

A close-up, low-angle photograph of a silver metal grid or mesh, showing the perspective of the intersecting lines.

# IVDR workshop 2021

Dopad na in-house metody

Tomáš Dráb

7.12. 2021

# Obsah

1. Představení IVDR
2. Požadavky na in-house metody
3. Odklad IVDR

# 1. Co je IVDR ?

# Základní informace o IVDR

**IVDR** = In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation Regulation (EU) 2017/746 (Nařízení (EU) 2017/746)

- Regulace diagnostic. trhu a pravidla pro CE-IVD
- Speciální povinnosti a pravidla pro in-house metody
- Přísnější a náročnější než předchozí IVDD
  - **Směrnice (directive)** udává pouze legislativní cíl, nechává na členských státech, jak jej dosáhnou
  - **Nařízení (regulation)** je závazná legislativa, která musí být implementována jako celek ve všech státech EU

*V současné době vešla / vejdu v platnost dvě nová nařízení, která budou mít vliv na zdravotnické prostředky - MDR a IVDR. Pro Roche Dia je hlavně důležité IVDR.*

## MDR (EU MDR) - Medical device regulation

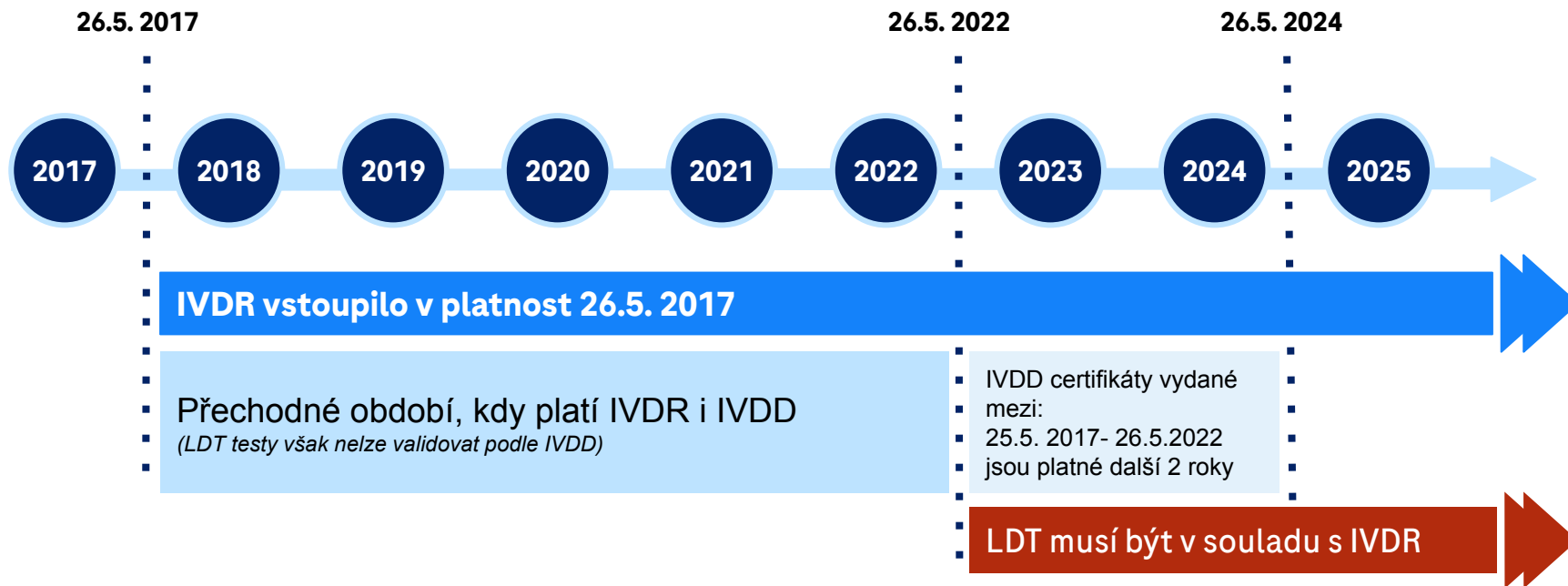
- Zdravotnické prostředky, které jsou v přímém kontaktu s lidským tělem (např. obvazy, katetry, implantáty, kontaktní čočky)
- Některá diagnostická a/nebo monitorovací zařízení mohou spadat pod MDR
- MDR podléhá cca 500 000 výrobků na trhu EU

X

## IVDR (EU IVDR) - In Vitro Diagnostics Regulation

- Diagnostická a monitorovací zařízení, která mohou být i připojena na lidské tělo, ale slouží specificky k monitorování funkcí lidského těla
- IVDR podléhá cca 50 000 výrobků na trhu EU

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



IVDD - In-Vitro Diagnostics Directive (*předchozí právní úprava*)  
IVDR - In-Vitro Diagnostics Regulation (*nová právní úprava*)  
LDT - laboratory developed test = in-house metoda

