

Aktuální vývoj v oblasti EU regulace IVD zdravotnických prostředků

a

poznatky z implementace článku 5(5) IVDR
v klinických laboratořích

Ing. Aleš Martinovský

7. 2. 2024

PORTA **medica**

Základní pojmy

- **Co je nařízení (EU) 2017/746, tzv. „IVDR“?**
 - IVDR není směrnice, ale přímo použitelný předpis EU.
 - Již 3x novelizováno, aktuálně platný text z 20. 3. 2020 + 4. novelizace v přípravě.
- **Jak bylo IVDR implementováno do českého právního řádu?**
 - Nijak - pro jeho adaptaci byly upraveny některé vnitrostátní předpisy.
- **Lze jej modifikovat na národní úrovni?**
 - Ne, pouze tam, kde to IVDR přímo umožňuje může členský stát něco upravit.
- **Kdo je dozorovým orgánem v ČR?**
 - SÚKL
- **Existují interpretační a pomocné dokumenty k aplikaci IVDR?**
 - Nejpodstatnější jsou MDCG dokumenty, viz:
https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en
 - NBOG a další



Co jsou In-house IVD prostředky (IH IVD)

- Nařízení IVDR neuvádí definici pro „in-house“ prostředky, ale problematiku popisuje v **čl. 5 odst. 5 IVDR** jako „**výjimku**“ pro prostředky vyráběné ve zdravotnických zařízeních.

Definice dle MDCG 2023-01:

- „*In-house prostředek: prostředek, který je **vyráběn a používán** pouze ve zdravotnickém zařízení usazeném v Unii a který splňuje všechny podmínky stanovené v čl. 5 odst. 5 MDR nebo IVDR.*“

Prostředkem se rozumí:

1. *IVD zdravotnický prostředek podle čl. 2 bodu 2 IVDR*
2. *Příslušenství IVD podle čl.2 bodu 4 IVDR*



Definice IVD zdravotnického prostředku

Diagnostickým zdravotnickým prostředkem in vitro

je **zdravotnický prostředek**, který je **čínidlem**, výsledkem reakce činidla, kalibrátorem, kontrolním materiálem, **sestavou**, nástrojem, **přístrojem**, zařízením, **softwarem** nebo **systemem**, **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 IVD zdravotnické prostředky.



Definice IVD zdravotnického prostředku

Několik poznámek k definici z MDCG 2023-1

- **Protokol ve formě písemného postupu** (v papírové nebo digitální podobě, např. popisující výrobu nebo použití IVD prostředku), který je sdílen mezi zdravotnickými zařízeními, **není považován** za prostředek podle výše uvedených definic. V důsledku toho se na takové protokoly nevztahují MDR a IVDR.
- **Vzorky pacientů nejsou** podle výše uvedených definic považovány za prostředky. V důsledku toho se na ně nevztahují MDR a IVDR a vzorky pacientů mohou být sdíleny mezi zdravotnickými zařízeními.
- Ačkoli k dodání výsledků (odečtení výsledků z IVD prostředku) by mělo dojít ve zdravotnickém zařízení, které IVD prostředek vyrobilo, **nemělo by to bránit sdílení výsledků** mezi zdravotnickými zařízeními nebo s pacientem.



Jak rozumět termínům „VYRÁBĚN“ a „POUŽÍVÁN“

Čl. 5 odst. 5 lze použít, pouze pokud je prostředek **vyráběn** a používán v rámci jednoho zdravotnického zařízení.

Pojmem „vyráběn“ se rozumí:

- Výroba prostředku ze surovin, z částí nebo komponent prostředku nebo jiného typu výrobku nebo ze stávajícího prostředku nebo jiného typu výrobku,
 - *Např. PCR master mix s vlastními primery,*
 - *vyhodnocovací SW vyvinutý v laboratoři*
- Kombinace prostředku s jiným prostředkem nebo jiným typem výrobku, kdy kombinací vznikne nový prostředek,
 - *Např. mix protilátek pro průtokovou cytometrii, kdy je každá protilátka označena CE (nebo RUO) značkou a je vyráběna jiným výrobcem*
- Úprava stávajícího prostředku za účelem vytvoření nového prostředku.
 - *Např. jiný druh vzorku (sérum x mozkomíšní mok) pro stanovení diagnózy*



Jak rozumět termínům „VYRÁBĚN“ a „POUŽÍVÁN“

Čl. 5 odst. 5 lze použít, pouze pokud je prostředek vyráběn a **používán** v rámci jednoho zdravotnického zařízení.

Pojmem „**používán**“ se rozumí:

- In-house vyráběný prostředek je používán v rámci zdravotnického zařízení, pokud je tento prostředek používán při péči o pacienta nebo k jeho diagnostice.
- Použití může být buď **fyzické**, nebo **dálkové** (SaMD)
- Prostředky lze definovat jako **in-house prostředky** pouze tehdy, pokud je jejich výroba a použití omezeno na zdravotnická zařízení usazená v Unii.
- Pokud je v rámci životního cyklu prostředek používán **mimo právní subjekt** zdravotnického zařízení, **nemůže se jednat o in-house prostředek**.



