

IVDR technical note No.1

IVDR z pohledu in-house metod

Tomáš Dráb, 7. 12. 2021

Obsah

1. Stručné představení IVDR	1
<i>Časová osa implementace IVDR z hlediska in-house metod (LDT)</i>	2
2. Podmínky pro in-house metody (LDT) podle IVDR	3
3. Části IVDR (nařízení EU 2017/746) týkající se in-house metod	3
<i>Definice zdravotnického prostředku</i>	3
Kapitola I, Oddíl 1, Článek 2	3
Kapitola I, Oddíl 1, Článek 1	4
<i>Povolení laboratořím vyvíjet in-house metody</i>	4
Preambule	4
<i>Podmínky pro vývoj a použití in-house metod</i>	5
Kapitola II, Článek 5	5
<i>Příloha I</i>	9
<i>Příloha VIII</i>	9
4. Srovnání podmínky pro in-house metody podle IVDR a ISO 15189	10
5. Návrh odkladu nástupu platnosti IVDR	11
6. Potenciální dopad IVDR na in-house metody (LDT)	12
7. Terminologie a použité zkratky	13
8. Doporučené materiály	13
9. Citace	14

Obsah tohoto dokumentu je zamýšlen pouze jako obecný a stručný přehled dané problematiky a nemá sloužit jako podrobný návod nebo právní podklad či analýza.

1. Stručné představení IVDR

IVDR se rozumí nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/746 ze dne 5. dubna 2017 o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro, které bylo přijato v roce 2017 a použije se od 26. 5. 2022. Toto nařízení nahrazuje předchozí směrnici (direktivu) IVDD.

Toto nařízení zpřísňuje pravidla pro uvádění CE-IVD testů na trh a na rozdíl od IVDD také reguluje vývoj a používání testů vyvinutých přímo v laboratoři (tzv. in-house metody, nebo lab developed tests - LDT). IVDR dále také zavádí nové rozdělování testů do 4 kategorií (A-D) podle míry rizika. Testy na onkologické markery a další genetické testy budou spadat do kategorie C