# Kategorie diagnostických testů podle IVDR

## Třída A

**Individuální riziko:** Nízké  
**Riziko pro veřejné zdraví:** Nízké  
**Notifikace:** Prohlášení výrobce  
**Příklady:** Přístroje, nádoby na vzorky (specimen receptacles), kultivační media

## Třída B

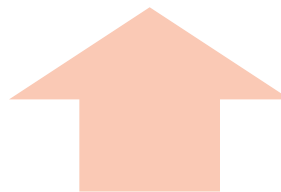
**Individuální riziko:** Střední  
**Riziko pro veřejné zdraví:** Nízké  
**Notifikace:** Notifikovaná osoba  
**Příklady:** Funkce štítné žlázy, klinická chemie, některé samotestovací produkty (těhotenský, cholesterol)

## Třída C

**Individuální riziko:** Vysoké  
**Riziko pro veřejné zdraví:** Střední  
**Notifikace:** Notifikovaná osoba  
**Příklady:** Onko markery, genetické testy, krevní samotestovací glukometry, PSA screening, HLA genotyping

## Třída D

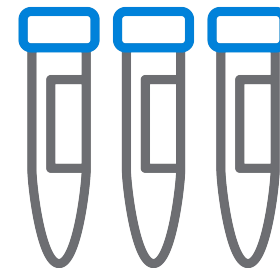
**Individuální riziko:** Vysoké  
**Riziko pro veřejné zdraví:** Vysoké  
**Notifikace:** Notifikovaná osoba  
**Příklady:** HIV, HBV blood donor screening, krevní skupiny



## **2. Požadavky na in-house metody**

# Co jsou in-house metody?

- **Testy vyvinuté přímo v laboratoři**
- Testy využívající produkty bez CE-IVD certifikace (*Research Use Only - RUO*)
- Nevalidovaná kombinace různých produktů / procesů
- Nevalidované použití CE-IVD (*mimo def. účel použití - tzv. off-label použití*)
- Modifikace CE-IVD testů
- Softwarový algoritmus nakonfigurovaný v LIS
- Samostatně fungující software bez CE-IVD (nebo použit mimo účel, atd)
- ...





# Pravidla pro in-house testy (LDT) podle IVDR<sup>1</sup>

1. Pouze jeden právní subjekt
2. Neindustriální měřítko výroby
3. Neexistující CE-IVD ekvivalent na trhu
4. Odůvodnění pro vývoj in-house testu
5. Shromažďování hlášení o funkčnosti testu (nežádoucích příhod)
  - *System nápravných opatření*
6. Odpovídající Quality Management System (QMS) a Risk Management System
7. Podrobná validační dokumentace
8. Prohlášení o testu - veřejně dostupné



<sup>1</sup> Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/746

# IVDR pravidla s nejasnou interpretací / implementací

**1**  
Neindustriální měřítko výroby

Není jasné, co přesně znamená neindustriální (nekomerční, méně než n testů / rok?)

Budou soukromé laboratoře moci mít LDT ?

Bude stanoven absolutní počet testů?



**2**  
Jeden právní subjekt

Co je možné předat mezi právními subjekty?

## Pravděpodobný výklad:

**ANO:** Výsledky, protokoly, externí kontroly kvality, SOP, vzorky

**NE:** Reagencie, kontroly, validace

**?:** Raw data

# IVDR pravidla s nejasnou interpretací / implementací

Cena není argument!

## 3

Odůvodnění vývoje a použití in-house metody<sup>1,2</sup>

Jaká kritéria budou přijatelná?

- Potřeba pacienta (rychlost, markery, atd)
- Výkonnostní parametry a spolehlivost
- Turn around time (kapacita)
- Kompatibilita systému
- Multiplexní test x singplexní testy
- Dostupnost surveillance data (?)
- ...

## 4

Neexistující ekvivalentní CE-IVD test na trhu

- Jak stanovit co je ekvivalentní?
- Kdo vytváří doporučení?
- Jak dokázat, že CE-IVD ekvivalent není na trhu?
- Jak dlouho bude platit validace in-house v případě, že se objeví CE-IVD ekvivalent na trhu?

EUDAMED /  
Prohlášení výrobců



<sup>1</sup> MHRA guidance on the health institution exemption (HIE) – IVDR and MDR (Northern Ireland)

<sup>2</sup> 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

# IVDR pravidla s nejasnou interpretací / implementací

## 5

Možné rozšíření přísnějších validačních pravidel

Kapitola II, Článek 5.5 g) dává členským státům možnost zavést přísnější pravidla validace LDT, která platí pro testy třídy D i pro testy tříd A-C

## 6

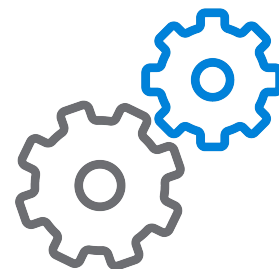
Shromažďování hlášení o funkčnosti testu (nežádoucích příhod)

Jak má probíhat shromažďování informací?  
(somatická onko - zapojení Tumor Board?  
hereditární onko, vzácné choroby ?)



