

24th DGRA Annual Congress

In-Vitro-Diagnostic Device Regulation (IVDR) – an Update

Ein Überblick aus Herstellersicht

Dr. Sascha Wettmarshausen, VDGH – Verband der Diagnostica-Industrie e.V.
Head of Regulatory Affairs & Quality

Der Verband

Der VDGH dient als **Wirtschaftsverband** der Vertretung und Förderung der gemeinsamen Interessen der Mitglieder des Verbandes.

Der VDGH bietet seinen Mitgliedern mit einem starken **Netzwerk** aktuelle Informationen, fachliche Expertise und Serviceleistungen.

Einzigartig: Diagnostika- und Life-Science-Research-Industrie unter einem Dach

- **1977** in Frankfurt gegründet, seit **2009** in Berlin ansässig,
- aktuell **119** Mitgliedsunternehmen,
- Davon sind ca. **25** Unternehmen in der **Fachabteilung LSR** des VDGH organisiert.
- Die Mitgliedsunternehmen repräsentieren ca. **90 Prozent (IVD)** bzw. **50 Prozent (LSR)** des inländischen Umsatzes.

VDGH-Gremien



AG Marktforschung
AG Veterinärdiagnostik
AG personalisierte Medizin
Diverse Ad hoc AG

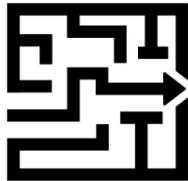
AG Geräte
AG Zulassung u. Registrierung
AG Tierische Nebenprodukte
AG Vigilance + PMS
AG IT-Security
AG FDA/CFDA



Das Rennen bis zur IVDR-Konformität



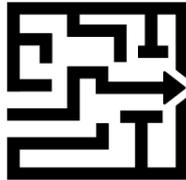
Technische
Dokumentation



Clinical
Evidence



Das Rennen bis zur IVDR-Konformität



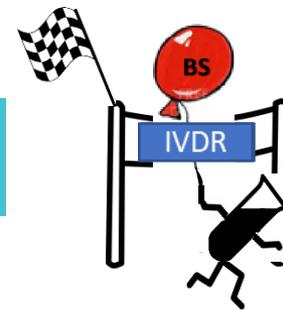
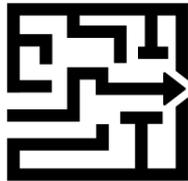
Das Rennen bis zur IVDR-Konformität



Das Rennen bis zur IVDR-Konformität



Das Rennen bis zur IVDR-Konformität



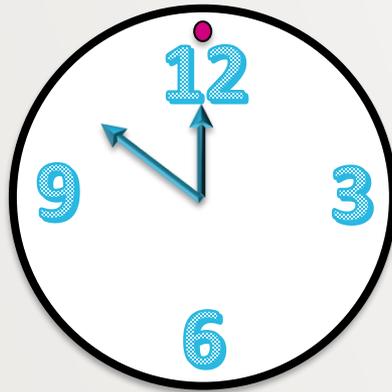
Veränderungen zur Richtlinie 98/79/EG (Folie von 2016!!!)



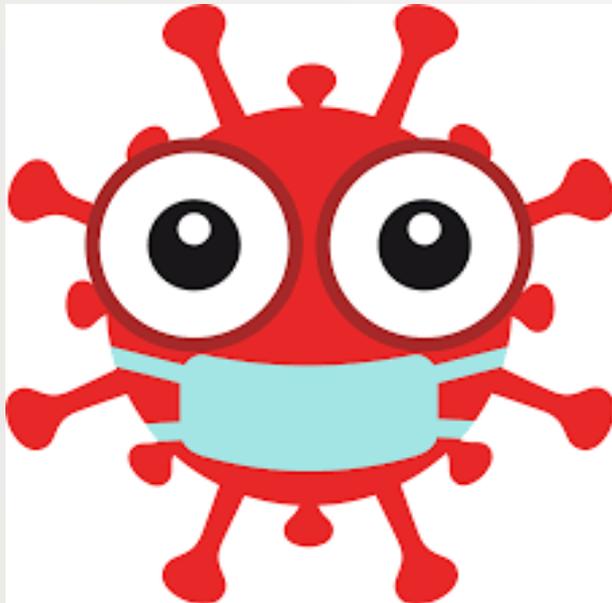
Veränderungen zur Richtlinie 98/79/EG (Folie von 2016!!!)



Die Zeit verstrich, die regulatorische Infrastruktur veränderte sich wenig...



... und dann kam SARS-CoV-2



- Das Leben stand erst einmal still
- IVD-Industrie setzte alles daran, die Politik zu unterstützen und die Patientenversorgung mit Tests sicherzustellen
- Vorgegangen war eine einzigartige Anstrengung zur zügigen Entwicklung der unterschiedlichsten Tests

Unverständnis:

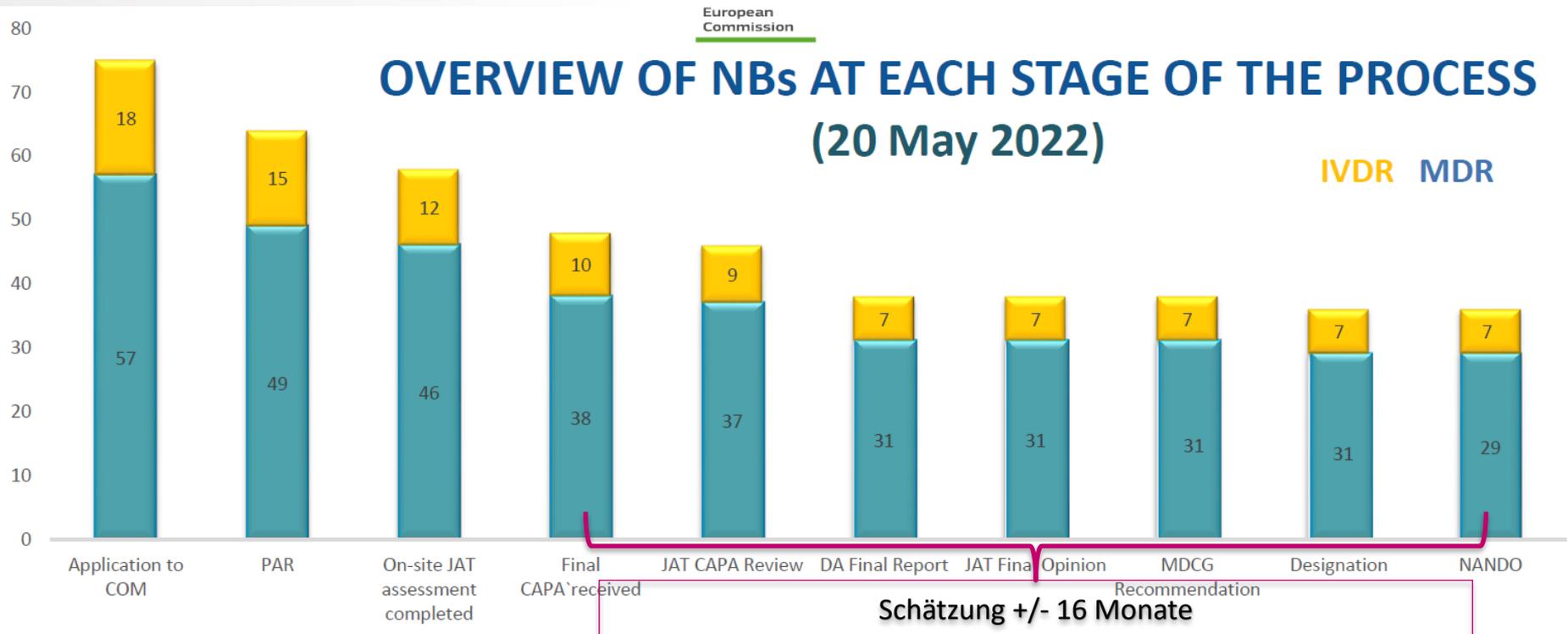
MDR wurde um ein Jahr verschoben, aber IVDR wurde nicht angefasst, trotz ersichtlicher Probleme

EPSCO-Meeting am 15. Juni 2021

- **15 Mitgliedsstaaten (Gesundheitsminister) haben das Wort** ergriffen und zum Status der IVDR gesprochen. Darunter waren jeweils auch die großen Staaten wie DE, FR, IT. Diese 15 Mitgliedsstaaten vertreten **mehr als 80 % der Bevölkerung** der EU!
- Alle Sprecher haben **dringend gefordert**, etwas an der IVDR zu tun („**legislative actions**“), da die restliche Übergangszeit nicht ausreichen wird, um das System arbeitsfähig zu bekommen.
- Das EPSCO-Meeting hat **ein klares politisches Mandat an die EU-Kommission gegeben**, Handlungsoptionen aufzuzeigen.
- Daraufhin wurde auf der **technischen Ebene ein Lösungsansatz entwickelt**.



Benennung Benannte Stellen – Stand Stand 2022



CAMD-Umfrage durchgeführt von MTE und den nationalen Verbänden

Hoch repräsentativ: **115 Unternehmen** haben teilgenommen

- Es werden ca. 22% der Produkte, welche unter der IVDD auf dem Markt sind, nicht unter die IVDR gebracht werden (**22 % loss of IVDs**)
- **92 %** aller Produkte können **nicht durch die Grace Period** profitieren
- Die **Anstieg der Zertifikate** im direkten Vergleich IVDD vs. IVDR steigt um **740 %**; anders ausgedrückt ein **zehnfacher Anstieg** der Zertifikate
- Nur **12 %** der benötigten Zertifikate wurden unter der IVDR **bereits ausgestellt**
- **53 %** aller Unternehmen haben noch **keine Vereinbarung mit einer BS**

Änderungsverordnung (EU) 2022/112



- Am 14. Oktober hat die EU-Kommission einen Änderungsvorschlag veröffentlicht
- EU-COM reagiert auf den Brief vom Parlament (Mai 2021) und des EPSCO-Meetings der EU-Mitgliedsstaaten (Juni 2021)
- Im vergangenen Jahr stimmte das Parlament direkt zu, im Januar wurde die Änderungsverordnung zur IVDR beschlossen
- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32022R0112>

Klassifizierung – woher kommen wir?

List A (includes calibration and control material)	List B (includes calibration and control material)	Self tests
<u>Blood grouping:</u> ABO system Rhesus (C, c ,D ,E ,e) anti-Kell	<u>Among others:</u> anti-Duffy (Fy), anti-Kidd irregular anti-erythrocyte ab Rubella, toxoplasmosis, cytomegalovirus, Chlamydia HLA tissue groups Tumor markers: PSA Trisomy 21	
<u>Virology:</u> HIV 1 and -2 HTLV I and II Hepatitis (B,C,D)	Self-tests: blood glucose self-measurement	
Creutzfeldt-Jacob disease (vCJD)		<p>NB involved in about 15% of IVDs.</p>

Neue Klassifizierung unter nach - Annex VIII

~ 85% of IVDs require involvement of a Notified Body

D

Transplantation, viral
load determination,
Life-threatening
Diseases

Blood screening tests, blood
grouping + formerly Annex
II A

Rule 1 & 2

C

all human genetic tests,
Companion Diagnostics

Transmissible pathogens, tests
where the decision significantly
affects patient management,
prenatal testing, cancer, etc.

Rule 2, 3 &
4

A

General laboratory
requirements if
intended use IVD

Noncritical accessories,
buffers, general culture media,
instruments...

Rule 5

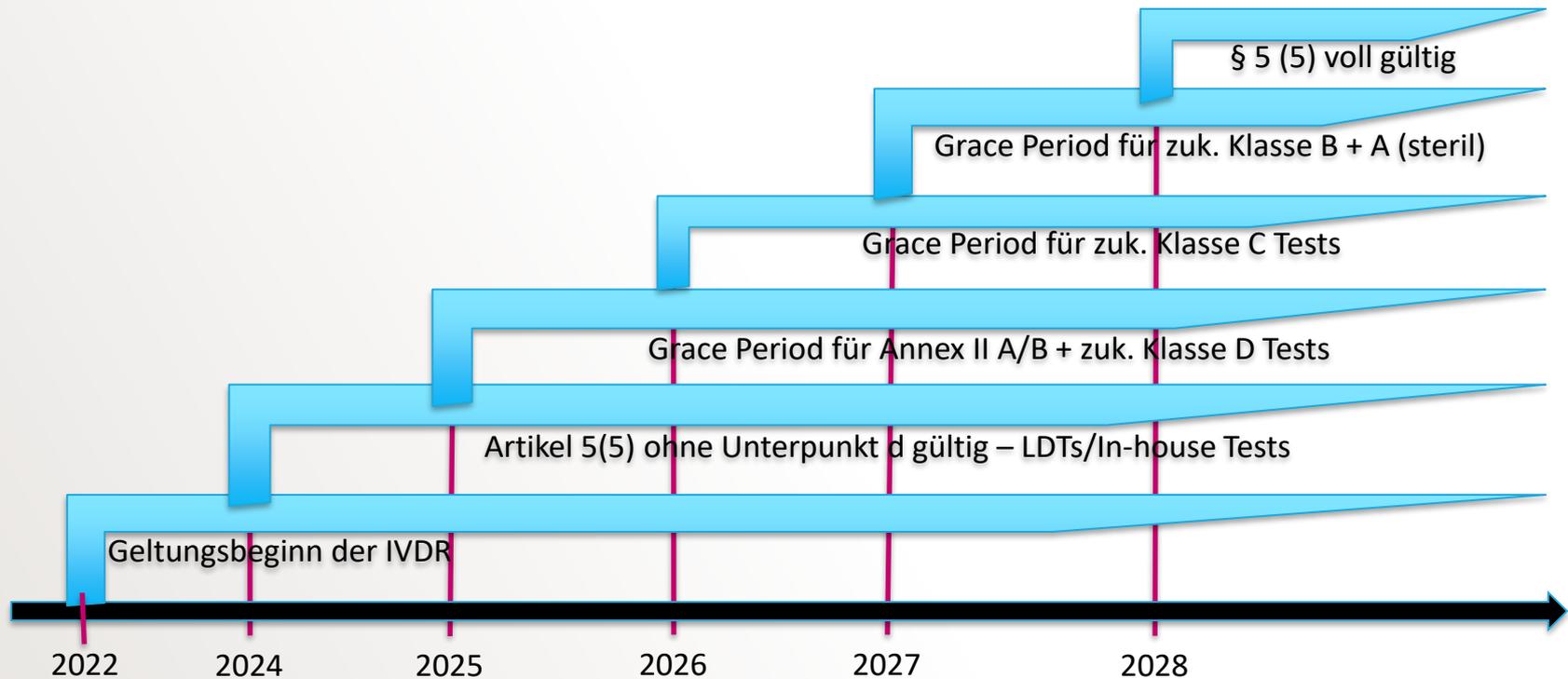
Everything else - Class B!

Wichtigste Änderungen auf einen Blick

- devices with a notified body certificate under the IVD Directive (a specific list of highest risk devices, self-tests) and requiring notified body involvement under the IVD Regulation – **extend existing grace period until 26 May 2025**
- devices with a declaration of conformity under the IVD Directive and requiring notified body involvement under the IVD Regulation, depending on the risk class as follows:
 - class D – “Grace Period” until 26 May 2025
 - class C – “Grace Period” until 26 May 2026
 - class B – “Grace Period” until 26 May 2027
 - class A sterile – “Grace Period” until 26 May 2027
- ‘in-house devices’ – **provide transition period until 26 May 2024** and, as regards justification of unavailability of equivalent CE marked device, until 26 May 2028, given that this requires the market of CE-marked devices to have stabilised

**Es handelt sich NICHT um eine Verschiebung des Geltungsbeginns.
ACHTUNG für Produkte, die unter der IVDR keine BS benötigen!**

Grafischer Überblick der Übergangszeiten



Abverkaufsregelungen

- Produkte, die gemäß der obigen Regelung nach dem Geltungsbeginn in Verkehr gebracht wurden, dürfen jeweils bis ein Jahr nach dem Ende der Grace Period/Übergangsbestimmung abverkauft werden (§ 110 (4) – Abverkaufsregel).
- Auch hier wird eine nach Risikoklasse abgestaffelte Regelung eingeführt. Dies bedeutet, dass ein Abverkauf von bereits in der Warenkette befindlichen IVD bis zum ... möglich ist
- 26. Mai 2026 für zukünftige Klasse-D-Produkte
- 26. Mai 2027 für zukünftige Klasse-C-Produkte
- 26. Mai 2028 für zukünftige Klasse-B- und -A-steril-Produkte
- **ACHTUNG:** Für Selbsttests, die bereits ein Zertifikat einer Benannten Stelle haben (trotz der Einsortierung in die Risikoklasse C) gilt die Grace Period/Übergangsbestimmung nur bis zum 26. Mai 2025 und die Abverkaufsregel nur bis zum 26. Mai 2026

Kritische Punkte aus Sicht der Industrie

Neue Produkte

- Für Hersteller ohne BS bleibt ein Inverkehrbringen eine Herausforderung
- Auch für Hersteller mit BS ist das Inverkehrbringen durch die Kapazitätsengpässe bei den BS u. U. schwierig
- VDPH und MTE haben darauf hingewiesen, dass Innovationen auf dem europäischen Markt wichtig sind und es nicht der letzte Markt sein sollte, den Innovationen erreichen



IVDR – Time needed to get tests through Notified Body review and then to market

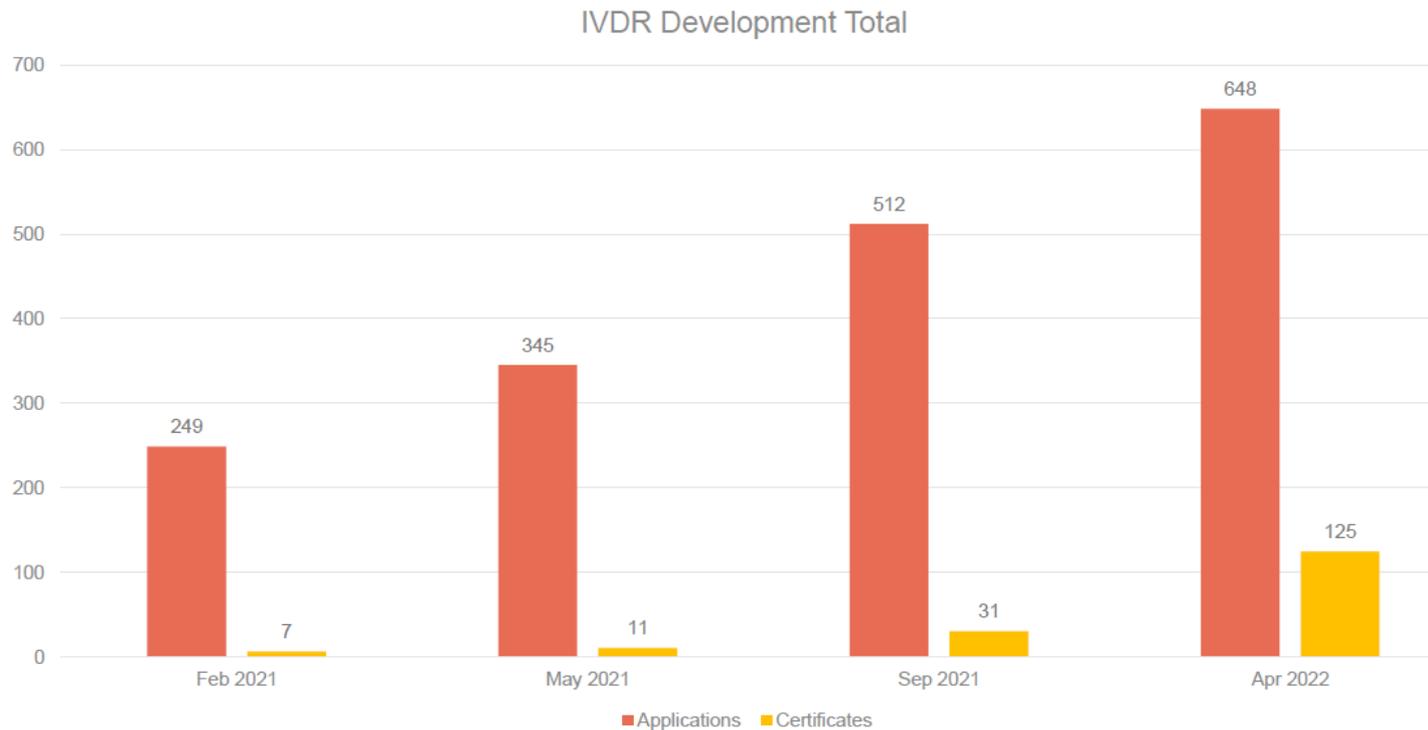
<p>X. Preparation of technical file <i>(manufacturer)</i></p>	<p>1. Pre-Conformity Assessment</p>	<p>2. Conformity assessment</p>	<p>3. Certificate</p>	<p>4. Device to EU and Int'l market <i>(manufacturer)</i></p>
<p>~6-12 months</p> <p>Run performance studies</p> <p>Write/update technical file</p>	<p>3-6 months</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contact Notified Body for quotes and timelines - Complete application procedures & send technical file - Agree on risk classification and grouping of tests to be assessed 	<p>9-12 months</p> <ul style="list-style-type: none"> - Technical documentation assessment for all class D, self-tests, near-patient and CDx - QMS assessment for all devices <ul style="list-style-type: none"> • includes technical documentation assessment for sampled devices 	<p>1 month</p> <p>NB sends hardcopy certificate(s)</p> <p>- Issuing of certificates will be staggered / unlikely to come at the same time</p>	<p>EU: ~6 months International: 9-12 months or longer</p> <p>Bring device to market:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Labelling - Production - Promotion to supply chain - Shipping to supply chain or direct to user

Several factors can mean that the above timelines will take even longer:

- COVID-19 pandemic – impact on manufacturers’ human resources, studies and onsite audits
- Lack of critical EU-level guidance adds considerable uncertainty/questions for industry and notified bodies
- Many manufacturers wait for their Notified Body to be designated. Also, Notified Body capacity is a significant concern

Umfrage über ausgestellte Zertifikate und Anträge bei den 6 BS

IVDR Applications filed and Certificates issued



*Quelle

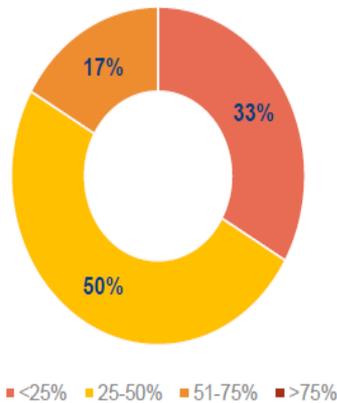


European
Commission

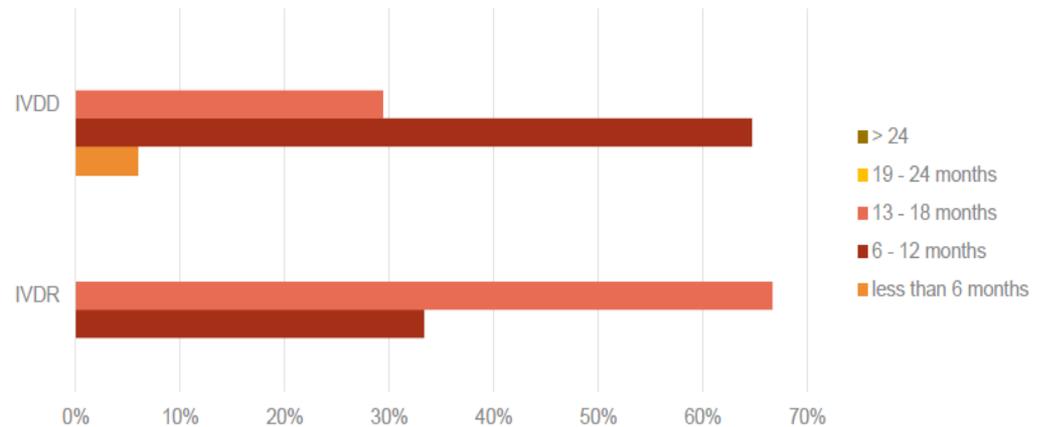
Zertifizierungsdauer IVDs

IVDR completeness check and time to reach a certificate (Directive vs Regulation)

IVDR Completeness check* (Annex VII, Section 4.3)



Time to reach certification (Directive vs Regulation)

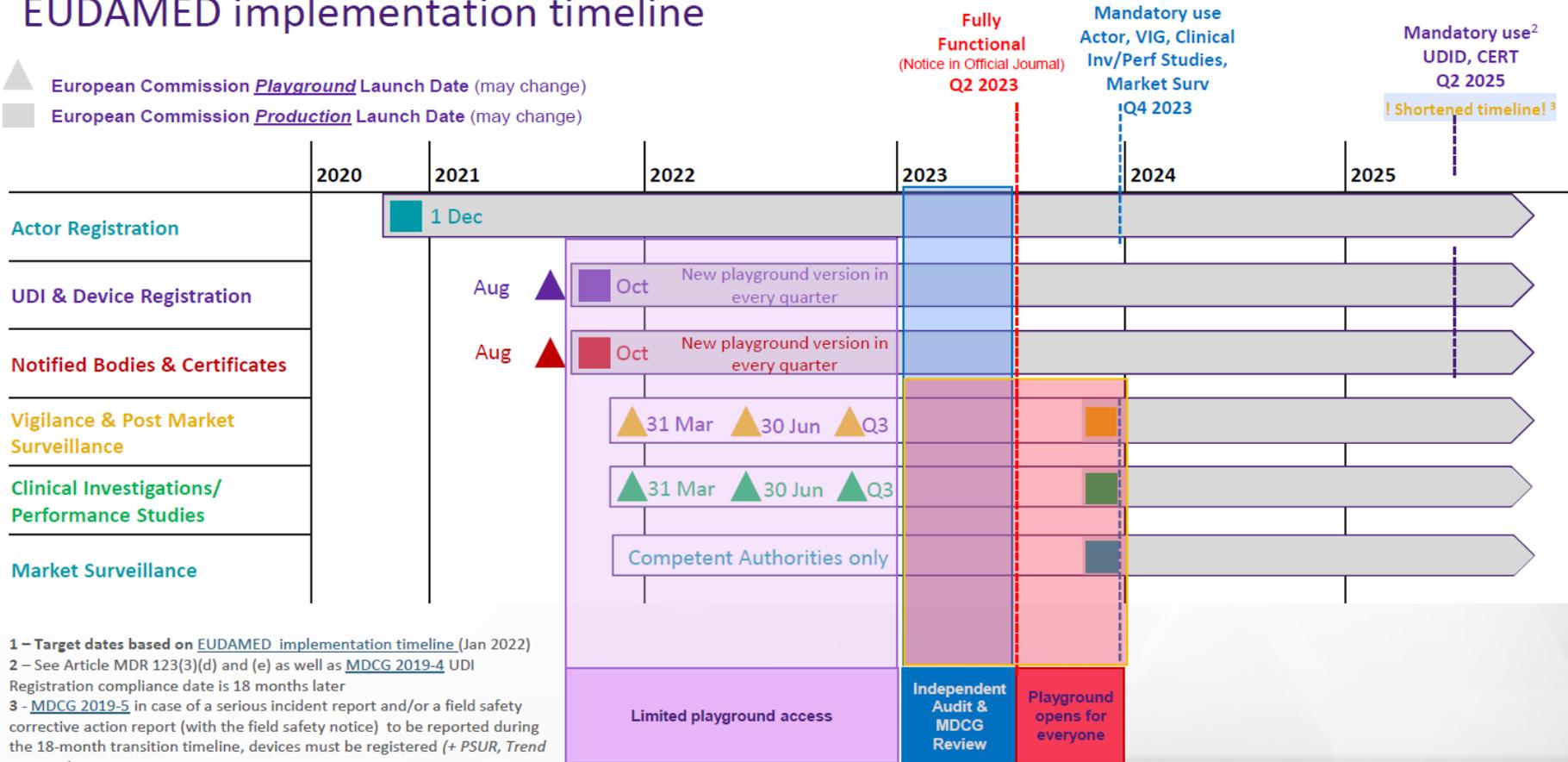


4/5 of NBs: less than 50% of submission are satisfactory in terms of documentation

*Estimated percentage of submissions which were deemed satisfactory in terms of documentation provided (before undertaking the review of its content) without requesting for any additional information

EUDAMED implementation timeline

- ▲ European Commission Playground Launch Date (may change)
- European Commission Production Launch Date (may change)



Klasse D und Companion Diagnostics

Klasse D Produkte

- Für viele zukünftigen Klasse D Produkte gibt es noch keine Common Specifications
 - Diese Produkte müssen durch das Expert Panel laufen
- EU-Referenzlaboratorien sollten bereits im Jahr 2021 aufgesetzt werden
 - Veröffentlichung des Implementing Act erst Q4/2022 geplant
 - Keine Chargenfreigabe, BS stellen derzeit noch keine Zertifikate aus
- Längste Zertifizierungszeiten bei kürzester Übergangsfrist und Hersteller noch ohne BS

Companion Diagnostics

- Unter der IVDD fielen diese unter „andere“ IVDs – keine BS benötigt
- Werden in die Klasse C fallen, neben BS ist auch die EMA beteiligt für eine Stellungnahme
- Prozesse sind hier bei weitem noch nicht etabliert

Vigilance und Post-Market-Surveillance

MIR 7.3 Version

- MIR 7.3 ist bisher noch nicht veröffentlicht
- Da der Manufacturer Incident Report über die Jahre mehrfach geändert wurde, wird es in Zukunft hierzu eine MDCG Guidance geben

PMS

- Ab dem kommenden Jahr sind auch für legacy Produkte die PMS Anforderungen zu erfüllen:
 - PSUR – derzeit noch in der Diskussion im MDCG – allerdings nur für MD
 - PMS Guidance – wird auch derzeit nur für MD entwickelt

Gerade im PMS Bereich sind noch viele offene Lücken!

Guidance on significant changes regarding the transitional provision under Article 110(3) of the IVDR

https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-05/mdcg_2022-6.pdf

Ausgangspunkt:

- IVDs haben eine kurze Innovationsdauer
- Im Gegensatz zu Medizinprodukten finden bei IVDs signifikanten Änderungen häufiger statt
- Teilweise bei 20 % der Produkte im Jahr
- Ein Guidance musste her, der der Übergangsphase gerecht wird
- Industrie zeigt sich mit dem Guidance zufrieden

Vielen Dank für



Ihre Aufmerksamkeit

Dr. Sascha Wettmarshausen
Head of Regulatory Affairs & Quality
VDGH – Verband der Diagnostika-Industrie e.V.
Wettmarshausen@vdgh.de