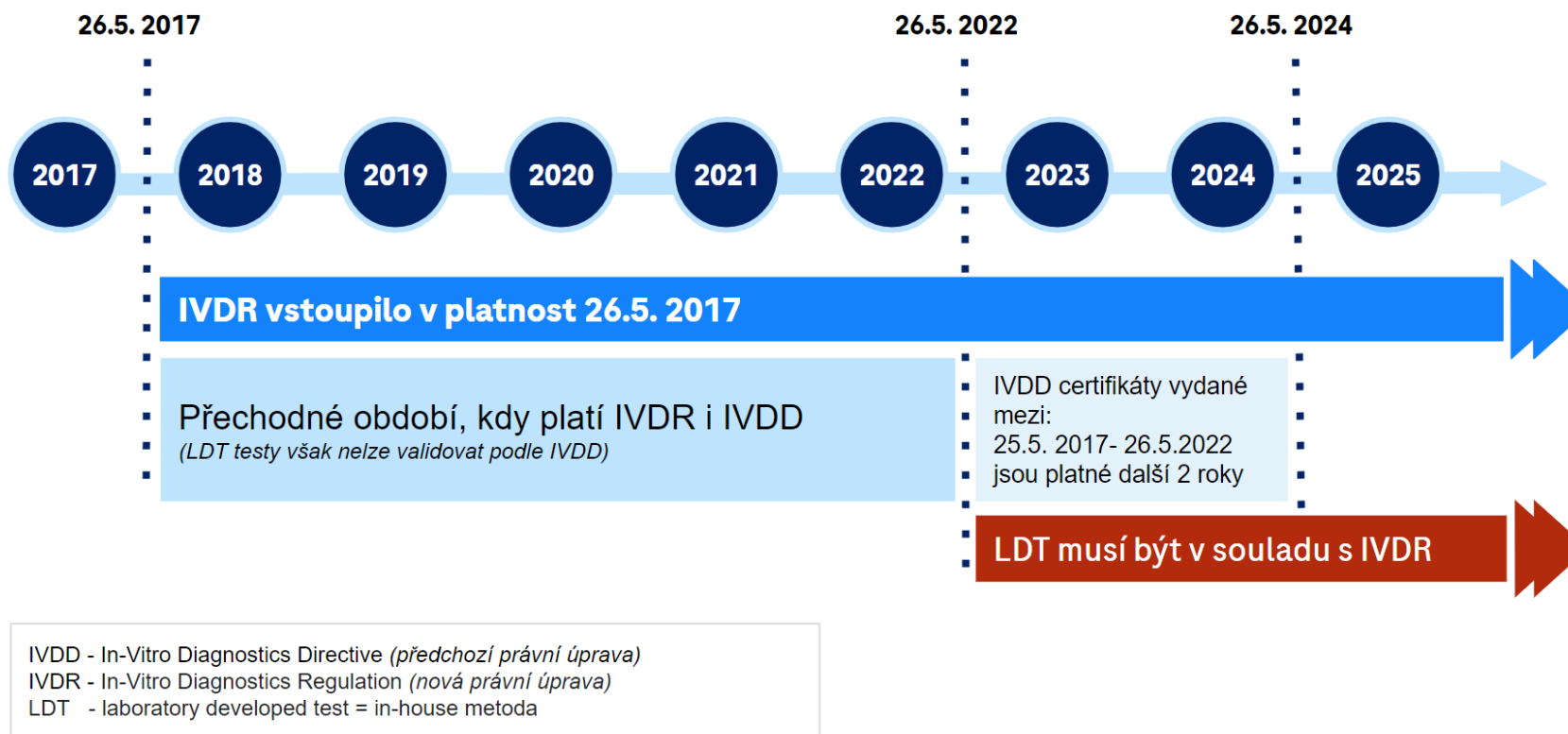
Po uvedeném datu (26.5. 2022) se pravidla IVDR uplatní i v českém právním prostředí (nařízení EU mají aplikační přednost před národní legislativou). **MZ také předložilo i návrh nového zákona o zdravotnických prostředcích a diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro**, který bude toto nařízení adaptovat. V tomto zákoně budou upraveny pouze doplňkové oblasti, resp. oblasti, jejichž úpravu ponechává IVDR na uvážení členských států – návrh zákona je k dispozici k nahlédnutí [zde](#).

V současné době je projednáván návrh na změnu některých přechodných ustanovení a odklad požadavků pro in-house metody (LDT) (podrobnosti naleznete v části “ Návrh na odklad požadavků pro in house metody (LDT)”).

Třída	A	B	C	D
Individuální riziko:	Nízké	Střední	Vysoké	Vysoké
Riziko pro veřejné zdraví	Nízké	Nízké	Střední	Vysoké
Posouzení	Prohlášení výrobce	Notifikovaná osoba	Notifikovaná osoba	Notifikovaná osoba
Příklady	Přístroje, nádoby na vzorky, kultivační média	Funkce štítné žlázy, klinická chemie, některé samotestovací produkty (těhotenský, cholesterol)	Onkologické markery, genetické testy , krevní samotestovací glukometry, PSA screening, HLA genotyping	HIV, HBV blood donor screening, krevní skupiny

Tab. 1 Rozdělení testů do kategorií A-D podle míry rizika, které testy představují (Nařízení EU 2017/746, Příloha VIII, Klasifikační pravidla)

Časová osa implementace IVDR z hlediska in-house metod (LDT)



Obr. 1 Přehled implementace IVDR legislativy z pohledu in-house metod. Předchozí IVDD legislativa nijak neregulovala in-house metody a nelze je tedy podle ní validovat. IVDR pro in-house metody tedy začne platit po přechodném období (aktuálně od 26.5. 2022).