Jak rozumět termínům „VYRÁBĚN“ a „POUŽÍVÁN“

Některé další souvislosti:

- **Self-testy nemohou spadat pod čl. 5 odst. 5, pokud jsou používány mimo právní subjekt zdravotnického zařízení.** Self-testy vyrobené ve vlastní organizaci však mohou být použity v rámci zdravotnického zařízení laicky. Rovněž může být v laboratoři zdravotnického zařízení použit vlastní prostředek pro analýzu vzorku, který odebrali sami pacienti a postupně jej zaslali do laboratoře.
- **Prostředky vyrobené in-house čistě z ekonomických pohnutek/finančních zájmů, bez klinicky relevantních důvodů, nemohou spadat pod čl. 5 odst. 5.**



Odložení účinnosti čl. 5 odst. 5

Účinné bez omezení = hned !

S výjimkou požadavků na bezpečnost a účinnost dle přílohy I se požadavky IVDR nevztahují na prostředky vyrobené a používané v rámci zkušebního zařízení, pokud jsou splněny všechny tyto podmínky:

Všechny zelené body:
od 26. května 2024

Od 26. května 2028
(2030?)

- a) **nedojde k převodu na jiný právní subjekt**
- b) pro výrobu jsou zavedeny vhodné systémy řízení kvality
- c) požadavek na EN ISO 15189 nebo další vnitrostátní ustanovení na akreditace
- d) **je třeba doložit, že potřeby pacientů nelze na požadované úrovni naplnit rovnocenným prostředkem, který je k dostání na trhu**
- e) podrobení se dozoru, včetně odůvodnění výroby a používání
- f) zveřejnění prohlášení o výrobě
- g) pro třídu D požadavek na zjednodušenou formu technické dokumentace prokazující splnění požadavků přílohy I
- h) požadavek postupovat při výrobě podle (g)
- i) požadavek na přezkoumání zkušeností a zlepšování



Co je vhodný systém řízení kvality dle požadavků čl. 5 odst. 5 písm. b)?

- Laboratoř vyrábějící IH-IVD musí být ve shodě s normou **EN ISO 15189** - Zdravotnické laboratoře – Požadavky na kvalitu a způsobilost
(Pozor - aktuální verze normy je již **ISO 15189:2022**)
- **EN ISO 15189 nezahrnuje procesy výroby prostředku** ani požadavky přílohy I IVDR, a proto **nelze považovat samotnou shodu s touto normou za vhodný systém řízení kvality**
- **Čl. 10 odst. 8 IVDR** lze použít jako návod pro nastavení vhodného QMS s použitím normy EN ISO 13485:2016/A11:2021.



Veřejné prohlášení dle čl. 5 odst 5 písm. f) - vzor

Poskytovatel zdravotních služeb prohlašuje mimo jiné, že jím vyráběné **prostředky splňují GSPR stanovené v příloze I IVDR**, případně poskytne informaci a **odůvodnění**, pokud některé požadavky nejsou zcela splněny.

Veřejné prohlášení o výrobě a používání in-house prostředků zdravotnickými zařízeními

Název zdravotnického zařízení:

Adresa:

-Zdravotnické zařízení - prohlašuje, že prostředky popsané v příložené tabulce jsou vyráběny a používány pouze ve *-zdravotnickém zařízení-* a splňují příslušné obecné požadavky na bezpečnost a účinnost/funkční způsobilost (GSPR) podle nařízení (EU) 2017/745 o zdravotnických prostředcích nebo nařízení (EU) 2017/746 o diagnostických zdravotnických prostředcích *in vitro*. V případě, že platné GSPR nejsou zcela splněny, je uvedeno odpovídající zdůvodnění.

Datum a místo:

Jméno, funkce a podpis odpovědné osoby (osob):

Tabulka in-house prostředků:

Identifikace prostředku (např. název, popis, referenční číslo)	Typ prostředku (IVD/MD)	Riziková třída prostředku ⁵	Určený účel	Jsou aplikované GSPR plně splněny? (ANO/NE)	Informace a zdůvodnění použitelných GSPR, které nejsou zcela splněny (s použitím číslování jako v příloze I IVDR/MDR).

Připravovaná novela IVDR (a MDR)



TEXT

návrhu novely IVDR (in house ZP) z 23. 1. 2024

Mění se pouze odklad aplikace ustanovení čl. 5(5) písm. 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.**“*
- Původní termín účinnosti: ~~26. května 2028.~~
- Nový termín účinnosti: **31. prosince 2030.**





ZKUŠENOSTI S PŘÍPRAVOU PŘEHLEDU IN-HOUSE IVD

Dosavadní zkušenosti a doporučení

- Nutnost porozumět problematice regulace IVDR alespoň v rozsahu čl. 5(5) a Přílohy I
- Inventarizace
- Identifikace „jednotky“ IVD prostředku
- Správná klasifikace
- Vypořádání se s požadavky Přílohy I
- Ostatní požadavky

Příklad seznamu prostředků dle čl. 5(5) písm. f

Informační tabulka in house prostředků jednotlivých laboratoří FN Motol

Tabulka in-house prostředků:

Laboratoř	Odpovědná osoba/osoby	Metoda v rámci, které je in house prostředek používán nebo vyráběn	Identifikace prostředku (např. název, popis, referenční číslo)	Typ in house prostředku (Modifikovaný komerční IVD, Kombinace komerčních IVD, Používání RUO, IH-IVD plně vyvinutý v laboratoři)	Určený účel (uvedení informací o prostředku se zapojením požadavků daných odst. 20.4.1 písm. c) příloha I IVDR)	Riziková třída prostředku (riziková třída určená dle určeného účelu a použitím přílohy VIII IVDR)	Jsou aplikované GSPR plně splněny? (ANO/NE)	Informace a zdůvodnění použitelných GSPR, které nejsou zcela splněny (s použitím číslování jako v příloze I IVDR).

Pozor na požadavky Přílohy I !

S výjimkou obecných požadavků na bezpečnost a funkční způsobilost dle přílohy I se požadavky IVDR nevztahují na prostředky vyrobené a používané v rámci zdravotnického zařízení, pokud jsou splněny všechny tyto požadavky [zjednodušeně – detaily viz IVDR]:

- a) nedojde k převodu na jiný **právní subjekt**
- b) pro výrobu jsou zavedeny vhodné **systemy řízení kvality**
- c) požadavek na **EN ISO 15189** nebo další vnitrostátní ustanovení na akreditace
- d) je třeba doložit, že **potřeby pacientů nelze na požadované úrovni naplnit** rovnocenným prostředkem, který je k dostání na trhu
- e) podrobení **se doзору**, včetně odůvodnění výroby a používání
- f) zveřejnění **prohlášení o výrobě**
- g) pro **třídu D** požadavek na zjednodušenou formu technické dokumentace prokazující splnění požadavků přílohy I
- h) požadavek postupovat **při výrobě** podle (g)
- i) požadavek na **přezkoumání zkušeností a zlepšování**



Důležité aspekty obecných požadavků na bezpečnost a funkční způsobilost (GSPR) dle Přílohy I

- **Kapitola I** popisuje zavedení **systemu řízení rizik** a pravidelnou **aktualizaci hodnocení poměru přínosů a rizik**. Rizika spojená s prostředkem se netýkají pouze rizik pro pacienty, ale také rizik pro uživatele a rizik spojených s chybami při používání.
- **Kapitola II** popisuje požadavky na **návrh, výrobu a funkční způsobilost** prostředků (zvláště důležité pro in-house prostředky). **Zdravotnická zařízení by měla pečlivě kontrolovat, jaká ustanovení se vztahují na jejich in-house prostředky, protože tyto informace budou mít rovněž zásadní význam pro stanovení důkazu o nerovnocenosti s dostupnými prostředky s označením CE.**
- **Kapitola III** definuje **požadavky na informace** poskytované spolu s prostředkem. Ačkoli se řada ustanovení této kapitoly nevztahuje na in-house prostředky, některá z nich jsou důležitá pro bezpečné používání prostředku způsobem, který umožňuje dosažení jeho určeného účelu (např. návod, informace o složení, datum výroby).



Požadavky na „určený účel“

IVDR Příloha I odst. 20.4.1 písm. c) určený účel prostředku:

- i) co se zjišťuje nebo měří,
- ii) jeho funkci (např. screening, monitorování, stanovení diagnózy nebo pomoc při stanovení diagnózy, prognózy, predikce, doprovodná diagnostika),
- iii) konkrétní informace, které mají být poskytovány v souvislosti s těmito aspekty:
 - fyziologický nebo patologický stav;
 - vrozená tělesná nebo mentální postižení;
 - predispozice k určitému zdravotnímu stavu nebo nemoci;
 - stanovení bezpečnosti a kompatibility s potenciálními příjemci;
 - předvídání reakce nebo reakcí na léčbu;
 - stanovení nebo monitorování léčebných opatření;
- iv) zda je automatický, či nikoliv,
- v) zda je kvalitativní, semikvantitativní nebo kvantitativní,
- vi) požadovaný typ vzorku nebo vzorků,
- vii) **případně** populace určená k testování a
- viii) **u doprovodné diagnostiky**, mezinárodní nechráněný název (INN) souvisejícího léčivého přípravku, na který je doprovodný test zaměřen;

Příklad definování určeného účelu

Požadavky přílohy I IVDR nejsou zohledněny

- Název IVD: **CRP**

Diagnostický test na detekci C-reaktivního proteinu z plné krve.



Zohlednění požadavků přílohy I IVDR

- Název IVD: **CRPreag**

CRPreag je zdravotnický prostředek pro diagnostiku in vitro určený k použití zdravotnickými odborníky pro kvantitativní imunoturbidimetrické měření C-reaktivního proteinu (CRP) v lidském séru a plazmě pomocí automatizovaných analyzátorů CRP ANAx. Měření CRP je určeno k použití jako pomůcka pro diagnostiku a monitorování zánětu tkáně.



DĚKUJI ZA POZORNOST

ales.martinovsky@portamedica.cz

lukas.pinc@portamedica.cz

www.portamedica.cz

PORTA **m**edica