkt de implementatie nog veel uitdagingen te geven, zowel voor de laboratoria als voor fabrikanten.

Wat zijn de gevolgen van de IVDR voor fabrikanten van IVD's?

Als laboratoriumspecialisten zien we vooral de impact die de IVDR heeft op ons eigen laboratorium. De impact voor de fabrikanten is echter ook aanzienlijk. In de IVDR worden strengere eisen gesteld aan het verkrijgen van een CE-IVD-certificaat. Zo konden onder de IVDD de meeste testen een CE-markering krijgen door middel van 'zelfregulering'. Onder de IVDR gaat dit niet meer op door de veranderde risicoclassificatie, waarbij de toepassing van de test wordt getoetst aan het belang van de individuele patiënt en de public health. Onder de nieuwe regelgeving moeten de meeste testen goedgekeurd worden door een zogeheten 'notified body', terwijl dit onder de IVDD voor minder dan 10 procent van de testen gold (zie *figuur 1*). Dit lage percentage goedkeuring onder de IVDD kwam omdat de noodzaak voor beoordeling door een notified body gekoppeld was aan de potentiële aandoening / infectie en niet aan het doel van de test. Onder de IVDR kan dezelfde PCR twee verschillende classificaties hebben, afhankelijk of deze voor diagnostiek of donorscreening gebruikt wordt (donorscreening is altijd de hoogste risicoklasse, klasse D). De classificatie van het hoogste risico is leidend voor toepassing in een lab. Beoordeling door een notified body betekent een aanzienlijke uitbreiding van de aan te leveren documentatie, en mogelijk ook andere eisen met betrekking tot de kwaliteit daarvan. Fabrikanten moeten door middel van klinische studies aantonen dat het product bijdraagt aan de gezondheid van patiënten. Daarnaast moeten ze zorgdragen voor een uitgebreide post-market surveillance waarbij ervaringen opgedaan met het IVD geanalyseerd moeten worden en waar nodig moeten leiden tot verbetering van het IVD. Daar is registratie van alle door de fabrikant CE-gemarkeerde producten in een centrale database (EUDAMED) voor vereist. Het doel

Figuur 1. Veranderingen in risicoclassificatie in de overgang van IVDD naar IVDR.



OGZ = openbare gezondheidszorg. (Figuur gemaakt met behulp van BioRender).

van deze registratie is een betere traceerbaarheid van de producten. Het heeft echter lang geduurd voordat deze database beschikbaar was en ook nu is deze nog verre van compleet.

Een behoorlijke uitdaging is de beperkte capaciteit bij notified bodies, wat er voor heeft gezorgd dat er grote vertraging in het beoordelen van dossiers optreedt. Bovendien lijkt het erop dat beschikbare tijd bij notified bodies vooral wordt gebruikt voor de grote fabrikanten. Kleine (start-up) bedrijven die zich vooral richten op nicheproducten hebben meer moeite om beschikbare capaciteit bij een notified body te vinden, waardoor hun producten niet of met grote vertraging op de markt verschijnen. Voor de hoogste risicocategorie van IVD's (klasse D) is een apart beoordelingstraject nodig door een onafhankelijk (Europees) expert panel, tenzij er al zogeheten *common specifications* zijn opgesteld en

gepubliceerd in een Annex van de Europese verordening. Praktijk leert echter dat het in de microbiologie niet altijd duidelijk is wanneer een test klasse D is, omdat dit samenhangt met de toepassing (zie *figuur 1*). Ten slotte moet een fabrikant klasse D-IVD's ook laten testen door een Europees IVDR-referentielaboratorium, wat tijdrovend en arbeidsintensief is. Tot nu toe zijn er voor slechts een beperkt aantal pathogenen van klasse D Europese referentielaboratoria operationeel. Bovenstaande maakt duidelijk dat er ook voor fabrikanten grote uitdagingen zijn. Deze zijn mogelijk groter voor kleinere fabrikanten die veelal nichediagnostiek aanbieden, wat in de praktijk ook al zichtbaar wordt doordat testen van de markt gaan. Bovengenoemde uitdagingen vormen een groot risico voor de beschikbaarheid van kwalitatief goede IVD's voor (met name zeldzame) aandoeningen.

Wat zijn de gevolgen van de IVDR voor laboratoria?

De IVDR heeft zowel directe als indirecte gevolgen voor laboratoria. De directe gevolgen komen vooral voort uit de wetgeving dat laboratoria CE-IVD-testen moeten gebruiken en dat IH-IVD's alleen onder bepaalde voorwaarden toegestaan zijn. Deze voorwaarden worden in de volgende paragraaf kort besproken. Een mogelijke consequentie van de verplichting om CE-IVD-testen te gebruiken (of ten minste te verkennen) is dat de diagnostiek duurder wordt. Niet alleen omdat CE-IVD-kits en reagentia over het algemeen duurder zijn dan IH-IVD's, maar ook omdat er vaak specifieke apparatuur nodig is om CE-IVD-testen uit te voeren. Dit effect is vooral merkbaar bij de moleculaire testen, maar speelt ook bij bijvoorbeeld kweekmedia voor de bacteriologie. De IVDR betreft niet alleen de (onderdelen van) testen, maar ook de apparaten en software. Verder is er vaak een flinke investering in geld en tijd gedaan om een IH-IVD te ontwikkelen en te implementeren in een laboratorium en moet er wederom een flinke investering gedaan worden om te onderzoeken of een CE-IVD-test vergelijkbare resultaten geeft als de IH-IVD. Naast de directe gevolgen zijn er ook indirecte gevolgen voor de laboratoria, door de implicaties van de IVDR op fabrikanten. Een voorbeeld hiervan is de beschikbaarheid van CE-IVD-testen. Er zijn al verschillende CE-IVD-testen door fabrikanten van de Europese markt gehaald, waarbij het aannemelijk is dat de investering in tijd en geld die nodig is om deze testen onder de IVDR te blijven continueren te groot is bevonden. Dit effect is tot nu toe vooral merkbaar bij de serologische en moleculaire testen. Indien er alternatieve CE-IVD-testen beschikbaar zijn, zal een laboratorium deze moeten verifiëren en implementeren. Indien deze alternatieven er niet zijn, zal het laboratorium moeten stoppen met de bepaling, de bepaling moeten opsturen naar een ander laboratorium of een IH-IVD moeten ontwikkelen. Een ander indirect gevolg van de IVDR is dat het langer duurt voordat CE-IVD-testen beschikbaar komen voor de laboratoria. Dit betreft niet alleen de initiële toelating tot de markt, maar ook de toelating van CE-IVD's waaraan significante wijzigingen gedaan zijn. Mogelijkerwijs vormt de nieuwe regelgeving uit de IVDR ook een drempel voor fabrikanten om de CE-IVD-testen op de markt te houden. Door de verplichte post-market surveillance moeten de fabrikanten de

prestaties van de testen blijven onderzoeken en zo nodig updaten. Dit zou door de regulatoire eisen uit de IVDR relevante vertraging kunnen veroorzaken. Het risico bestaat dat er hierdoor meer monopolieposities van fabrikanten ontstaan. Dit is in het nadeel van de laboratoria, omdat kosten van de testen mogelijk stijgen, en de beschikbaarheid afhankelijk wordt van minder fabrikanten en daarmee kwetsbaar is. Ten slotte kan een monopoliepositie een negatief effect op innovatie hebben.

Voorwaarden om IH-IVD te mogen blijven uitvoeren

Paragraaf 5.5 van de IVDR gaat over IH-IVD-testen. Het eerste wat in deze paragraaf genoemd wordt, is dat de vereisten van de IVDR niet gelden voor IH-IVD-testen, met uitzondering van de algemene veiligheids- en prestatie-eisen die voor alle testen gelden (benoemd in de zogenaamde bijlage I van de IVDR [3]). Tevens wordt genoemd dat deze uitzondering alleen geldt indien de hulpmiddelen niet op industriële schaal worden vervaardigd. Wat industriële schaal precies betekent wordt helaas niet toegelicht. Verder beschrijft de paragraaf vooral de voorwaarden waaraan moet worden voldaan om een IH-IVD uit te mogen blijven voeren (zie *tabel 1*).

Deze voorwaarden worden hieronder in het kort besproken, maar voor meer gedetailleerde informatie wordt verwezen naar het handvat van de landelijke taskforce IVDR (te vinden op de NVMM-website na inloggen), het MDCG guidance document In-huis ontwikkeling [2] en het artikel van Bank et al [4].

- *Artikel 5.5 a) de hulpmiddelen worden niet overgedragen aan een andere rechtspersoon.* Hierbij is het belangrijk om te vermelden dat de hulpmiddelen beschouwd moeten worden als de geproduceerde IH-IVD. Het delen van informatie zoals relevante protocollen, werkvoorschriften, validaties en het beschrijven van de IH-IVD in wetenschappelijke publicaties is wel toegestaan. Ook is het toegestaan om patiëntmaterialen en resultaten te delen.
- *Artikel 5.5 b) de hulpmiddelen worden vervaardigd en gebruikt met inachtneming van een passend kwaliteitsmanagementsysteem.* In de meeste gevallen kan de EN-ISO 15189 worden gezien als een passend kwaliteits-

Tabel 1. Geldigheidsdata onderdelen IVDR-verordening voor IH-IVD's.

Betreft	Beschrijving	Datum
Bijlage 1	Veiligheid en prestatie-eisen	26 mei 2022
Artikel 5.5 a	Geen overdracht naar ander rechts-persoon.	26 mei 2022
Artikel 5.5 b	Passend kwaliteitsmanagementsysteem	26 mei 2024
Artikel 5.5 c	Voldoen aan de ISO15189 norm	26 mei 2024
Artikel 5.5 d	Rechtvaardiging voor gebruik IH-IVD	26 mei 2028
Artikel 5.5 e	Informatievertrekking aan bevoegde autoriteit	26 mei 2024
Artikel 5.5 f	Verklaring per IH-IVD	26 mei 2024
Artikel 5.5 g	Documentatie voor klasse D IH-IVD	26 mei 2024
Artikel 5.5 h	Vervaardiging conform 5.5.g voor klasse D	26 mei 2024
Artikel 5.5 i	Post-market surveillance	26 mei 2024
artikel 5.5	geen industriële schaal	26 mei 2022



managementsysteem, maar per test zal beoordeeld moeten worden of dat voor deze specifieke situatie ook het geval is of dat er aanvullende aspecten bekeken moeten worden.

- Artikel 5.5 c) *het laboratorium van de zorginstelling voldoet aan norm EN-ISO 15189 of in voorkomend geval aan toepasselijke nationale bepalingen, waaronder nationale bepalingen wat betreft accreditatie.* In Nederland is het voldoen aan de vigerende versie van de EN-ISO 15189 de meest effectieve manier om invulling aan dit onderdeel van de wet te geven.
- Artikel 5.5 d) *de zorginstelling rechtvaardigt in haar documentatie dat aan de specifieke behoeften van de patiëntendoelgroep niet kan worden voldaan, of daaraan niet op een passend prestatieniveau kan worden voldaan, door een op de markt beschikbaar gelijkwaardig hulpmiddel.* Deze voorwaarde wordt ook wel de rechtvaardiging van de IH-IVD genoemd. Men zal moeten aantonen en bewijzen dat het

gebruik van de IH-IVD een relevant en klinisch voordeel voor de patiënt geeft ten opzichte van een op de markt beschikbaar (CE-gecertificeerd) hulpmiddel.

- Artikel 5.5 e) *de zorginstelling verstrekt haar bevoegde autoriteit op verzoek informatie over het gebruik van bedoelde hulpmiddelen, waaronder een rechtvaardiging voor de vervaardiging, de wijziging en het gebruik ervan.* De informatie die opgevraagd kan worden betreft niet alleen informatie over de IH-IVD, maar ook over bijvoorbeeld productieaantallen, incidenten, klachten en corrigerende maatregelen.
- Artikel 5.5 f) *de zorginstelling stelt een verklaring op, die ze openbaar maakt en die de volgende elementen bevat: i) naam en adres van de vervaardigende zorginstelling, ii) gegevens ter identificatie van de hulpmiddelen, iii) een verklaring waaruit blijkt dat de hulpmiddelen voldoen aan de algemene veiligheids- en pres-*

- *tatie-eisen van bijlage I bij deze verordening en, indien van toepassing, informatie over vereisten waaraan niet helemaal wordt voldaan, met een met redenen omklede rechtvaardiging daarvoor.* In de bijlage van het handvat van de landelijke taskforce IVDR staat een voorbeeldverklaring.
- *Artikel 5.5 g) wat betreft hulpmiddelen die overeenkomstig de regels van bijlage VIII in klasse D zijn ingedeeld, stelt de zorginstelling documentatie op met uitleg over de productiefaciliteit en het productieproces, het ontwerp en de prestatiegegevens van de hulpmiddelen, met inbegrip van het beoogde doeleind, die voldoende gedetailleerd is om de bevoegde autoriteit in staat te stellen te beoordelen of er wordt voldaan aan de algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I bij deze verordening. De lidstaten kunnen deze bepaling ook laten gelden voor hulpmiddelen die overeenkomstig de regels van bijlage VIII in klasse A, B of C zijn ingedeeld;*
- *Artikel 5.5 h) de zorginstelling neemt alle maatregelen die nodig zijn om te garanderen dat alle hulpmiddelen in overeenstemming met de onder g) bedoelde documentatie worden vervaardigd.* Deze voorwaarden zijn in Nederland alleen van toepassing voor klasse D-hulpmiddelen. Alle informatie moet beschikbaar zijn op een duidelijke, georganiseerde en goed leesbare manier en de documentatie moet actueel zijn.
- *Artikel 5.5 i) de zorginstelling evalueert de ervaring die is opgedaan met het klinisch gebruik van de hulpmiddelen en neemt alle vereiste corrigerende acties.* Voldoen aan de vigerende versie van EN-ISO 15189 zorgt voor borging. De post-market analyse omvat onder andere informatie van audits, kwaliteitscontroles, meldingen, periodieke evaluatie van medische geschiktheid van de analysemethoden, klinische prestaties en klanttevredenheidsonderzoek.

Wat zijn de gevolgen van de IVDR voor ‘diagnostic preparedness’?

In de IVDR is opgenomen hoe lidstaten kunnen omgaan met de IVDR in het geval van een situatie met

grote impact op de publieke gezondheid zoals een grote uitbraak of pandemie (Artikel 54, *Derogation from the conformity assessment procedures*). Lidstaten kunnen voor een specifiek IVD beargumenteerd afwijken van de vereisten in de IVDR, maar moeten dit melden aan de Europese commissie en de andere lidstaten. Eventueel kan in het geval van bijvoorbeeld een pandemie een EU-brede uitzondering worden gemaakt. Hoewel de IVDR op deze wijze dus ruimte laat om IH-IVD's te ontwikkelen bij afwezigheid van een gelijkwaardig alternatief, is het de vraag of dit in de praktijk werkt. Het risico bestaat dat door de strenge eisen van de IVDR in algemene zin de ervaring van laboratoria in het ontwikkelen van IH-IVD's afneemt. In grote (academische) laboratoria en (nationale) referentielaboratoria zal dit in eerste instantie wellicht meevallen. Deze laboratoria zullen IH-IVD's (moeten) blijven ontwikkelen voor zeldzame en/of opkomende infectieziekten en aanvullende diagnostiek (zoals bijvoorbeeld sequencing ten behoeve van moleculaire epidemiologie en post-market surveillance). Niet alleen de ervaring met het ontwikkelen van IH-IVD's zal mogelijk afnemen, maar ook de ervaring met implementatie van IH-IVD's in bijvoorbeeld een pandemische situatie. Denk daarbij bijvoorbeeld aan de kennis van en ervaring met kwaliteitscontroleprocedures specifiek voor IH-IVD's. Wat dit betekent voor de beschikbaarheid van testen in (de eerste fase van) een volgende grote uitbraak of pandemie van een infectieziekte, wanneer er nog geen CE-IVD-alternatieven zijn, is vooralsnog onbekend. Is er binnen de IH-IVD-regelgeving ruimte om voldoende op te kunnen schalen en/of testen met andere laboratoria te delen? Het intrinsiek veranderlijke karakter van de meeste pathogenen is hierbij ook belangrijk. Continue monitoring van circulerende en opkomende varianten en het effect op met name de moleculaire detectie is nodig en dient te leiden tot aanpassingen waar noodzakelijk. Een probleem is dat fabrikanten van IVD's over het algemeen niet bereid zijn om informatie over bijvoorbeeld sequenties van gebruikte primers en probes beschikbaar te stellen. Ervaring heeft geleerd dat fabrikanten in die situaties niet altijd de gewenste snelheid in de noodzakelijke aanpassingen kunnen bewerkstelligen [5-9]. Een apart probleem zijn de (voor Europa en/of Nederland) zeldzame pathogenen waarvoor vaak relatief weinig sequentie-informatie beschikbaar is (recente voorbeelden zijn onder andere

mpox [10] in DRC, oropouchevirus [11] in Zuid-America en Sudan ebolavirus in Uganda [12]). Zeker voor dit soort IVD's is het van belang om bij een nieuwe uitbraak snel te kunnen beoordelen of een IVD (nog) voldoet en om dan ook snel die aanpassing te kunnen maken. Dit kan in de praktijk eigenlijk alleen door gebruik te maken van IH-IVD's.

Conclusie

De implementatie van de IVDR zorgt voor vele uitdagingen. De documentatie en registratielast voor laboratoria, maar ook voor fabrikanten neemt toe. Laboratoria moeten het vooral doen met de beperkte capaciteit van (kwaliteits-)medewerkers en de meeste laboratoria zullen niet in staat zijn deze capaciteit snel uit te breiden. Er is tevens zorg over capaciteit bij notified bodies om aanvragen met redelijke snelheid te beoordelen, wat tot zorgen leidt over de beschikbaarheid van bepaalde IVD's. Laboratoria die tot nu toe veel ervaring hebben opgedaan in het ontwikkelen van (innovatieve) diagnostische testen worden door de IVDR niet gestimuleerd om deze ervaring in stand te houden of zelfs uit te bereiden. Dit heeft negatieve gevolgen voor onze paraatheid op uitbraken of een volgende pandemie en op het innoverend vermogen van het veld. Dat is opmerkelijk, want het behoud van innovatie was nu juist ook een van de doelstellingen van de IVDR. Zijn er dan geen positieve gevolgen van de IVDR? Die zijn er in onze ogen wel. De kwaliteit van de IH-IVD's in Nederland is uitermate hoog [13], mede door een goede implementatie van het ISO15189-kwaliteits-systeem en bijbehorende accreditaties. Er was echter weinig tot geen registratie van IH-IVD's en de traceerbaarheid ervan. Deze aspecten zijn veel beter geborgd in de IVDR. Een ander positief gevolg is dat de kwaliteit van CE-IVD-testen op de Europese markt zal verbeteren door de strengere eisen van de IVDR. Hierbij kan zowel gedacht worden aan de verplichte post-market surveillance als aan de betere traceerbaarheid en daarmee verhoogde transparantie voor de gebruikers van de testen. Ook de nieuwe risico-classificatie op basis van regels in plaats van een vastgestelde lijst van aandoeningen is een positief aspect van de IVDR.

Toch lijkt de IVDR, althans binnen het microbiologisch veld in Nederland, vooralsnog meer problemen te geven dan op te lossen. Het veranderlijke karakter van

hetgeen we met onze diagnostiek willen aantonen, is uniek voor ons werkveld. De toekomst zal leren hoe de bevoegde autoriteit voor handhaving van de IVDR (in Nederland de IGJ) zal omgaan met deze situatie. De verwachting is dat dit in ieder geval kan helpen om het gebruik van IH-IVD's te rechtvaardigen.

Dankbetuiging

De auteurs bedanken dr. K. Benschop (RIVM) voor het maken van de figuur met behulp van BioRender.

Referenties

1. De in vitro diagnostic regulation wettekst: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>
2. The Medical Device Coordination Group (MDCG) guidance documentation on "in-house" developed tests: <https://l1nq.com/XzcTY>
3. Annex I van de in vitro diagnostic regulation wettekst: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TEXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0746#anx_I
4. Bank PCD, Jacobs LHJ, van den Berg SAA, et al. The end of the laboratory developed test as we know it? Recommendations from a national multidisciplinary taskforce of laboratory specialists on the interpretation of the IVDR and its complications. *Clin Chem Lab Med*. 2021; 59(3):491-197.
5. <https://encr.pw/W7FV6>.
6. Rantakokko-Jalava K, Hokynar K, Hieta N, et al. Chlamydia trachomatis samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill*. 2019;24(22):1900298.
7. Popping S, Molenkamp R, Weigel JD, et al. Diminished amplification of SARS-CoV-2 ORF1ab in a commercial dual-target qRT-PCR diagnostic assay. *J Virol Methods*. 2022;300:114397.
8. Public Health England; London, United Kingdom: 2020. Investigation of Novel SARS-CoV-2 Variant: Variant of Concern 202012/01, Technical Briefing3. <https://encr.pw/wYXn3>
9. Artesi M, Bontems S, Göbbels P, et al. A Recurrent Mutation at Position 26340 of SARS-CoV-2 Is Associated with Failure of the E Gene Quantitative Reverse Transcription-PCR Utilized in a Commercial Dual-Target Diagnostic Assay. *J Clin Microbiol*. 2020;58(10):e01598-20.
10. Masirika LM, Udahehuka JC, Schuele L, et al. Ongoing mpox outbreak in Kamituga, South Kivu province, associated with monkeypox virus of a novel Clade I sub-lineage, Democratic Republic of the Congo, 2024. *Euro Surveill*. 2024;29(11):2400106. Erratum in: *Euro Surveill*. 2024;29(12).
11. Schwartz DA. Novel Reassortants of Oropouche Virus (OROV) Are Causing Maternal-Fetal Infection During Pregnancy, Stillbirth, Congenital Microcephaly and Malformation Syndromes. *Genes (Basel)*. 2025;16(1):87.
12. Kabami Z, Ario AR, Harris JR, et al. Ebola disease outbreak caused by the Sudan virus in Uganda, 2022: a descriptive epidemiological study. *Lancet Glob Health*. 2024;12(10):e1684-e1692.
13. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0152.pdf>.