2. Podmínky pro in-house metody (LDT) podle IVDR

Stručný přehled pravidel pro in-house metody:

- Testy se nesmí sdílet mezi více právními subjekty (*Kapitola II, Článek 5.5 a*)
 - Jestliže testy vyrobené a používané v jednom zdravotním zařízení jsou převedeny pod jinou právní entitu, jedná se o jejich uvedení na trh a nutnost být plně v souladu s IVDR legislativou (tzn. získat CE-IVD)
- Testy nesmí být vyráběny v industriálním měřítku (*Preamble*)
- Testy musí být vyvinuty a používány v rámci správného managementu kvality (QMS) a managementu rizik (RMS) (aktuálně hlavně ISO 15189 a vnitrostátní ustanovení) (*Kapitola II, Článek 5.5 b,c*)
- Vyvinutí vlastních testů musí být odůvodněno a nesmí na trhu existovat CE-IVD alternativa (*Kapitola II, Článek 5.5 d,e*)
- Laboratoře jsou povinny proaktivně sledovat nežádoucí příhody spojené s jejich in-house metodami a mít systém zavádění nápravných opatření (*Kapitola II, Článek 5.5 i*)
- Laboratoře musí vypracovat k svým in-house metodám prohlášení se základními informacemi o laboratoři a in-house metodě (*Kapitola II, Článek 5.5 f*)

Přesné znění IVDR legislativy, které tyto podmínky udávají, naleznete v následující části.

3. Části IVDR (nařízení EU 2017/746) týkající se in-house metod

Pro in-house metody je relevantní pouze část IVDR legislativy:

- Preamble (*povolení vyvíjet in-house metody*),
- Kapitola II, článek 5, odst. 5 (*podmínky pro in-house metody*),
- Příloha I (*obecné požadavky na bezpečnost a funkční způsobilost testu*)

a případně ještě:

- Kapitola I, oddíl 1 (*definice zdravotnického prostředku*),
- Příloha VIII (*pravidla pro klasifikaci testů do tříd podle rizika*)

Definice zdravotnického prostředku

Kapitola I, Oddíl 1, Článek 2

2) „diagnostickým zdravotnickým prostředkem in vitro“ zdravotnický prostředek, který je činidlem, výsledkem reakce činidla, kalibrátorem, kontrolním materiálem, sestavou, nástrojem, přístrojem, zařízením, softwarem nebo systémem, používaným samostatně nebo v kombinaci, který je výrobcem určen pro vyšetření vzorků in vitro, včetně darované krve a tkání získaných z lidského těla výhradně nebo převážně za účelem získání některé z těchto informací:

- a. o fyziologickém nebo patologickém procesu nebo stavu,
- b. o vrozeném tělesném nebo mentálním postižení,
- c. o predispozici k určitému zdravotnímu stavu nebo nemoci,
- d. pro stanovení bezpečnosti a kompatibility s možnými příjemci,
- e. k předvídání reakcí na léčbu,
- f. pro stanovení a monitorování terapeutických opatření.

Nádoby na vzorky se rovněž považují za diagnostické zdravotnické prostředky in vitro;

Kapitola I, Oddíl 1, Článek 1

3) Toto nařízení se nevztahuje na:

- a. výrobky pro obecné laboratorní použití nebo výrobky určené pouze pro výzkumné účely, pokud nejsou s ohledem na své vlastnosti určeny výrobcem konkrétně pro použití při diagnostickém vyšetření in vitro;
- b. invazivní odběrové prostředky nebo prostředky aplikované přímo na lidské tělo za účelem získání vzorku;
- c. mezinárodně certifikované referenční materiály;
- d. materiály používané pro programy externího posuzování kvalit

Povolení laboratořím vyvíjet in-house metody

Preamble

29) Zdravotnická zařízení by měla mít možnost vyrábět, upravovat a používat prostředky interně, a řešit tak, byť nikoliv v průmyslovém měřítku, specifické potřeby cílových skupin pacientů, které nelze na odpovídající úrovni funkční způsobilosti uspokojit rovnocenným prostředkem, který je na trhu k dispozici.

V této souvislosti je vhodné stanovit, že by se v případě prostředků, které se vyrábějí a používají pouze v rámci zdravotnických zařízení včetně nemocnic a zařízení, jako jsou laboratoře a orgány ochrany veřejného zdraví, které podporují systém zdravotní péče nebo řeší potřeby pacientů, ale pacienty přímo neléčí ani o ně nepečují, neměla některá pravidla tohoto nařízení uplatňovat, neboť cílů tohoto nařízení by i tak bylo přiměřeným způsobem dosaženo.

