

In-House IVDs –

Regulatorische Anforderungen, Challenges und Umsetzung in diagnostischen Laboren

LISAvienna Regulatory Affairs Konferenz 2024
17.10.2024

Platomics GmbH



Über uns

- 2014 gegründet
- Headquarter in Wien
- Über 130 MitarbeiterInnen
- ISO 13485 Zertifizierung
- Ursprung: Analysesoftware für Gentests

Unsere Mission: „INNOVATION TO PATIENT – FASTER“

- **Fokus: Digitalisierung und Vereinfachung von regulatorischen Prozessen (One-Stop-Shop)**
- **Reduktion der Herausforderungen von Laboren unter der IVDR:**
 - Wissensaufbau mit Blick auf die Rolle als “Hersteller von Inhouse-Devices”
 - Neue Anforderungen
 - Fehlende Guidance
 - Ressourcen- und Zeitmangel
 - Zusätzliche Kosten
- **IVDR-Dokumentation mit hunderten Laboren aus ganz Europa aufgesetzt**



Zertifiziertes
QM-System
ISO 13485



www.platomics.com



Agenda

1

Begrüßung und Einführung

2

Regulatorisches Ökosystem für medizinische Laboratorien

3

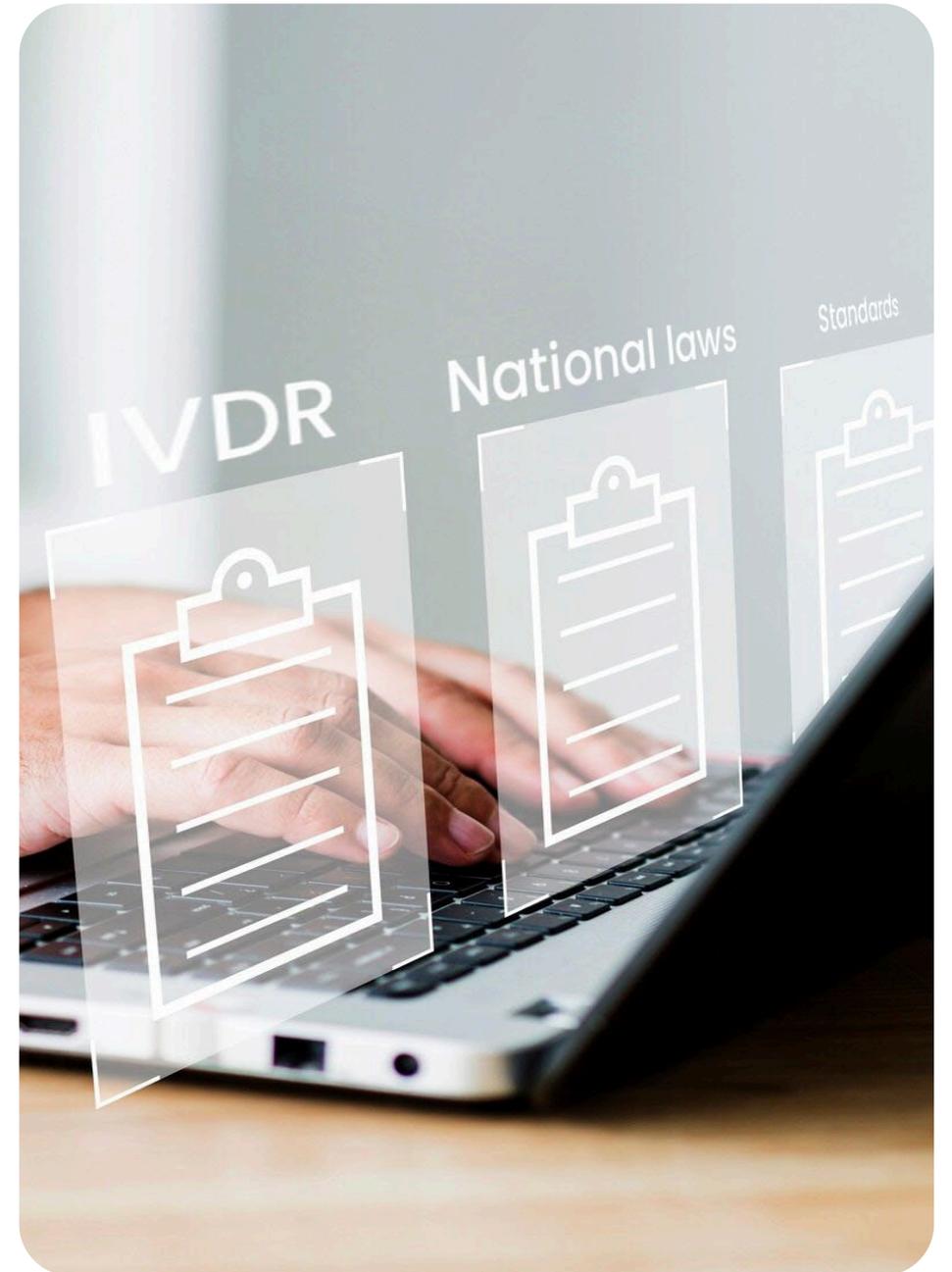
In-House-IVDs – Definition, Interpretation, Abgrenzung

