



Hoe gebruik je een SKML HIM rondzending in het kader van de IVDR?

Dörte Hamann

4 juni 2024



UMC Utrecht



Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Disclosure

De spreker heeft

- Geen financiële banden met de IVD industrie
- Geen sponsoring door belanghebbende industrie
- Geen honoraria van belanghebbende industrie
- Geen aandeelhouder van belanghebbende industrie
- Geen andere relaties met belanghebbende industrie die gezien kunnen worden als belangenverstrengeling

Indeling

- Wrap up IVDR
- Hoe is het Handvat voor in-huis IVD tot stand gekomen?
- Wat kunnen we verwachten van fabrikanten?
- Wat moeten laboratoria zelf doen?

- Rol van kwaliteitsronozendingen bij post-market analyse

Wat is uw kennis van de IVDR?

- Ik weet wat mijn lab moet doen om te voldoen aan de IVDR
- Ik heb uitleg gehad over de IVDR maar weet nog niet wat het concreet betekent voor mijn lab

Waar wordt het beleid voor de implementatie van de IVDR in de diagnostische laboratoria besproken?



Clinical Chemistry



IVDR- taskforce
Laboratoriumspecialisten van alle disciplines



Genetics



Medical Immunology



Pharmacy



Waar wordt het beleid voor de implementatie van de IVDR in de diagnostische laboratoria besproken?

- IVDR- taskforce, zit ook aan tafel met Diagned, VWS en IGJ
- Afstemming ook binnen Nederlandse Federatie van Universitaire Ziekenhuizen NFU en Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen NVZ

Impact IVDR op in vitro diagnostica (IVDs)

- Nieuwe classificatieregels voor IVDs
- Meer prestatieonderzoek door fabrikanten
- Nieuwe regels in-huis ontwikkelde IVDs (LDT = lab-developed test)

IVDR guidance documenten gericht op in-huis IVD

- MDCG guidance document in-house devices: [MDCG 2023-1 - Guidance on the health institution exception under Article 5\(5\) of Regulation \(EU\) 2017/745 and Regulation \(EU\) 2017/746 - January 2023 \(europa.eu\)](#)
- Handvat gebruik Lab-Developed Tests zoals beschreven in VERORDENING (EU) 2017/746 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek (IVDR taskforce) versie 3.0 – op te vragen via beroepsverenigingen

Nieuwe classificatieregels IVDs

- **Klasse A:** laag individueel risico en laag volksgezondheidsrisico
 - DNA isolatie kits, kweekmedia

Zelfclassificatie

- **Klasse B:** gemiddeld individueel risico en/of laag volksgezondheidsrisico
 - Zwangerschapszelftests, cholesterol zelftests, urinestrips, Autoantistoffen
- **Klasse C:** hoog individueel risico en/of gemiddeld volksgezondheidsrisico
 - HLA typering, PSA screening, bloedsuikerzelftest
- **Klasse D:** hoog individueel risico en hoog volksgezondheidsrisico
 - HepB-bloed donor screening, HIV testen, ABO bloedgroep reagentia

Notified body

Amendement op IVDR: progressieve uitrol IVDR

- Onder huidige IVDD hebben alleen hoog risico IVD's van lijst I een certificaat van een notified body (~ 8% van de IVD's)
- Onder de IVDR heeft ~80% van de IVD's een notified body nodig
- Door corona pandemie is er op alle niveaus extra werkdruk en daardoor vertraging ontstaan

Daarom: progressieve uitrol van de IVDR, niet alles ging per mei 2022 in

Progressieve uitrol IVDR voor fabrikanten

- IVDs die in mei 2022 al op de markt waren met een notified body certificering mogen nog tot 26 mei 2025 worden geproduceerd en in gebruik genomen
- IVDs die in mei 2022 al op de markt waren met een zelfcertificering IVDD mogen nog worden geproduceerd en in gebruik genomen tot :
 - 26 mei 2025 voor klasse D IVDs
 - 26 mei 2026 voor klasse C IVDs
 - 26 mei 2027 voor klasse B en A IVDs
- IVDs die na mei 2022 op de markt komen, moeten aan de IVDR voldoen
- De vereisten van de IVDR m.b.t. post-market surveillance, market surveillance, etc. gelden vanaf 27 mei 2022 voor alle IVDs