Pro účely tohoto nařízení je třeba poznamenat, že pojem „zdravotnické zařízení“ nezahrnuje zařízení, která o sobě tvrdí, že v první řadě sledují zájmy související se zdravím nebo jsou zaměřena na zdravý životní styl, jako jsou tělocvičny, lázně a wellness a fitness centra. Výjimka vztahující se na zdravotnická zařízení se proto na tato zařízení nevztahuje.

Komentář: Manufacturing

Where this action is not explicit in a manufacturer's intended purpose or instructions for use manufacturing a device by a health institution could include:

- the putting together of a device from raw materials or component parts
- the complete rebuilding an existing device
- making a new device from used devices
- fully refurbishing a device
- device software development
- assigning a medical purpose to a product that is not CE marked as a device⁴
- putting together combinations of devices and other equipment

- significant deviations from the instructions for use that alter the function, performance or purpose of the device, or
- using an existing device for a different purpose to that intended by the manufacturer ([MHRA, 2021](#))

Podmínky pro vývoj a použití in-house metod

V následující části jsou vypsány podmínky pro použití in-house metod, tak jak jsou uvedené v IVDR nařízení. K některým těmto podmínkám jsme přidali komentáře z odborné literatury, které je dále vysvětlují nebo nastiňují možnost jejich implementace.

Kapitola II, Článek 5

5. S výjimkou příslušných obecných požadavků na bezpečnost a funkční způsobilost uvedených v příloze I se požadavky tohoto nařízení nevztahují na prostředky vyráběné a používané pouze v rámci zdravotnických zařízení usazených v Unii za předpokladu, že jsou splněny všechny tyto podmínky:

Komentář:

There is a large degree of overlap between the requirements set in EN ISO 15189 and those listed in Annex I. Therefore, in-house tests, which are developed and validated in EN ISO 15189 accredited laboratories will, for the most part, comply with Annex I of the IVDR ([Task Force IVDR, 2020](#))

a) prostředky nejsou převedeny na jiný právní subjekt,

Komentář Article 5(5)a: It is not allowed to distribute devices such as reagents and control materials to other legal entities. Distribution of materials for external quality assessment rounds are an exception to this (see IVDR Art. 1(3)). It is also allowed to distribute documents such as protocols/ standard operating procedures (SOPs), as these are not devices. Moreover, there is **no constraint on testing samples from external sources**. Hence, reference hospitals can continue analyzing samples from, for example, hospitals that are not able to perform the test in question, as long as this is not done on an industrial scale (see below) ([Lubbers, 2021](#))

b) k výrobě a používání prostředků dochází v rámci vhodných systémů řízení kvality,

c) laboratoř zdravotnického zařízení je v souladu s normou EN ISO 15189 nebo případně s vnitrostátními ustanoveními, včetně vnitrostátních ustanovení týkajících se akreditace,

d) zdravotnické zařízení ve své dokumentaci doloží, že specifické potřeby cílové skupiny pacientů není možno splnit rovnocenným prostředkem, který je již k dostání na trhu, nebo je není možno tímto prostředkem splnit na odpovídající úrovni funkční způsobilosti,

Komentář - viz bod e)

e) zdravotnické zařízení na požádání předloží příslušnému orgánu informace týkající se používání takových prostředků, včetně zdůvodnění jejich výroby, úpravy nebo používání,

Komentář I: Article 5(5)d,e: Justification of use

- Under the IVDR, use of CE-IVDs is the default option. Only when no equivalent CE-IVD is available, or a target patient group's specific needs cannot be met at the appropriate level of

performance by an equivalent CE-IVD, use of an IH-IVDs is allowed

- IH-IVDs can be used when they perform better, that is, their use ultimately benefits the safety and health of patients.
- European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFML) has developed a toolbox to substantiate the justification of the need for IH-IVDs in a standardized and rational manner:
 - a. Identification of unmet clinical needs according to a structured checklist;
 - b. Definition of the target population; and
 - c. Description of the specific clinical pathway, including a detailed specification of the IH-IVD.