4

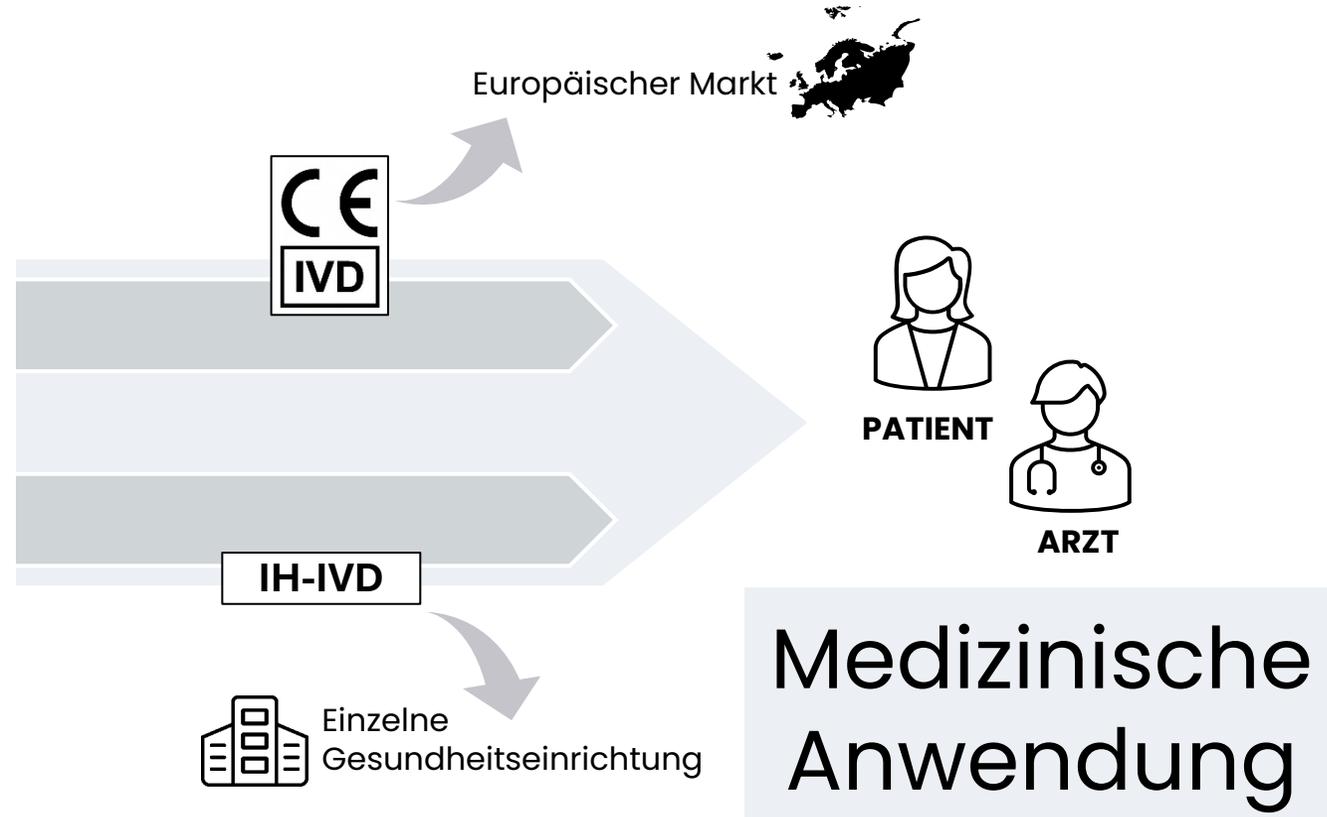
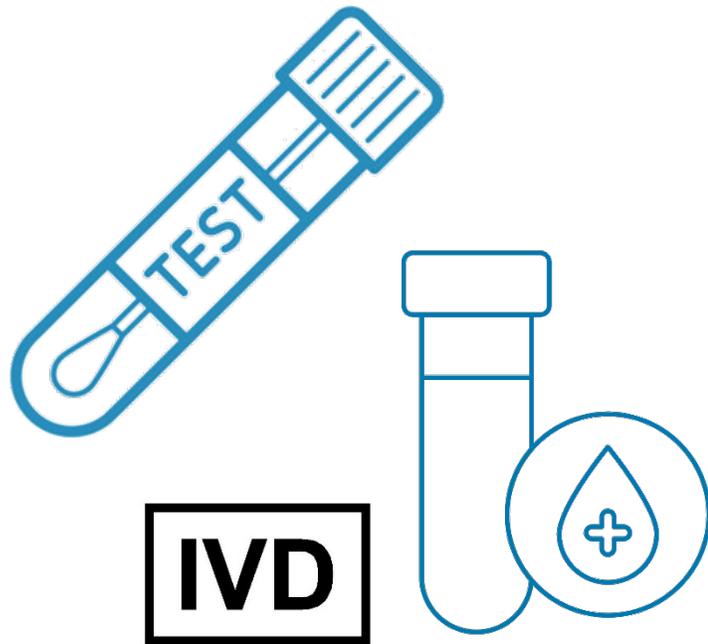
Anforderungen & Lösungen

5

Q & A



Ausgangslage





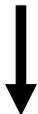
Regulatorisches Ökosystem für medizinische Laboratorien

Regulatorisches Ökosystem – Gesundheitseinrichtungen in der EU



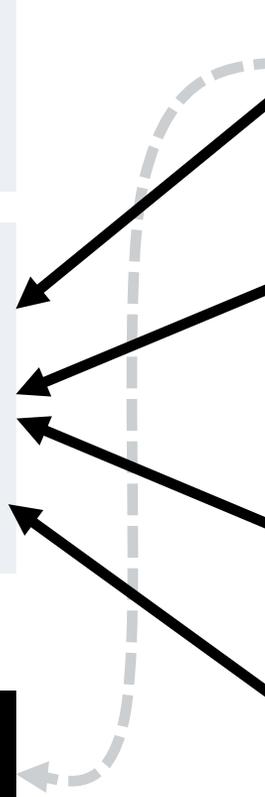
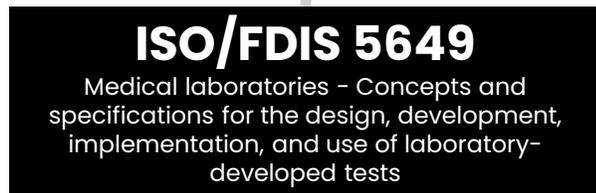
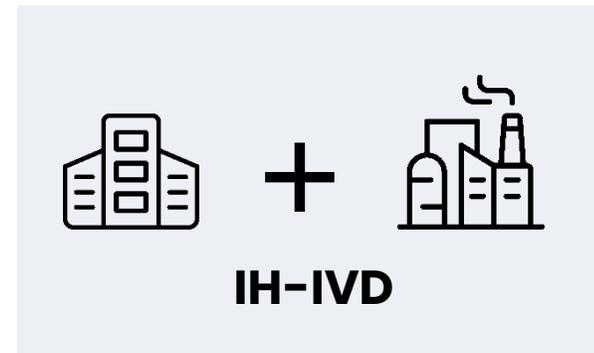
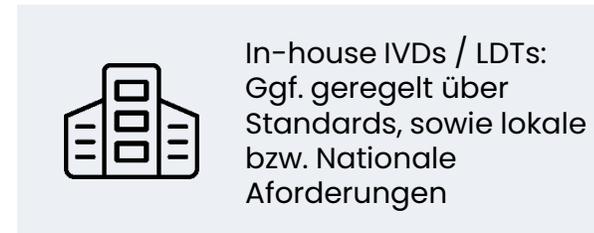
IVDD (98/79/EC)

Laboratorien als **Betreiber** von Produkten, jedoch NICHT als Hersteller (in-house IVDs nicht gesetzlich geregelt)



IVDR (EU 2017/746)

Laboratorien als Betreiber von Produkten + als **in-house Hersteller** (in-house IVDs explizit reguliert)



Vergleich: USA

FDA's Final Rule Including a Phaseout Policy Regarding Laboratory Developed Tests

FDA stellt klar: **LDTs sind nun auch als IVDs angesehen**, und als solche zu behandeln (vergleichbar zu Herstellern)

- ❖ Ein **Phaseout** soll den Übergang der bisherigen auf die neue Situation regeln (striker Zeitplan)
- ❖ Bestimmte **Ausschlüsse** definiert (donor screening tests, emergencies, direct-to-consumer tests)
- ❖ Bestimmte Ausnahmen („**enforcement discretion policies**“) – HLA, forensic tests, DoD, LDTs approved by NYS CLEP, certain LDTs for unmet needs, ...



37286

Federal Register / Vol. 89, No. 88 / Monday, May 6, 2024 / Rules and Regulations

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration

21 CFR Part 809

[Docket No. FDA-2023-N-2177]

RIN 0910-A185

Medical Devices; Laboratory Developed Tests

AGENCY: Food and Drug Administration, HHS.

ACTION: Final rule.

SUMMARY: The Food and Drug Administration is issuing a final rule to amend its regulations to make explicit that in vitro diagnostic products (IVDs) are devices under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) including when the manufacturer of the IVD is a laboratory. In conjunction with this amendment, the Food and Drug Administration is phasing out its general enforcement discretion approach for laboratory developed tests (LDTs) so that IVDs manufactured by a laboratory will generally fall under the same enforcement approach as other IVDs. This phaseout policy includes enforcement discretion policies for specific categories of IVDs manufactured by a laboratory, including currently marketed IVDs offered as LDTs and LDTs for unmet needs. This phaseout policy is intended to better protect the public health by helping to assure the safety and effectiveness of IVDs offered as LDTs, while also accounting for other important public health considerations such as patient access and reliance.

DATES: This rule is effective July 5, 2024.

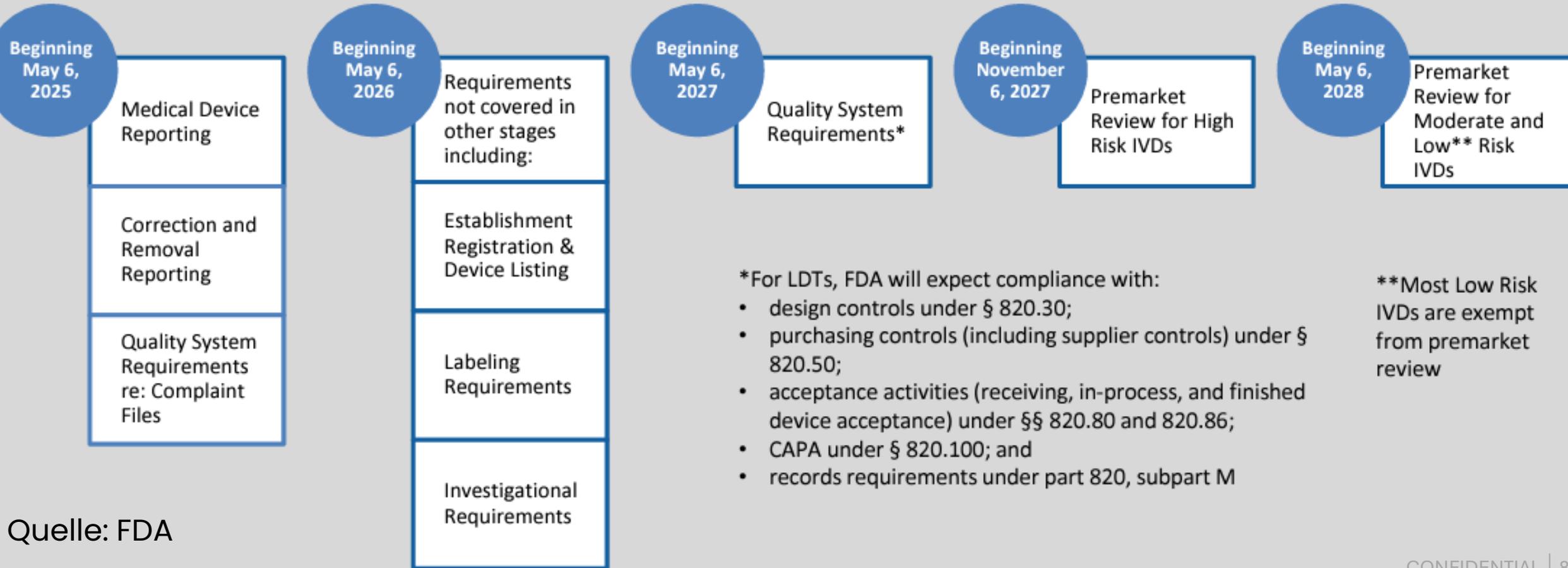
- B. Summary of Select Provisions of the Final Rule
- C. Legal Authority
- D. Costs and Benefits
- II. Table of Abbreviations/Commonly Used Acronyms in This Document
- III. Background
 - A. FDA's Current Regulatory Framework
 - B. Need for the Rule
 - C. Summary of Comments on the Notice of Proposed Rulemaking
 - D. General Overview of the Final Amendment to the Definition of In Vitro Diagnostic Products
 - E. General Overview of the Final Phaseout Policy
- IV. Legal Authority
- V. Phaseout Policy
 - A. Scope
 - B. Enforcement Discretion Policies
 - C. Stages
- VI. Comments on the Notice of Proposed Rulemaking and FDA Responses
 - A. General Comments on the Notice of Proposed Rulemaking
 - B. Definitions
 - C. Need for the Rule
 - D. FDA Authority To Regulate LDTs
 - E. Other Legal Comments
 - F. Phaseout Policy
 - G. Impact on Small Businesses
 - H. Impact on Pricing
 - I. Impact on Access and Innovation
 - J. Level Playing Field
 - K. Impact to Specific Patient Populations
 - L. Specific Types of IVDs
 - M. IVD Modifications
 - N. FDA Resources
 - O. 510(k) Third Party Review Program
 - P. Implementation
 - Q. Interplay With Oncology Drug Products Used With Certain In Vitro Diagnostic Tests Pilot Program
 - R. Miscellaneous
- VII. Effective Date
- VIII. Economic Analysis of Impacts
- IX. Analysis of Environmental Impact
- X. Paperwork Reduction Act of 1995
- XI. Federalism
- XII. Consultation and Coordination With Indian Tribal Governments
- XIII. References

phaseout policy includes enforcement discretion policies for specific categories of IVDs manufactured by a laboratory, including currently marketed IVDs offered as LDTs¹ and LDTs for unmet needs. For purposes of this document, we use “manufacture” and related terms as a shorthand for the various activities that constitute manufacturing as described in FDA regulations (e.g., design, preparation, propagation, assembly, and processing). In 1976, the Medical Device Amendments of 1976 (the MDA) amended the FD&C Act to create a comprehensive system for the regulation of devices intended for human use. In implementing the MDA, FDA has exercised enforcement discretion such that it generally has not enforced applicable requirements with respect to most LDTs. Enforcement discretion for LDTs developed as a matter of practice. However, the risks associated with LDTs are much greater today than they were at the time of enactment of the MDA. As discussed more fully in the notice of proposed rulemaking (NPRM) (88 FR 68006, October 3, 2023) and this preamble, today's LDTs are, among other things, used more widely, by a more diverse population, with an increasing reliance on high-tech instrumentation and software, and more frequently for the purpose of guiding critical healthcare decisions. In this regard, today's LDTs are similar to other IVDs that have not come within FDA's general enforcement discretion approach. Given these changes, and for the additional reasons discussed in the NPRM and this preamble, FDA is phasing out the general enforcement discretion approach for LDTs. By phasing out this approach, FDA intends to better protect the public health by

Quelle: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/laboratory-developed-tests>

Phaseout Policy

FDA is phasing out its general enforcement discretion approach for LDTs in stages, so that IVDs manufactured by a laboratory will generally fall under the same enforcement approach as other IVDs (i.e., FDA’s expectations for compliance will generally be the same), according to the following timeline:



Quelle: FDA



In-House IVDs

Definition, Interpretation, Abgrenzung

Übergangsfristen für IVDs



seit Mai
2022

Klasse A-Produkte (nicht steril) und neue IVD: Vollständige Umsetzung IVDR



Definition In-house IVD

In-house device: a device that is **manufactured and used** only within a health institution established in the Union and that **meets all conditions set in Article 5(5)** of the MDR or IVDR.

„Produkte, die in Gesundheitseinrichtungen hergestellt und verwendet werden“

„used“

- This use within health institutions can either be physical or, for instance for medical device **software**, remote, provided they are **not made available to another legal entity**.
- The act of **using** an in house manufactured device is performed **within the health institution** when the device is **used in the care or diagnosis of a patient**.
- If, during the lifecycle of the device, the **device is used outside the health institution’s legal entity**, it cannot be in-house.

Quelle: MDCG 2023-1

In-House „Privileg“

- **„NUR“ Artikel 5(5)** der IVDR anzuwenden
- **KEINE** Einbindung einer **Benannten Stelle**
- **KEIN** vollständiges **Konformitätsbewertungsverfahren**
- **KEINE CE-Kennzeichnung**

WARUM?

- Notwendig zur Deckung von **„unmet needs“**
- Anwendung erfolgt in **überschaubarem Rahmen**
(einzelne Gesundheitseinrichtung)
- **Direkte Verbindung** zwischen Herstellung und Anwendung
- Anwendung durch **professionelles Personal**

→ **EU anerkennt Nutzen, auch in Abwägung der Risiken**

→ **Aus Patientensicht: Sicherheit und Leistung muss gewährleistet sein, egal ob CE-IVD oder IH-IVD**

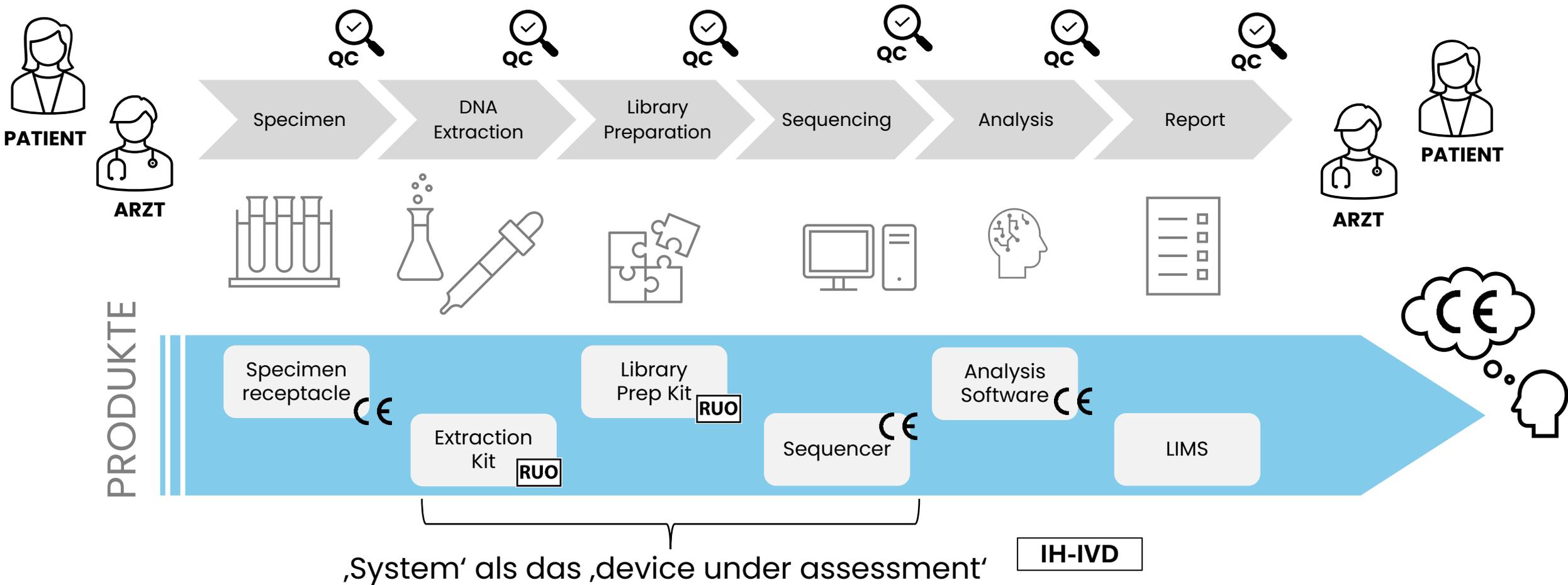


Image Source: DALL-E

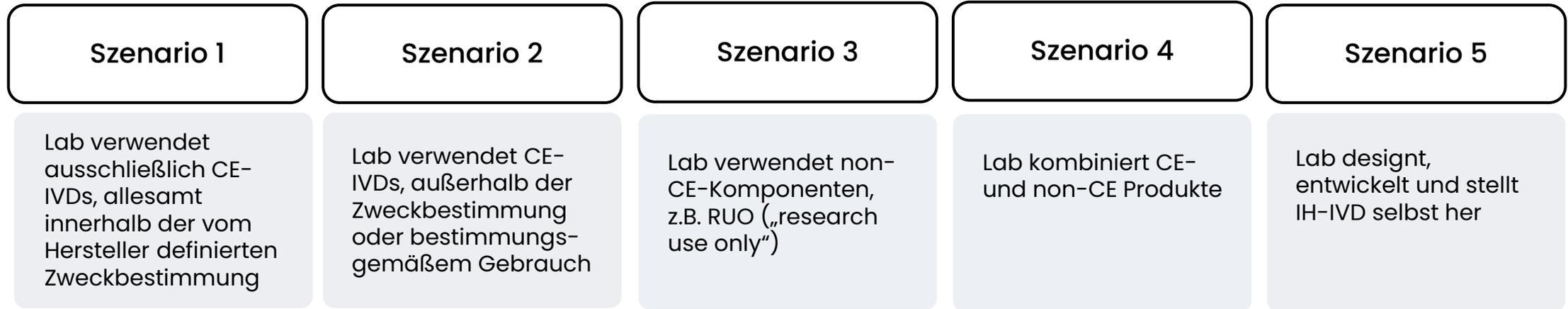


„Produkt“ vs. Workflow

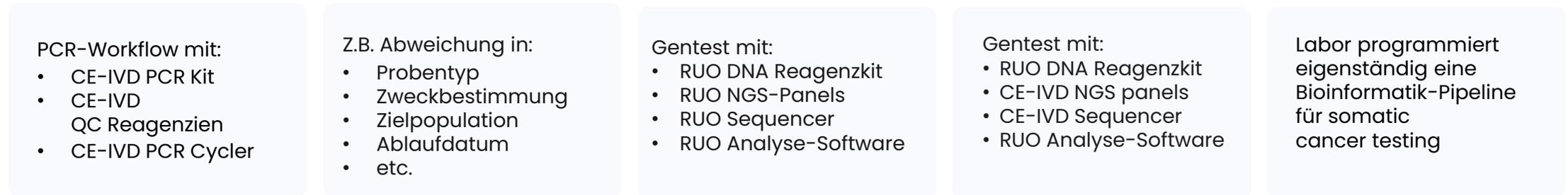
VON DER PROBE ZUM ERGEBNIS



Was umfasst ein "In-House IVD"?

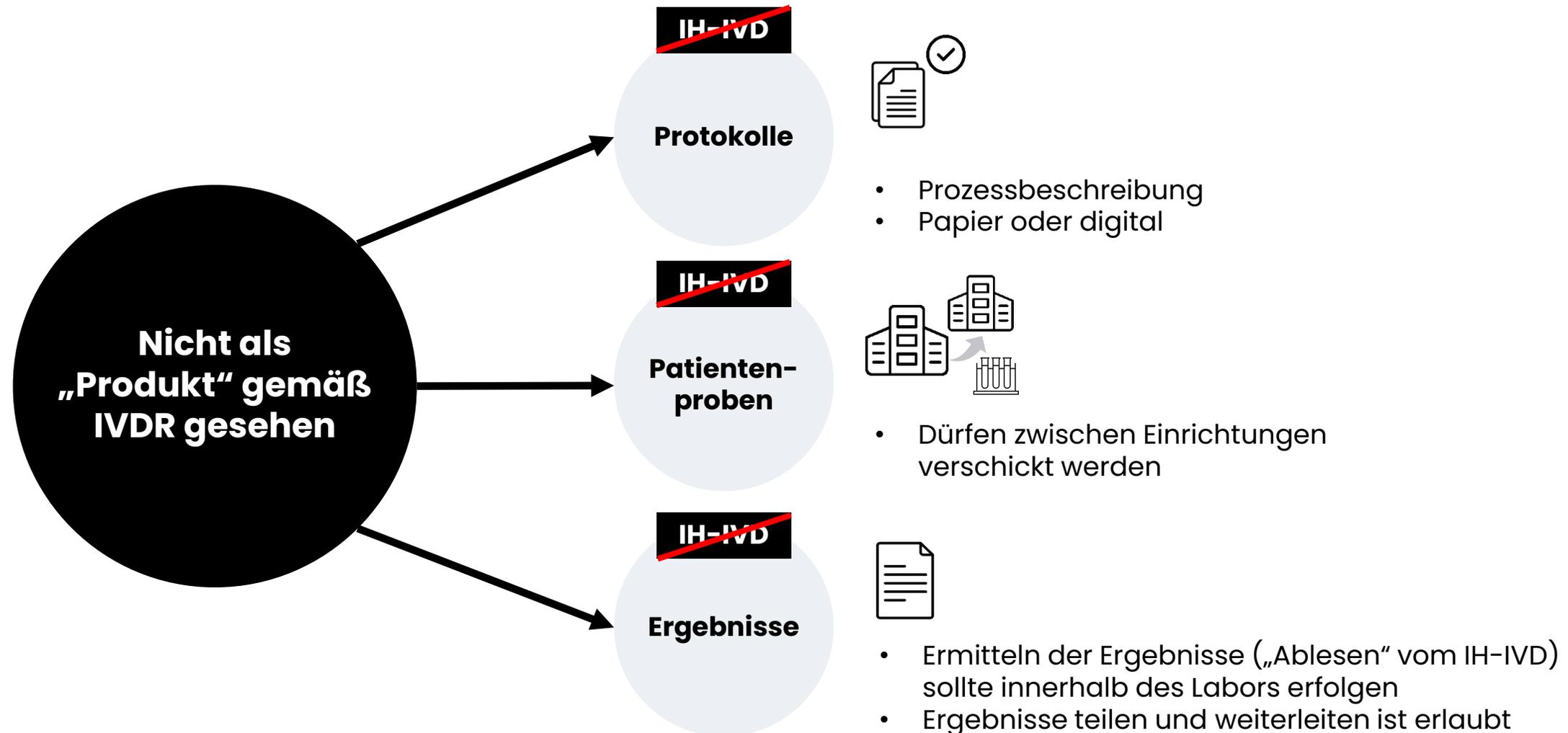


Examples





Kein „Produkt“, daher kein IH-IVD





Anforderungen & Lösungen

Empfehlungen und Umsetzungen



IVDR Artikel 5(5): Anforderungen an IH-IVDs



IH-IVDs müssen Anhang I der IVDR erfüllen, soweit zutreffend
(Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen)



Keine Abgabe an andere rechtlich eigenständige Einrichtungen



Keine Herstellung im "industriellen Maßstab"



Herstellung und Verwendung im Rahmen "geeigneter" Qualitätsmanagementsysteme (zu erörtern!)



Labor entspricht EN ISO 15189 oder entsprechenden nationalen Vorschriften



Bereitstellung Informationen /Begründungen für Behörden über Herstellung, Änderung, Verwendung



Veröffentlichung von Identifikation, Anschrift und Erklärung der Konformität mit Anhang I



Umfassende Dokumentation zur Herstellung, Konstruktion, Leistung und Übereinstimmung mit Anhang I für Produkte der Klasse D*



Die Produkte werden hergestellt in Übereinstimmung mit den oben genannten Dokumenten



Sammeln von Erfahrungen aus der klinischen Anwendung; Anwendung von Abhilfemaßnahmen



Begründung der Verwendung im Hinblick auf bestehende konkurrierende CE-IVD-Produkte

* Mitgliedsstaaten können diese Anforderung auch auf Klassen A, B, C erweitern

26.05.2022

26.05.2024

31.12.2030



Herausforderungen mit In-House IVDs

- Strenge Sicherheits- und Leistungsanforderungen (Artikel 5.5 IVDR)
- Hoher Dokumentations- und Validierungsaufwand
- ISO15189 Compliance und ggf. Akkreditierung
- Potenzielle Überwachung durch nationale Behörden

Regulatorische Anforderungen gemäß IVDR



- Entwicklung und Validierung von zuverlässigen Tests
- Sicherstellung von Standardisierung und Reproduzierbarkeit
- Notwendigkeit moderner IT-Systeme für Automatisierung und Datenanalyse, QM

Technische Herausforderungen



- Mangel an spezialisierten Fachkräften, speziell RA
- Hoher Bedarf an Ressourcen für regulatorische Aktivitäten
- „neues“ Thema

Ressourcen und Fachkräfte



- Hohe Kosten für Entwicklung, Validierung und ggf. Akkreditierung
- Wirtschaftlicher Nutzen fraglich bei nicht-kommerzieller Nutzung

Kosten und Wirtschaftlichkeit



- Kontinuierliche Überwachung und Anpassung der IVDs erforderlich
- Dynamische Entwicklung
- Anforderungen über den gesamten Produktlebenszyklus hinweg
- Erfahrungen aus der klinischen Anwendung sammeln

Langfristige Nachhaltigkeit





EN ISO 15189 & In-House IVDs

For in-house IVDs, the laboratory of the health institution should be in compliance with the standard EN ISO 15189 or with national provisions, including national provisions regarding accreditation. Compliance with the standard EN ISO 15189 may be understood as **accreditation to the standard** or other means of compliance. However, as the manufacturing process of a device and the compliance to the relevant requirements of Annex I is not in the scope of this standard, compliance with EN ISO 15189 alone **does not constitute** an appropriate QMS for the manufacture of in-house IVDs.

Source: MDCG 2023-1

- Akkreditierung nicht zwingend, aber stark **empfohlen**
- (ansonsten ist eine Erfüllung schwierig nachzuweisen)

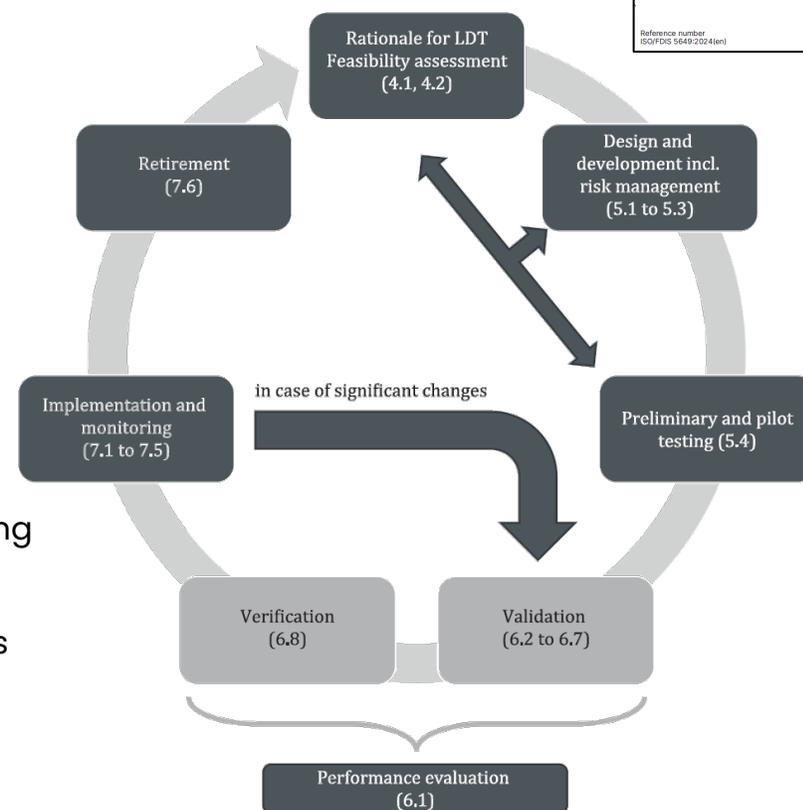
- ISO 15189 alleine ist **NICHT** ausreichend
 - Design, Entwicklung, Herstellung
 - Z.B. adaptiere Prozesse aus der ISO 13485
 - + weitere Anforderungen aus IVDR

ISO/FDIS 5649

Tipp: ISO/FDIS 5649:2024 Medical laboratories — Concepts and specifications for the design, development, implementation and use of laboratory-developed tests

INHALTE

- **LDT-Entwicklungsprozess:**
 - Machbarkeitsbewertung und Risikoanalyse
 - Festlegung von Leistungsanforderungen (analytisch und klinisch)
- **Sicherheits- und Leistungsanforderungen (~GSPR):**
 - Spezifität, Sensitivität, Genauigkeit, Präzision
 - Risiko-Management und Fehlervermeidung
- **Verifizierung und Validierung:**
 - Analytische und klinische Leistungsevaluierung
 - Wissenschaftliche Validität
 - Softwarevalidierung (falls zutreffend)
- **Lebenszyklusmanagement:**
 - Überwachung und regelmäßige Überprüfung der LDT-Leistung
 - Änderungsmanagement und Außerbetriebnahme von Tests
- **Beispielhafter LDT-Lebenszyklus:**
 - Iterativer Prozess von Entwicklung, Validierung, Monitoring bis zum Test-Retirement



	FINAL DRAFT International Standard
	ISO/FDIS 5649
Medical laboratories — Concepts and specifications for the design, development, implementation and use of laboratory-developed tests	ISO/TC 212 Secretariat: ANSI Voting begins on: 2024-09-10 Voting terminates on: 2024-11-05
<small>Laboratoires médicaux — Concepts et spécifications relatifs à la conception, au développement, à la mise en œuvre et à l'utilisation des tests développés en laboratoire</small>	<small>COPIES OF THIS DRAFT ARE INVITED TO SUBMIT, WITH THEIR COMMENTS, REVISIONS OR AMENDMENTS TO THE SECRETARIAT. COMMENTS AND AMENDMENTS SHOULD BE SUBMITTED TO THE SECRETARIAT BY THE DATE INDICATED. COMMENTS SHOULD BE ACCOMPANIED BY A RATIONALE. COMMENTS SHOULD BE ACCOMPANIED BY A RATIONALE. COMMENTS SHOULD BE ACCOMPANIED BY A RATIONALE.</small>
ISO/CEN PARALLEL PROCESSING	
<small>Reference number ISO/FDIS 5649:2024(en)</small>	<small>© ISO 2024</small>





Dokumentation von IH-IVDs

Zum Nachweis der Erfüllung der Anforderungen – „IN-HOUSE-AKTE“

Quelle: Platomics PlatoX®

Ist "NGS Workflow" für patientennahe Tests vorgesehen?
Tests, die von einem Angehörigen der Gesundheitsberufe außerhalb einer Laborumgebung (z. B. auf der Intensivstation, in der Notaufnahme oder in der Primärversorgung) und an der Seite oder in der Nähe des Patienten durchgeführt werden, wie in IVDR Artikel 2 (6) beschrieben.

Ist "NGS Workflow" vorgesehen?
Bei anderen Praxen, nichtmedizinische Bluetooth) oder

Benötigt "NGS bestimmungsgemäß" In einigen Fällen erforderlich. Wird Risikomanagement

Wird die Gebrauchsanweisung

2. General Safety and Performance Requirements (Annex I)

CHAPTER I GENERAL REQUIREMENTS

1.) Devices shall achieve the performance intended by their manufacturer and shall be designed and manufactured in such a way that, during normal conditions of use, they are suitable for their intended purpose. They shall be safe and effective and shall not compromise the clinical condition or the safety of patients, or the safety and health of users or, where applicable, other persons, provided that any risks which may be associated with their use constitute acceptable risks when weighed against the benefits to the patient and are compatible with a high level of protection of health and safety, taking into account the generally acknowledged state of the art.

Applicability & Justification	Standards and guidelines	Evidence documents
Applicable This GSPR is applicable because NGS Workflow has a medical purpose according to the definition of the EU 2017/746 (IVDR). This requirement applies to all medical devices, as these must be safe and effective and meet the intended performance requirements.	EN ISO 14971:2019+A11:2021, ISO 15189:2012	IH-IVD-01-01 Intended Purpose (2024-07-09), IH-IVD-03-01 Classification of the medical device (2024-06-12), IH-IVD-01-03 Workflow specification (2024-06-12), IH-IVD-09-01 Risk Management Plan (2024-08-13), IH-IVD-09-02 Risk Management Records (2024-06-17), IH-IVD-09-03 Risk Management Report (2024-06-21)

Zweckbestimmung + Zielpopulation

Klassifikation Annex VIII IVDR

Technische Beschreibung

Herstellprozess, Modifikationen; Aufzeichnungen für jeden Batch

Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen (GSPR)

Leistungsbewertungs-Akte (PE / Validation)

Risikomanagement-Akte

Information für den Anwender

Erfahrung aus der klinischen Verwendung (outcome, incidents, corrective actions)

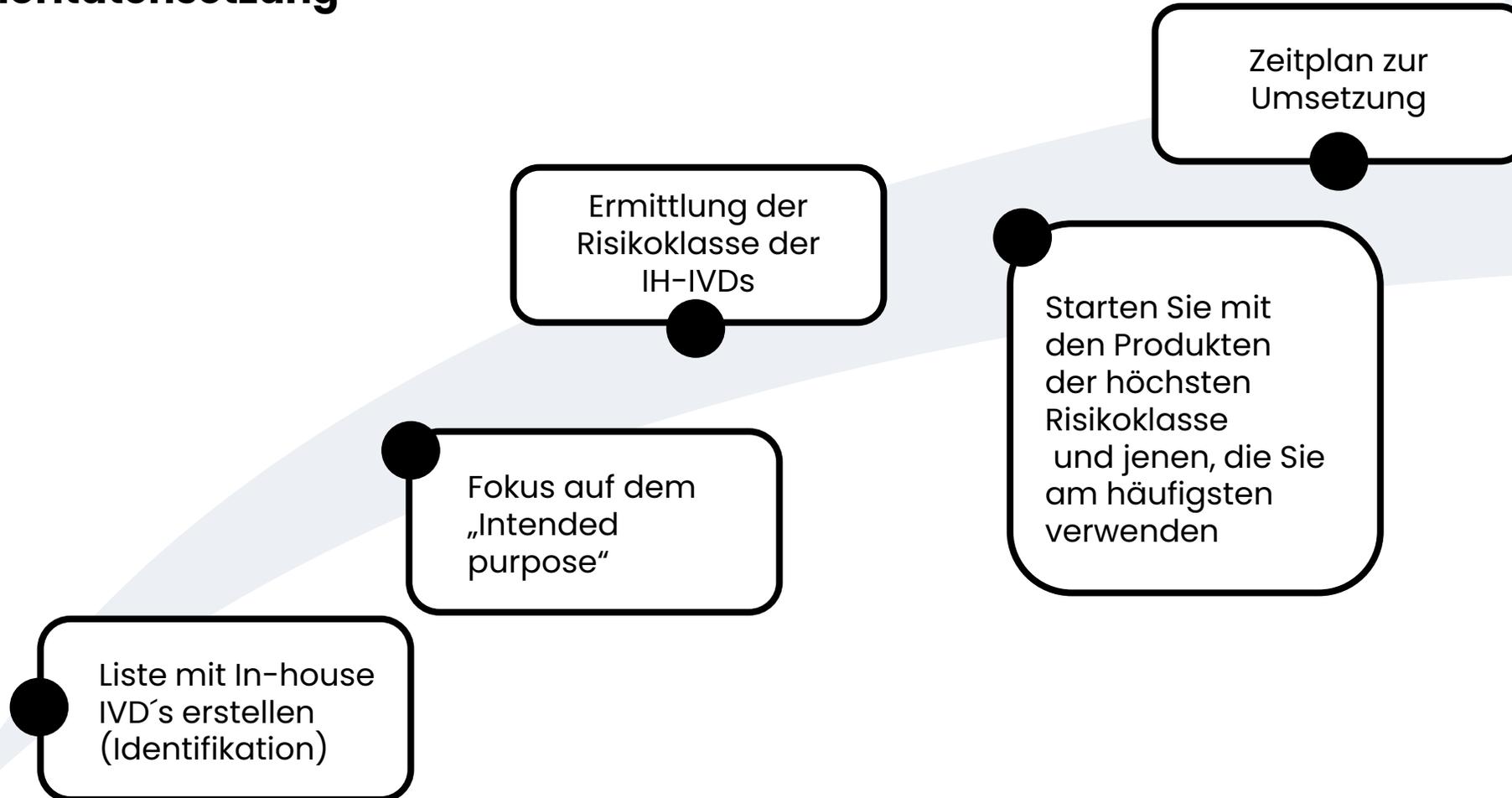
Begründung der Verwendung eines IH-IVD

Öffentliche Deklaration



Dokumentation In-house devices

Prioritätensetzung





Empfehlungen für In-house devices

Vereinfachte Dokumentation

- Bilden generischer Gruppen, Reduktion der Komplexität
- Verwendung vereinfachter Vorlagen (z.B. PlatoX® In-House Module – digitale Lösung)
- Wiederverwenden von Informationen und Einbinden von Herstellern

Leistungsbewertung / Validierung

- Ermittlung der erforderlichen, relevanten Leistungsindikatoren
- Nutzen Sie vorhandene Daten (Validierungsdaten von der Methodenentwicklung)
- Verwendung von Qualitätskontrolldaten als Leistungsnachweis (interne und externe)



Empfehlungen für In-house devices

Schulung und Ressourcen

- Gezielte Schulungen für MitarbeiterInnen besonders in Schlüsselpositionen
- Ziehen Sie, wenn möglich und notwendig, Spezialisten für regulatorische Angelegenheiten zu Rate

Kollaborativer Ansatz

- Teilen Sie Erfahrungen und bewährte Verfahren mit anderen Abteilungen und Gesundheitseinrichtungen.
- Erwägen Sie gemeinsame Initiativen mit anderen Labors, die vor ähnlichen Herausforderungen stehen; z.B. auch über Verbände und Associations.



VIELEN DANK!

Andreas Oberleitner
andreas.oberleitner@platomics.com
www.platomics.com