Grote Zorgen over beschikbaarheid van IVD

- Nog maar 12 notified bodies in Europa geaccrediteerd
- Kleine en middelgrote bedrijven maken samen 95% van alle Europese fabrikanten uit
- Middelen en know hoe zijn beperkt
- Vertraging in het certificeringsproces

Voorstel voor een nieuw amendement op zowel de MDR als de IVDR

- Fabrikanten worden verplicht om bij interrupties in de levering van MDR en IVD's hun afnemers, zorginstellingen en gebruikers, **6 maanden van tevoren** hiervan in kennis te stellen indien de interruptie zou kunnen gaan leiden tot schade bij patiënten
- De overgangstermijnen voor zogenaamde legacy IVD's worden verlengd van mei 2025 tot dec 2027 voor high risk, tot dec 2028 voor medium risk en dec 2029 voor low risk IVD
 - Alleen indien IVDs voldoen aan aantal strikte voorwaarden, niet alle IVDs dus
- De uitrol van Eudamed wordt gefaseerd (sommige modules worden eerder verplicht gesteld)
- Voorstel moet nog worden goedgekeurd door o.a. het Europese Parlement

IVDR tijdslijn voor in-huis IVD - voldoen aan alle voorwaarden behalve 5.5d

5. Met uitzondering van de toepasselijke algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I gelden de vereisten van deze verordening niet voor hulpmiddelen die uitsluitend binnen in de Unie gevestigde zorginstellingen worden vervaardigd en gebruikt, mits aan alle onderstaande voorwaarden wordt voldaan:

- a) de hulpmiddelen worden niet overgedragen aan een andere rechtspersoon;
- b) de hulpmiddelen worden vervaardigd en gebruikt met inachtneming van een passend kwaliteitsmanagementsysteem;
- 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;

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;