Justification of use is a continuous responsibility of laboratories that have implemented IH-IVDs, so they need to regularly monitor and evaluate new CE-IVDs for the lifetime of the IH-IVD. Publication of the results from comparisons between CE-IVDs and IH-IVDs will be worthwhile in this process. **However, what exactly is expected from laboratories in terms of CE-IVD monitoring, comparison of performance, and speed of implementation in case an appropriate CE-IVD becomes available remains to be defined.** Based on this information, laboratories will need to set up a strategy to fulfill the requirements to monitor CE-IVD equivalents, namely to define where, how, and how often to search for such alternatives. Importantly, transparency regarding clinical evidence documented by manufacturers will be essential for making well-informed decisions and maintaining an optimal assay portfolio ([Lubbers, 2021](#)) ([EFML, 2021](#)).

Komentář II Article 5(5)d,e: Justification of use

The health institution's justification for applying the exemption must be that the target patient group's specific needs cannot be met or cannot be met at the appropriate level of performance by an equivalent device available on the market. The justification should include evidence (e.g. market surveys/literature reviews) for the availability on the market of equivalent CE marked or CE UKNI marked devices. The justification should also include evidence that the device is more appropriate under the specific circumstances than any apparently equivalent CE marked or CE UKNI marked devices.

Critical features might include:

- patient needs
- device functionality
- device performance
- device reliability
- result turn-around times or order lead time
- systems compatibility

Cost of available equivalent devices would not generally be considered to be a valid justification. The extent/detail of the justification should be proportionate to the risks of the device ([MHRA, 2021](#)).

Komentář III.

The health institution must, for each LDT, justify its use. It will be necessary to demonstrate and prove that the specific needs of the patient group cannot be met, or not at the right performance level, with a comparable IVD device available on the market.

Arguments that can be taken into consideration to demonstrate the necessity and superiority of the LDT:

Technical:

- Working principle
- Critical performance requirements
- Required amount of patient material
- Type of (body) material
- Reliability of the device/test
- Turn-around times
- Clinical compatibility and interdependent comparison of results from the same material (taken at the same time). For example: a multiplex assay can measure multiple parameters simultaneously in one analysis, instead of several independent tests

Clinical:

Is the device used for the same clinical condition or purpose?, including:

- the same severity and stage of the disease
- in the same place in the body
- in a comparable population, including age, anatomy and physiology
- comparable relevant critical performance in view of the
- expected clinical effect for a specific intended purpose.-
- Substantiation of the above can be based on (but is not limited to):
 - National guidelines from professional associations/ international guidelines
 - Scientific literature
 - Expert opinion e.g. clinical utility cards Clarification: The IVDR does not specify when the lack of an alternative for the device must be justified. An appropriate moment is at the start of the LDT's development process, when the functional requirements and the patient target group are known. Subsequently, a - re-assessment will have to be performed at the end of the life cycle of the LDT or when the LDT is changed. For medical devices (LDTs) that are produced without a clear (end of) life cycle or that are not subject to change, market orientation needs to be performed at a reasonable frequency to check for the availability of equivalent, commercially available alternatives. The information published in EUDAMED is leading for this.

[\(Bank P, 2020\)](#)

f) zdravotnické zařízení vypracuje prohlášení, které zveřejní a které mimo jiné obsahuje:

- i) název a adresu zdravotnického zařízení vyrábějícího daný prostředek;
- ii) podrobné informace nezbytné k identifikaci prostředků;
- iii) prohlášení, že prostředky splňují obecné požadavky na bezpečnost a funkční způsobilost stanovené v příloze I tohoto nařízení, a případně informace o tom, které požadavky nejsou v plném rozsahu splněny, spolu s příslušným důvodněním,

g) pokud jde o prostředky klasifikované v souladu s pravidly **stanovenými v příloze VIII jako třída D**, vypracuje zdravotnické zařízení dokumentaci umožňující porozumět výrobnímu zařízení, výrobnímu

procesu, údajům o návrhu a funkční způsobilosti prostředků, včetně určeného účelu, která je dostatečně podrobná, aby příslušný orgán mohl určit, zda jsou splněny obecné požadavky na bezpečnost a funkční způsobilost uvedené v příloze I tohoto nařízení. **Členské státy mohou toto ustanovení uplatnit rovněž na prostředky klasifikované v souladu s pravidly stanovenými v příloze VIII jako třída A, B nebo C**

h) zdravotnické zařízení přijme veškerá opatření nezbytná k zajištění toho, aby byly všechny prostředky vyráběny v souladu s dokumentací popsanou v písmenu g),