# Dopad IVDR na laboratoře

- **Extra náklady pro laboratoře**
  - **Provozní náklady:** Laboratoře budou muset v některých případech přejít na CE-IVD testy na místo in-house metod
  - **Investiční náklady:** Nákup nového vybavení (CE-IVD certifikace)
  - **Personální náklady:** Přísnější a náročnější validace in-house metod
- **Nejasná interpretace některých podmínek pro in-house metody**
  - Interpretace může dále omezit používání in-house metod
- **Zahrnutí softwaru pod IVDR**
  - Stejná pravidla pro software jako pro testy
  - Software sloužící jako pro ukládání info, získávání info není považován za zdravotní prostředek <sup>1</sup>

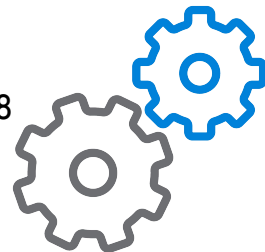


<sup>1</sup> BigMed; Clinical Decision Support Software Regulatory landscape in Europe from May 26th 2020

# 3. Odklad IVDR

# Návrh odkladu nástupu platnosti IVDR <sup>1</sup>

- 1. Část povinností vstupuje v platnost beze změny (tzn. platnost od 26.5. 2022)**
  - *LDT smí používat pouze zdravotnické zařízení* (Preambule)
  - *lze je sdílet pouze v rámci jedné právní entity* (Kapitola II, Článek 5.5 a)
  - *a nesmí se vyrábět v průmyslovém měřítku* (Preambule)
- 2. Většina povinností pro LDT je odložena do 26.5. 2024**
  - Řízení kvality a risk management (Kapitola II, Článek 5.5 b,c)
    - *Plánuje se nové ISO regulující LDT.*
  - Prohlášení výrobce testu (Kapitola II, Článek 5.5 f)
  - Poskytnutí info o testu příslušným úřadům (Kapitola II, Článek 5.5 e)
  - Podrobná validace a dokumentace pro testy třídy D\* (Kapitola II, Článek 5.5 g, h)
  - 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**
  - *Tento odklad je pravděpodobně daný zpožděním spuštění databáze CE-IVD prostředků na trhu EU - EUDAMED.*



<sup>1</sup> EC proposal 2021/0323 (COD); 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

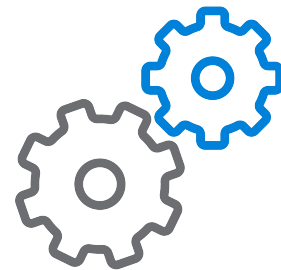
**Doing now what patients need next**



# Přílohy

# Implementace IVDR v ČR

- Odpovědným orgánem je MZ ČR (návrh zákona) a SUKL (výklad zákonů a kontrola nařízení)
- MZ předložilo návrh nového zákona o zdravotnických prostředcích a diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro, který bude toto nařízení adaptovat (KORNC6PF75EZ).
  - V tomto zákoně budou upraveny pouze doplňkové oblasti, resp. oblasti, jejichž úpravu ponechává IVDR na uvážení členských států



# NGS z pohledu IVDR

## Workflow

- Naprostá většina reagentů jsou RUO (Research Use Only) a ne CE-IVD
- Většina software pipeline jsou založena na “open source” nebo in-house řešení
- Vybavení laboratoří často není CE-IVD
- Workflow se sestává z mnoha produktů + variace

## Data

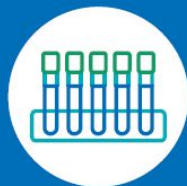
- Rychlý vývoj vědeckých poznatků
- Získání mnoha markerů v rámci jednoho testu
- Získání markerů s nejasným významem
- Využití raw dat k více výstupům (např. virtuální panely)

Vážený pane/Vážená paní,

**produkt dle zaslaných specifikací nemáme ke dni Vašeho dotazu**  
(viz příloha) v CE IVD certifikaci dle směrnice IVDR  
(*In vitro Diagnostic Medical Devices Regulation* (EU 2017/746)).

S pozdravem

Za firmu Roche



Vážený pane/Vážená paní,

**produkt dle zaslaných specifikací nemáme ke dni Vašeho dotazu**  
(viz příloha) v CE IVD certifikaci dle směrnice IVDR  
(*In vitro Diagnostic Medical Devices Regulation* (EU 2017/746)).

S pozdravem

Za firmu Roche



**Doing now what patients need next**