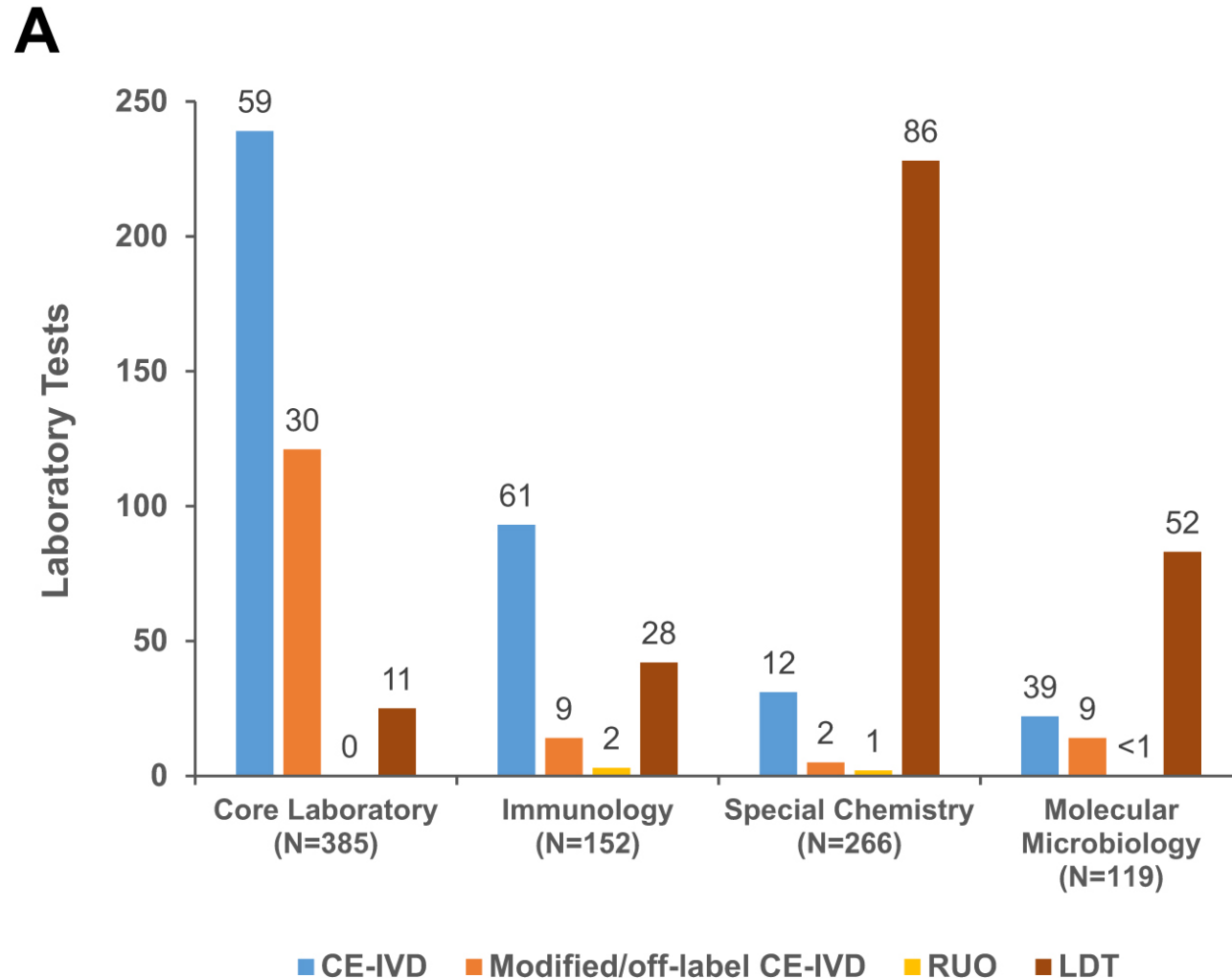
Vanaf 26 mei 2028

- 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;

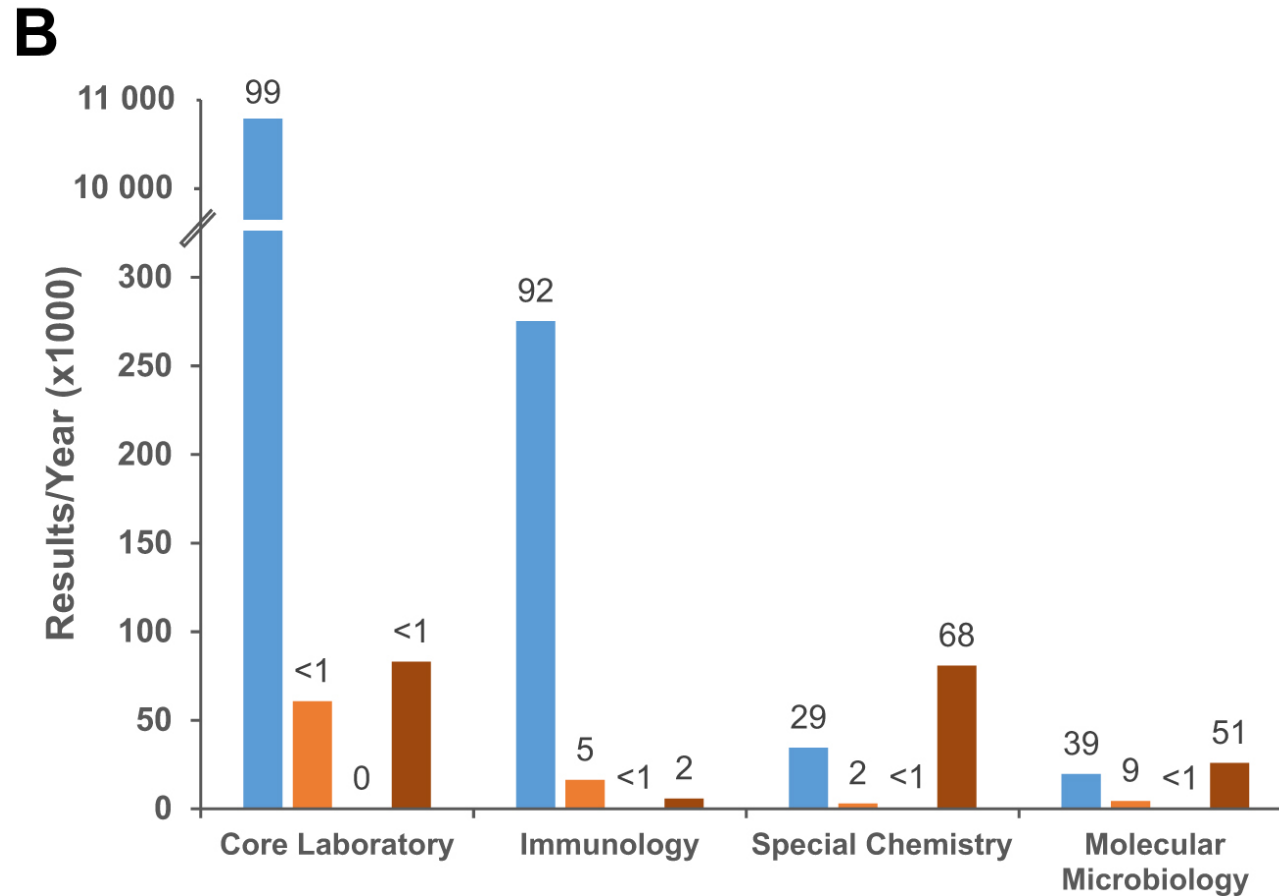
IVDR tijdslijn voor in-huis ontwikkelde testen

- 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 prestatie-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;
- 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;
- 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, en
- i) de zorginstelling evalueert de ervaring die is opgedaan met het klinisch gebruik van de hulpmiddelen en neemt alle vereiste corrigerende acties.

Impact IVDR – Substantieel aandeel van immunologische testen in academisch lab zijn geen CE-IVD



Impact IVDR – Niet CE-IVD in de immunologie zijn geen bulk testen



Impact IVDR – Voor de meeste immunologie in-huis IVD zijn er geen CE-IVD alternatieven

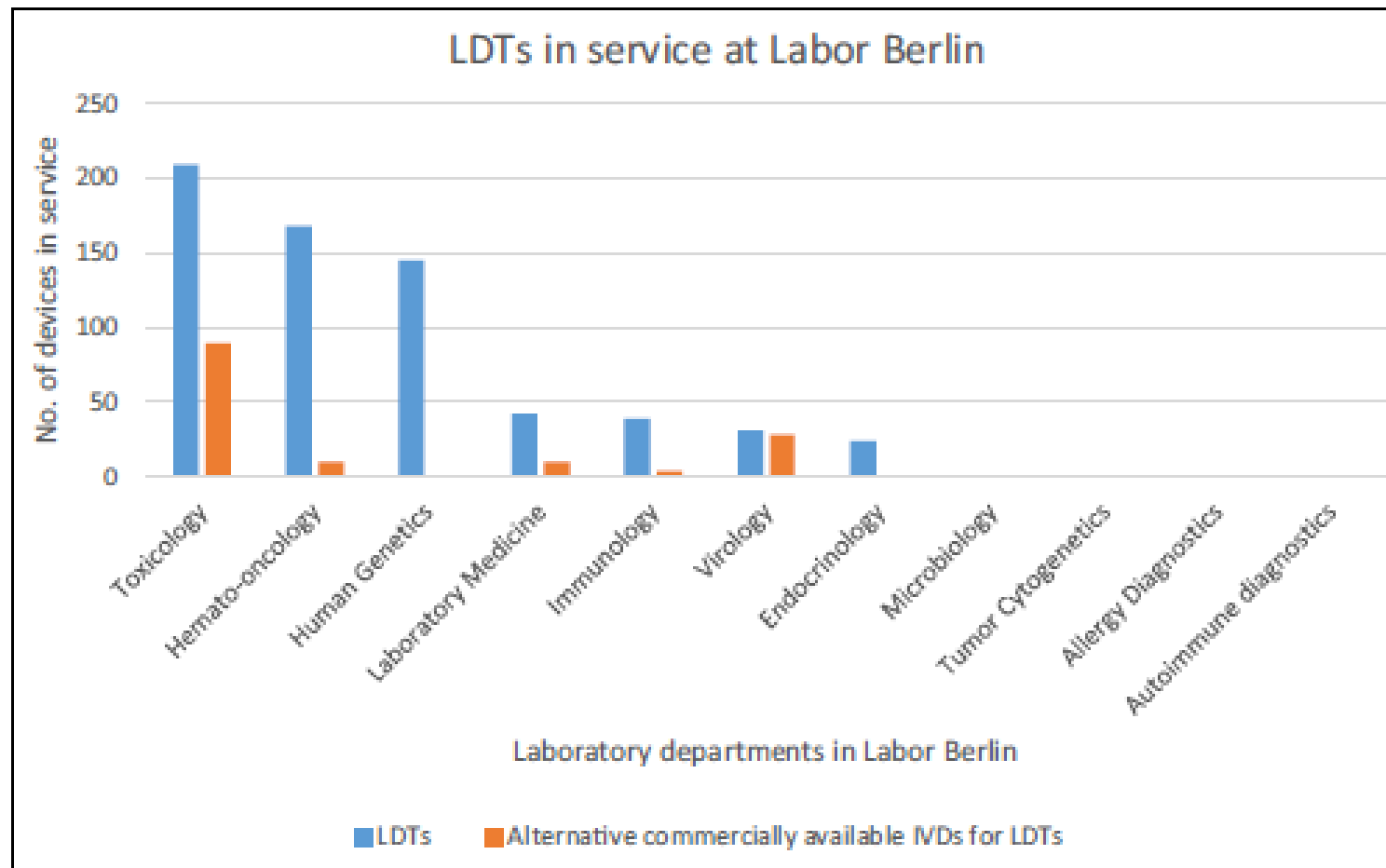


Figure 4 LDTs in service and potential alternatives from commercially available IVD (CE-marked) at Labor Berlin per department.

Produceert een lab een in-huis IVD?

- Verwarring over productie en uitvoeren van in-huis IVD
- Vrijwel alle in-huis IVD zijn of CE-IVD met significante modificaties of worden samengesteld mbv research use only reagentia
- Het lab koopt dus de onderdelen en voegt deze samen tot een IVD of gebruikt een volledig RUO kit
- Het productieproces omvat dus aankoop, inkeur van losse reagentia en validatie van losse reagentia of een samengestelde IVD
- Het productieproces zelf blijft de verantwoordelijkheid van de fabrikant, het lab heeft daarin ook geen inzage

Impact IVDR op bestaande immunologische diagnostiek

- Verhouding CE-IVD testen/ in-huis IVD verschilt per aandachtsgebied
- Voorbeeld allergiediagnostiek vrijwel volledig CE-IVD en moleculaire diagnostiek vrijwel volledig in huis ontwikkeld
- Er is geen vrijwaarding voor reeds bestaande in huis testen
- Op dit moment nog geen overzicht hoe de productportfolio's van fabrikanten veranderen, ook voor hen geldt een uitstel voor producten die nu al een CE label hebben, eerste grote verandering is in 2025
- Verwachting is dat er met name in het segment van laag volume testen producten gaan verdwijnen

Ook software is onderdeel van IVDR

- Kan ik nog eigen software ontwikkelen?
 - Ja, als in-huis IVD voor gebruik in eigen ziekenhuis mits wordt voldaan aan de eisen
 - Let wel, indien de software buiten het eigen ziekenhuis (rechtspersoon) wordt gebruikt is een IVD certificering vereist
- Zie voor duiding en praktische aanpak:

Recommendations for IVDR compliant in-house software development in clinical practice: a how-to paper with three use cases

Hanneke W.M. van Deutekom and Saskia Haitjema [Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2022](#)

Wat moet er nu (mei 2024) geregeld zijn?

- Fabrikant: alle huidige CE-IVDs kunnen op de markt blijven tot 2025 (daarna gefaseerde uitstroom) -> tijdlijn wordt mogelijk verlengd
- Lab: in-huis IVD moeten voldoen aan algemene veiligheids- en prestatie eisen uit bijlage I
- ISO 15189 dekt de meeste aspecten van bijlage I
- Aanvullende aandachtspunten zijn vooral:
 - Risicoanalyse op testniveau nodig
 - Eisen aan productie

Wat moet er nu (mei 2024) geregeld zijn voor LDTs?

- Lab moet ISO 15189 geaccrediteerd zijn (5.5b en c)
- Lab moet een openbare verklaring opgesteld hebben met alle in-huis IVD en daarin aangeven of de in-huis IVD voldoet aan alle aspecten van Bijlage I (5.5f)
- Het lab moet op verzoek informatie aan de bevoegde autoriteit kunnen verstrekken over het gebruik van een test (5.5e)
- Aanvullende documentatie eisen voor klasse D in-huis IVD (5.5g)
- Het lab evalueert de ervaring die is opgedaan met het klinisch gebruik van de hulpmiddelen en neemt alle vereiste corrigerende acties (5.5i)

Post-market analyse voor in-huis IVD

Het lab 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 is voldoende voor borging
- Verricht post market analyse gebaseerd o.a. op informatie van audits, **kwaliteitscontroles**, meldingen, periodieke evaluatie van medische geschiktheid van de analysemethoden, klinische prestaties en klanttevredenheidsonderzoek

Evaluatie van klinisch gebruik – wanneer?

- Voorafgaand aan het gebruik van een diagnostische test
 - Vastleggen in validatieplan en validatierapport
- Na in gebruik nemen van een diagnostische test
 - Periodiek herbeoordelen klinische prestaties, ook meer nadruk erop in ISO15189: 2022
 - Voorbeelden: is de patiëntpopulatie veranderd, zijn de referentiewaarden correct? Is de IVD nog nog state of the art?

ISO 15189 en externe kwaliteitsbeoordeling

7.3.7.3 Externe kwaliteitsbeoordeling (EQA)

- a) Het laboratorium moet de prestaties van zijn onderzoeksmethoden monitoren door ze te vergelijken met de resultaten van andere laboratoria.
Dit omvat deelname aan EQA-programma's die passen bij de onderzoeken en interpretatie van onderzoeksresultaten, met inbegrip van POCT-onderzoeksmethoden.

ISO 15189 en externe kwaliteitsbeoordeling

7.3.7.3 Externe kwaliteitsbeoordeling (EQA)

e) Bij het selecteren van (een) EQA-programma('s) behoort het laboratorium het aangeboden type doelwaarde in aanmerking te nemen.

Doelwaarden worden:

- 1) onafhankelijk vastgesteld op basis van een referentiemethode, of
- 2) vastgesteld aan de hand van overall consensus en/of
- 3) vastgesteld aan de hand van de methodegroepconsensus, of -> gebruikt bij sectie HIM
- 4) vastgesteld door een panel van deskundigen.

ISO 15189 en externe kwaliteitsbeoordeling

7.3.7.3 Externe kwaliteitsbeoordeling (EQA)

f) Wanneer geen EQA-programma beschikbaar is of als geschikt wordt beschouwd, moet het laboratorium alternatieve methodieken gebruiken om de prestaties van de onderzoeksmethode te monitoren. Het laboratorium moet de beweegredenen voor het gekozen alternatief onderbouwen en de doeltreffendheid ervan aantonen.

Deelnemers aan HIM rondzendingen gebruiken grotendeels CE-IVD:

Uitzonderingen o.a. complementfactoren, diabetes, coeliakie, Maag / Lever antistoffen, antistoffen tegen huid

ISO 15189 en externe kwaliteitsbeoordeling

Acceptabele alternatieven indien geen EQA beschikbaar is zijn onder andere:

- Deelname aan de uitwisseling van monsters met andere laboratoria
- Analyse van een ander lotnummer van de eindgebruikerkalibrator van de fabrikant of het juistheidscontrole materiaal van de fabrikant (niet toepasbaar voor in-huis IVD)
- Analyse van referentiematerialen waarvan wordt aangenomen dat ze commuteerbaar zijn met patiëntenmonsters (voorbeeld recombinante humane cytokines)

ISO 15189 en externe kwaliteitsbeoordeling

7.3.7.3 Externe kwaliteitsbeoordeling (EQA)

g) EQA-gegevens moeten met regelmatige tussenpozen worden beoordeeld aan de hand van gespecificeerde acceptatiecriteria, binnen een tijdsbestek dat een zinvolle indicatie mogelijk maakt van de actuele prestaties.

h) Indien EQA-resultaten buiten gespecificeerde acceptatiecriteria vallen, moeten passende maatregelen worden genomen (zie 8.7), met inbegrip van een beoordeling of de afwijking klinisch significant is voor het patiëntenmonster.

i) Indien wordt vastgesteld dat de gevolgen klinisch significant zijn, moet worden overwogen de mogelijk beïnvloede patiëntresultaten opnieuw te beoordelen en of aanpassingen daarvan nodig zijn, en moeten gebruikers daarover worden geïnformeerd waar passend.

Post-market analyse IVD – take home message

- Voor laboratoria gelden dezelfde eisen aan EQA voor CE-IVD en in-huis IVD
- Voor de meeste immunologische analyten bestaan geen referentiemethodes
- Nationale en internationale EQA programma's leveren een belangrijke bijdrage waarbij resultaten grotendeels worden beoordeeld op basis van methodegroepconsensus
- Maak gebruik van alternatieve methoden indien geen EQA beschikbaar is
- Herbeoordeel de geschiktheid van de methode periodiek

Dank voor uw aandacht