Komentář: Article 5(5)g,h: Extra requirements for class D devices

For class D tests, the requirements are stricter than for tests in class A-C (as determined according to the same classification rules as applicable to CE-IVDs¹⁴). In particular, additional information on manufacturing, design, and performance of the IH-IVDs is required. **This means that the GSPR for class D tests should be met and documented with an amount of detail that more closely resembles that of CE-IVDs**, that is, according to the requirements for technical documentation in Annex II. Health institutions are required to ensure that all IH-IVDs are manufactured in accordance with their corresponding documentation ([Lubbers, 2021](#)).

i) zdravotnické zařízení přezkoumá zkušenosti získané na základě klinického používání prostředků a přijme veškerá nezbytná nápravná opatření.

Komentář: Article 5(5)i: Evaluation of use

Experience gained from clinical use should be reviewed, and corrective action should be taken if necessary. A strategy for evaluation of use of IH-IVDs can be based on relevant parts of Article 78–79 and Annex III (on post-market surveillance for CE-IVDs) ([Lubbers, 2021](#)).

Analytical and clinical performance of all IVDs should be demonstrated. A description of what the requirements for manufacturers are for these types of clinical evidence can be found in Article 56 and Annex XIII, but detailed guidance from the European Commission on performance evaluation for CE-IVDs or IH-IVDs is not yet available. Health institutions can get a head start by looking into the medical devices guideline MEDDEV 2.7/1 revision 4 on clinical evaluation.¹⁵ In addition, a new standard for good study practice concerning execution of clinical performance studies to assess IVDs for regulatory purposes has recently been published, which has been harmonized with the IVDR (ISO 20916: In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects—Good study practice) ([Lubbers, 2021](#)).

An outline of how documentation for IH-IVDs might be organized can be found in a guidance on the health institution exemption of the MHRA (the competent authority of the United Kingdom). ([Lubbers, 2021](#))

Členské státy mohou požadovat, aby tato zdravotnická zařízení předložila příslušnému orgánu veškeré další relevantní informace o takových prostředcích, které jsou vyrobeny a používány na jejich území. Členské státy mají nadále právo omezit výrobu a používání jakéhokoliv konkrétního typu těchto prostředků a je jim povolen přístup do zdravotnických zařízení za účelem kontroly jejich činností.

Příloha I

Podle IVDR musí in-house metody splnit podmínky uvedené v kapitole II, článku 5.5 a dále pak v relevantní požadavky uvedené v Příloze I, která pojednává o obecných požadavcích na bezpečnost a funkční způsobilost. Tato příloha je rozdělena na tři kapitoly:

Kapitola I. Obecné požadavky

Kapitola II. Požadavky na funkční způsobilost, návrh a výrobu

Kapitola III. Požadavky týkající se informací poskytovaných spolu s prostředkem

Příloha VIII

Příloha VIII uvádí pravidla pro klasifikaci testů do tříd podle rizika

4. Srovnání podmínky pro in-house metody podle IVDR a ISO 15189

Aplikovatelné požadavky vyplývající z IVDR	Reference k IVDR požadavkům		Plnění	Reference k ISO 15189
	Příslušný článek	Příslušná příloha		
Obecné požadavky na bezpečnost a výkon	Článek 5(5)	Příloha I	Částečně	Sekce 5.4, 5.5, 5.6
QMS	Článek 5(5) (b) & (c)		Zcela	Sekce 4.2
RMS		Příloha I (2, 3, 4 & 5)	Částečně	Sekce 4.14.6
Performance evaluation		Příloha I (9)	Částečně	Sekce 5.5
Odůvodnění	Článek 5(5) (d)		Ne	
Potřebné dokumenty	Článek 5(5) (g)		Zcela	Sekce 4.2.2 a 4.13
Veřejně dostupné prohlášení	Článek 5(5) (f)		Ne	
Surveillance system (získané zkušenosti)	Článek 5(5) (i)		Zcela	Sekce 4.8, 4.9 a 4.14, 5.3
Surveillance system (nápravná opatření)	Článek 5(5) (i)		Zcela	Sekce 4.10 a 4.11, 5.3
Převedení /přenesení in-house metod	Článek 5(5) (a)		Ne	
Měřítko výroby	Článek 5(5)		Ne	

Tab. 2 Tabulka s odkazy na požadavky pro in-house metody (LDT), tak jak vyplývají z IVDR a ISO 15189. Zdroj: [Spitzenberger F. et al. \(2021\)](#)

POZ: Aktuálně je vypracováváno nové ISO, které má regulovat in-house metody.

5. Návrh odkladu nástupu platnosti IVDR

Dne 14.10. 2021 byl zveřejněn návrh k odložení některých ustanovení IVDR. Tento návrh je nyní v Evropském parlamentu v prvním čtení. V případě přijetí tohoto pozměňovacího návrhu dojde mimo jiné i ke změnám v nástupu části ustanovení, kterými má IVDR legislativa regulovat vývoj a použití in-house metod (LDT) v laboratořích.

Komise odůvodnila návrh na odložení požadavků pro in-house metody pandemií onemocnění COVID-19: Vzhledem k tomu, že mnoho zdravotnických zařízení, zejména nemocnic, muselo od propuknutí pandemie zaměřit veškeré své úsilí na řešení onemocnění COVID-19, navrhuje Komise rovněž zavést přechodné období pro požadavky na prostředky vyráběné a používané v rámci téhož zdravotnického zařízení (tzv. „in-house prostředky“). Zdravotnická zařízení tím získají více času na to, aby vyhověla novým požadavkům, a zajistí se, že v klinických laboratořích 11 bude i nadále možné vyvíjet in-house testy, které jsou často – zejména v případě vzácných onemocnění – nepostradatelné.

Pro LDT se v tomto návrhu uvádí:

- 1. Část povinností vstupuje v platnost beze změny (tzn. platnost od 26.5. 2022)**
 - a. LDT smí používat pouze zdravotnické zařízení *(Preambule)*
 - b. lze je sdílet pouze v rámci jedné právní entity *(Kapitola II, Článek 5.5 a)*
 - c. a nesmí se vyrábět v průmyslovém měřítku *(Preambule)*

- 2. Většina povinností pro LDT je odložena do 26.5. 2024**
 - a. Řízení kvality a risk management *(Kapitola II, Článek 5.5 b,c)*
 - *Plánuje se nové ISO regulující LDT.*
 - b. Prohlášení výrobce testu *(Kapitola II, Článek 5.5 f)*
 - c. Poskytnutí info o testu příslušným úřadům *(Kapitola II, Článek 5.5 e)*
 - d. Podrobná validace a dokumentace pro testy třídy D* *(Kapitola II, Článek 5.5 g,h)*
 - e. Post-market surveillance kvality a funkčnosti testu *(Kapitola II, Článek 5.5 i)*

- 3. Povinnost prokázat absenci odpovídajícího CE-IVD produktu na trhu je odložena do 26.5. 2028** *(Kapitola II, Článek 5.5 d)*
 - *Tento odklad je pravděpodobně daný zpožděním spuštění databáze CE-IVD prostředků na trhu EU - EUDAMED.*

Zdroj: [EC proposal 2021/0323 \(COD\)](#)

6. Potenciální dopad IVDR na in-house metody (LDT)

IVDR bude mít významný dopad na chod laboratoří, jejich náklady a také na dostupnost jednotlivých testů. Laboratoře budou muset vyhodnotit, zda smí i nadále používat své in-house metody a případně přejít na CE-IVD alternativy. Měly by si proto vyčlenit prostředky na investice do potřebného certifikovaného vybavení a také se připravit na případné zvýšení nákladů na testy. Přísnější regulace in-house metod povede také ke zvýšení náročnosti validace a udržování in-house metod, což bude vést k vyšším požadavkům na personální vybavení laboratoří. Z těchto důvodů bude pravděpodobně nutné v některých případech prioritizovat, které testy ponechat ve svých portfoliích ([Airey C, 2021](#); [Bank P, 2020](#)).

Nároky na validaci in-house metod pak mohou vést k nedostupnosti některých testů nebo ke zpomalení vývoje nových testů podle nejnovějších vědeckých poznatků či v reakci na nové situace (např. pandemie) ([Airey C, 2021](#); [Bank P, 2020](#)).

V současné době není jasná interpretace celé řady pravidel pro in-house metod a je třeba, aby došlo k zodpovězení klíčových otázek:

- Co se rozumí neindustriálním měřítkem výroby in-house metod?
- Jak / Kdo bude stanovovat podmínky ekvivalence testů?
- Jaká kritéria budou přijatelná pro odůvodnění in-house metody obzvláště s ohledem na NGS metody (tzn. současnou detekci velkého množství markerů)?
- Jakým způsobem a jak často mají laboratoře monitorovat existenci CE-IVD testů, který mohou být ekvivalentní k jejich in-house metodám?
- Jak dlouho bude platit validace in-house metody (a není třeba přecházet na CE-IVD ekvivalent, stane-li se mezitím dostupný)?
- Jakým způsobem (způsoby) mají laboratoře vyhodnocovat funkčnost svých in-house testů?

Jejich interpretace a implementace může přidat další komplikace pro vývoj a validaci in-house metod a je proto žádoucí spolupráce klíčových institucí a organizací na interpretaci a implementaci těchto požadavků pro zajištění hladkého přechodu na IVDR ([Airey C, 2021](#); [EFML, 2021](#); [Lubbers, 2021](#); [Spitzenberger F. 2021](#)).

7. Terminologie a použité zkratky

CE - conformité européenne

EUDAMED - Evropská databáze zdravotnických prostředků

In-house metoda - Metoda vyvinutá / validovaná přímo v laboratoři, která nemá nebo nespĺňuje CE-IVD.

IH-IVD - In-house in vitro diagnostic

IVDR - In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation (Regulation (EU) 2017/746)

LDT - Laboratory developed test (syn. in-house method)

NGS - Next Generation Sequencing

QMS - Quality Management System

RMS - Risk Management System

8. Doporučené materiály

- [IVDR \(Nařzení EU 2017/746\)](#)
- [The unmet clinical need checklist tool](#) by EFLM
- [MHRA guidance on the health institution exemption \(HIE\) – IVDR and MDR \(Northern Ireland\)](#)

9. Citace

- Airey C. et al. (2021); *The In Vitro Diagnostic Regulation in Europe: Implications for Precision Medicine and Pharmaceutical Development*; *Journal of Precision Medicine*
- Bank P. et al. (2020); *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*
- EC proposal 2021/0323 (COD) (Document 52021PC0627); *Proposal for a Regulation amending Regulation (EU) 2017/746 as regards transitional provisions for certain in vitro diagnostic medical devices and deferred application of requirements for in-house devices*
- EFLM (2021); *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). Interactive unmet needs checklist. Available at: <https://www.eflm.eu/site/page/a/1203>. Accessed March 12, 2021.*
- Lubbers B. R et al. (2021); *The New EU Regulation on In Vitro Diagnostic Medical Devices: Implications and Preparatory Actions for Diagnostic Laboratories*, *Hemasphere*
- MHRA (2021); *MHRA guidance on the health institution exemption (HIE) – IVDR and MDR (Northern Ireland)*
- Spitzenberger F. et al. (2021); *Laboratory-Developed Tests: Design of a Regulatory Strategy in Compliance with the International State-of-the-Art and the Regulation (EU) 2017/746 (EU IVDR [In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation])*; *Ther Innov Regul Sci*
- *Task force IVDR (2020), version 2.0 10-12-2020; Guidance on use of Lab-Developed Tests as described in REGULATION (EU) 2017/746 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices*