

IVD-laitteet kliinisissä lääketutkimuksissa sekä IVD-laitteiden ja lääkkeiden yhdistelmä­tutkimukset

24.5.2022

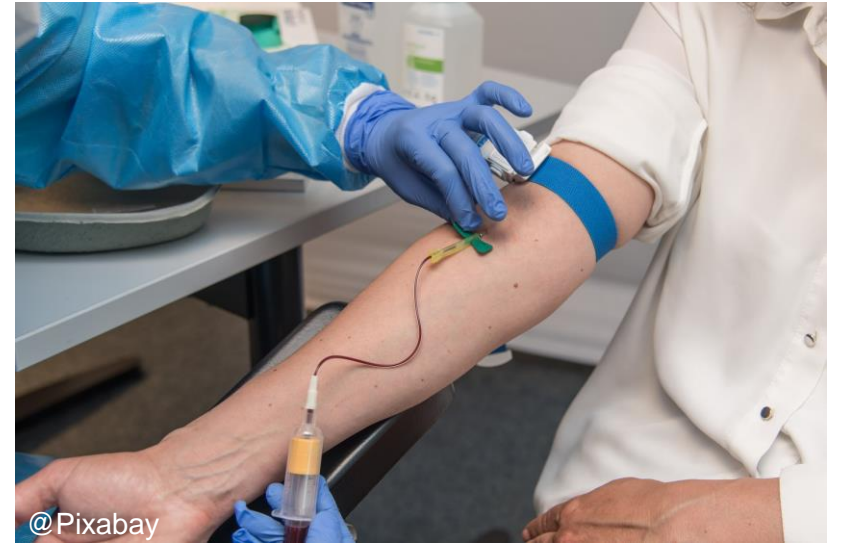
In vitro diagnostinen lääkinällinen laite (IVD-laite)

- Esim. diagnostinen testi, analysaattori, ohjelmisto tai näyteputki, joka on suunniteltu lääketieteellisen diagnostiikan suorittamiseen *ihmiskehosta otetuista näytteistä* kuten verestä, virtsasta tai kudoksista.
- Tarkoitus on auttaa diagnosoimaan ja seuraamaan sairauksia, yleistä terveydentilaa, arvioimaan riskiä sairauksiin tai määrittämään tutkittavalle sopivinta hoitoa.
- Esimerkkejä sovelluksista:
 - Syöpämarkkereiden, veriryhmien tai infektoiden määrittämiseen tarkoitetut laitteistot ja testit
 - Verensokerimittarit testiliuskoineen
 - Näytteiden keräämiseen ja säilyttämiseen tarkoitetut putket
 - Ohjelmistot kudoksenäytteiden kuvien analysointiin tai mikro-organismien tunnistamiseen
 - Lääkehoidon ja diagnostiikan yhdistävät testit (Companion diagnostics, CDx) , joilla voidaan tunnistaa ne potilaat, jotka voivat hyötyä nimetystä lääkkeestä tai joilla ko. lääkkeellä annetun hoidon seurauksena on lisääntynyt vakavan haitallisen reaktion riski
- Huom. Yleisesti kaikkeen laboratoriokäyttöön tarkoitetut välineet tai aineet, kuten pipetit, muoviputket, lämpökaapit tai yleiseen puhdistukseen tarkoitettu etanoli eivät ole IVD-laitteita.

IVD-laitteet lääketutkimuksissa

MDCG 2022-10

Q&A on the interface between
Regulation (EU) 536/2014 on clinical trials
for medicinal products for human use (CTR)
and Regulation (EU) 2017/746 on *in vitro*
diagnostic medical devices (IVDR)



@Pixabay



@Pixabay



@gettyimages HUSmuokatut



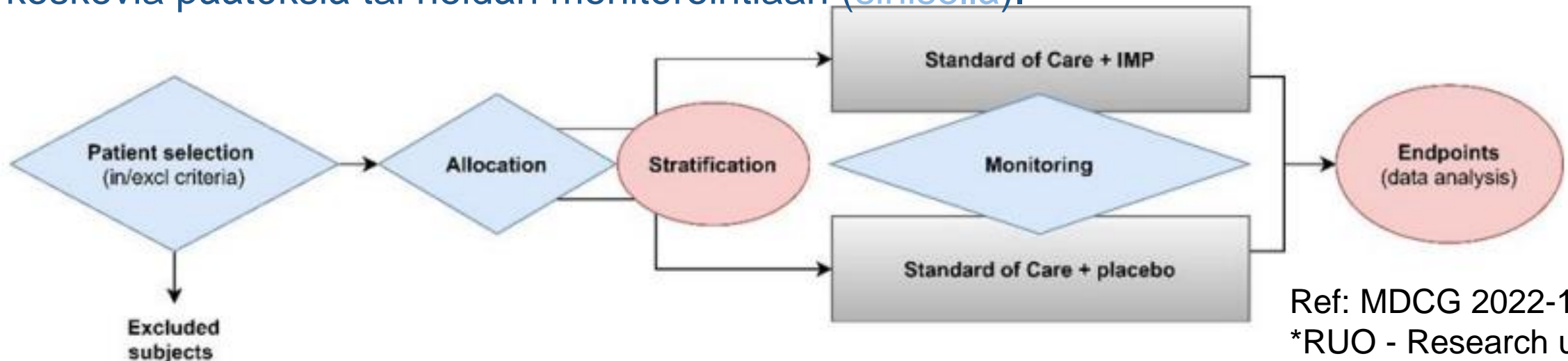
@Pixabay

Ovatko kaikki kliinisissä lääketutkimuksissa käytetyt laitteet tai testit IVD-lainsäädännön alaisia?

Vastaus: Ei, kaikki laitteet, testit tai mittausmenetelmät eivät ole *in vitro* diagnostiikkaa (IVD) koskevan lainsäädännön alaisia. Ne, jotka täyttävät IVD:n määritelmän kuitenkin ovat.

Tällaisia voivat olla paitsi laitevalmistajan sellaisiksi suunnittelemat, mutta myös esim. muut testit (esim. RUO* tai tutkimusspesifimenetelmä), jos sponsori antaa tutkimuksessa niille lääketieteellisen käyttötarkoituksen.

Lääketieteellinen käyttötarkoitus tutkimuksessa, esim. kun testin tulokset ohjaavat tutkittavia koskevia päätöksiä tai heidän monitorointiaan (sinisellä).

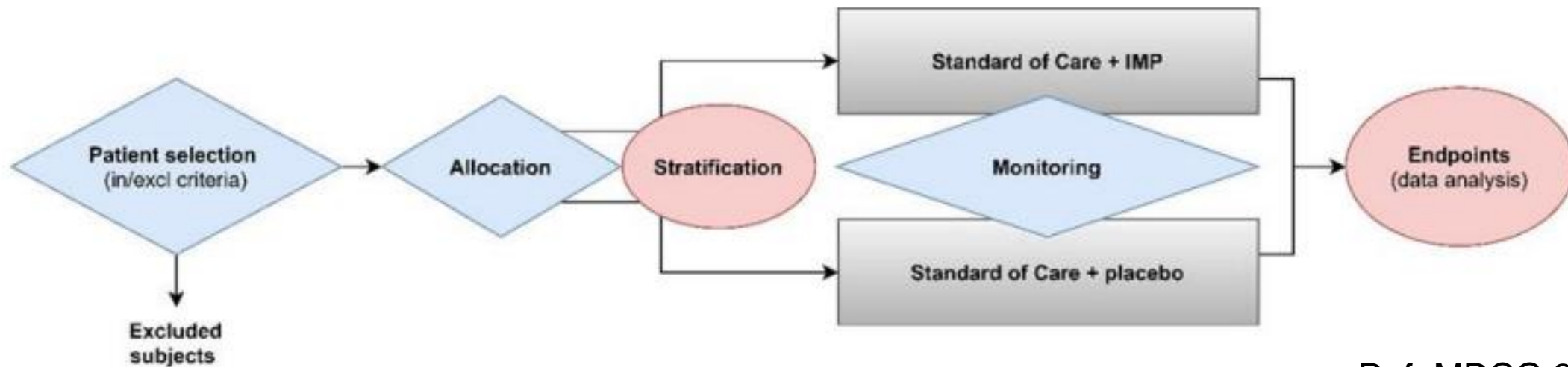


Ref: MDCG 2022-10

*RUO - Research use only

Mittausmenetelmät, joilla ei ole lääketieteellistä käyttötarkoitusta alkup. valmistajan eikä sponsorin määrittämänä (esim. lääketutkimuksessa)

- Sponsorin vastuu siitä, että mittausmenetelmät ja –tulokset ovat, validoimalla todettu luotettaviksi, tarkkoja ja toistettavia sekä käyttötarkoitukseensa soveltuvia (esim. pinkit).



Ref: MDCG 2022-10

Tarvitsevatko kaikki lääketutkimuksissa käytetyt IVD-laitteet, joilla on tutkimuksessa lääkinnällinen käyttötarkoitus, CE-merkinnän?

- **Vastaus:** Eivät kaikki. Niiden on kuitenkin oltava yhteensopivia in vitro diagnostisia lääkinnällisiä laitteita koskevan lainsäädännön kanssa.
- Vaihtoehdot:
 - 1) CE-merkitty, käytetään tutkimuksessa valmistajan määrittämään käyttötarkoitukseen (CE-merkintä, Declaration of Conformity)
 - 2) Terveystieteiden yksikön oman laitevalmistuksen tekemä, käytetään tutkimuksessa valmistajan määrittämään käyttötarkoitukseen kyseisen TH-yksikön toimesta (TH:n oma vakuutus vaatimusten täyttymisestä)
 - 3) IVD:lle tehdään samanaikaisesti suorituskykytutkimusta (mm. oma tutkimussuunnitelma ja -lainsäädäntö)

Ref: MDCG 2022-10

Voiko TH-yksikön keskuslaboratorio (core lab) EU:ssa vastaanottaa ja analysoida näytteitä kliinisistä tutkimuspaikoista?

Vastaus: Kyllä. Jos menetelmä, sen valmistus ja valmistaja täyttävät IVD-lainsäädännön vaatimukset koskien terveydenhuollon omaa laitevalmistusta (2017/746 artikla 5 (5)*). Näytteet voivat kulkea ja ne voidaan analysoida eri paikassa kuin ne otetaan. Laitetta/metelmää ei voi siirtää TH:n ulkopuolelle.

Huom. Terveydenhuollon omaa laitevalmistusta koskevia poikkeuksia* ei voi soveltaa EU:n ulkopuolella oleviin terveydenhuollon yksiköihin tai keskuslaboratorioihin. Menetelmien täytettävä IVD-asetuksen vaatimukset, mikäli käytetään eurooppalaisten diagnosointiin. Eli myös tutkimuksessa käytetyn EU:n ulkopuolisen keskuslaboratorion menetelmän tulee täyttää EU-asetuksen vaatimukset ilman poikkeuksia.

Ref: MDCG 2022-10

Mikä on yhdistelmä tutkimus

- Tässä kontekstissa yhdistetyllä tutkimuksella tarkoitetaan lääkkeen (CTR:n mukainen kliininen lääketutkimus) ja IVD-laitteen samanaikaista tutkimista (suorituskykytutkimus).
- Yhdistettyyn tutkimukseen sovelletaan lähtökohtaisesti sekä kliinisiä tutkimuksia koskevan lainsäädännön (CTR) että IVD-lainsäädännön (IVDR) vaatimuksia
- Molemmilla tutkimuksilla on omat tavoitteensa ja hyväksyntäkriteerinsä, vaikka tutkittavat olisivat yhteisiä. Eli pelkkä IVD-laitteen käyttö lääketutkimuksessa ei tee tutkimuksesta laitetutkimusta tai laitteesta tutkittavaa laitetta.
- Viranomaisarviot tutkimuksesta tapahtuvat eri säädöksiä vasten ja osin eri perspektiivistä

Esimerkkejä yhdistelmä tutkimuksesta, Companion diagnostics

Ehdokaslääkkeen ABC tutkimuksessa käytetään biomarkkeria x mittaavaa uutta IVD-menetelmää ”CDx” tutkittavien sisäänottokriteerin varmistamiseksi.

Ehdokaslaite CDx:n antaman mittaustuloksen perusteella tunnistetaan sellaiset potilaat, joita voidaan hoitaa lääkevalmistajakumppanin ehdokaslääkkeellä, ABC.

Samassa tutkimuksessa IVD-laitevalmistaja todentaa CDx:n kliinisen suorituskyvyn laitteen oikeissa käyttöolosuhteissa, käyttäjillä ja suunnitellulla potilaspopulaatiolla.

- The VENTANA PD-L 1 (SP263) Assay helps determine which patients with non-small cell lung cancer may benefit from treatment with Tecentriq immunotherapy based on the results of the Phase III IMpower010 study.¹

2. Intended Use

The LeukoStrat CDx *FLT3* Mutation Assay is a PCR-based *in vitro* diagnostic test designed to detect internal tandem duplications (ITD) and tyrosine kinase domain (TKD) mutations D835 and I836 in the *FLT3* gene in genomic DNA extracted from mononuclear cells obtained from peripheral blood or bone marrow aspirates of patients diagnosed with acute myelogenous leukemia (AML).

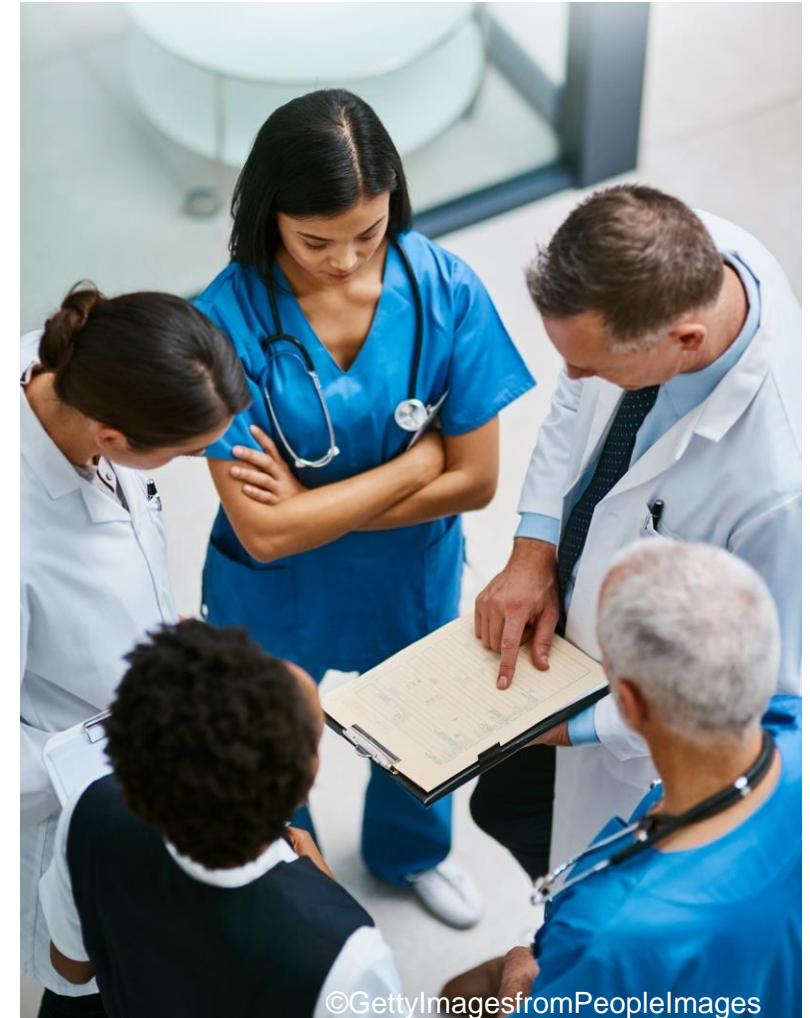
In regions where midostaurin is available, the LeukoStrat CDx *FLT3* Mutation Assay is used as an aid in the assessment of patients with AML for whom RYDAPT[®] (midostaurin) treatment is being considered.

In regions where gilteritinib fumarate is available, the LeukoStrat CDx *FLT3* Mutation Assay is used as an aid in the assessment of patients with AML for whom XOSPATA[®] (gilteritinib fumarate) treatment is being considered.

NICE currently recommends clopidogrel can be used as an option for treating people at risk of a secondary stroke but this treatment is not suitable for those with certain variations in a gene called CYP2C19 because they cannot convert the drug to the active form.

IVD-laitteen suorituskykytutkimus - määritelmä

- **'Laitteen suorituskyvyllä'** tarkoitetaan laitteen kykyä täyttää käyttötarkoituksensa. Se koostuu laitteen analyttisestä suorituskyvystä ja **tarvittaessa** kliinisestä suorituskyvystä, joiden avulla tuo käyttötarkoitus toteutuu
- **'Suorituskykyä koskevalla tutkimuksella'** tarkoitetaan tutkimusta, joka suoritetaan laitteen **analyttisen** tai **kliinisen** suorituskyvyn toteamiseksi tai vahvistamiseksi
 - (huom! Ei mainintaa proof-of concept/feasibility tms. tutkimuksista)
- Huom! Vaikka tutkimus ei olisi IVD -asetuksen tarkoittama suorituskykytutkimus, voi siihen päteä esimerkiksi kansallinen laki lääketieteellisestä tutkimuksesta (488/1999 "tutkimuslaki")



IVD-laitteen suorituskykytutkimuksiin liittyvät hakemukset ja ilmoitukset

| IVD-laitteen kliininen tai analyttinen suorituskykytutkimus | Hakemus/ilmoitus laiteviranomaiselle | Eettisen toimikunnan lausunto |
|---|---|--|
| Interventionaalinen tutkimus, kirurgisesti invasiivinen tai invasiivinen toimenpide (esim. näytteenotto) tutkimusta varten, Suorituskykytutkimus, joihin liittyy lääkehoidon ja diagnostiikan yhdistäminen | Hakemus | Kyllä |
| Diagnostiikan ja lääkehoidon yhdistävä tutkimus, mutta ylijäämänäytteillä | Ilmoitus | Ei, mutta mahdollinen näytteiden luvitus |
| Tutkimuksessa CE-merkittyä laitetta arvioidaan käyttötarkoituksen puitteissa, mutta tutkittavalle ylimääräisiä invasiivisiä tai raskaita toimenpiteitä | Ilmoitus | Kyllä |
| Tutkitaan CE-merkittyä laitetta käyttötarkoituksen ulkopuolelle jäävien ominaisuuksien tutkiminen | Hakemus tarvittaessa (kts. ehdot rivi 1) | Kyllä |
| Koskemattomuuteen puuttuva suorituskykytutkimus 719/2021, ei-invasiivinen näyte, esim. hiki tai virtsa suorituskykytutkimusta varten | - | Kyllä |

Yhteenveto esityksestä

- Lääketutkimuksissa käytettyjen IVD-lääkinnällisten laitteiden tulee täyttää niitä koskevat vaatimukset
- Myös terveydenhuollon/keskuslaboratorioiden laitteiden/menetelmien on täytettävä IVD-lainsäädännön vaatimukset, EU:ssa ja sen ulkopuolella, jos tutkittavat eurooppalaisia
- Yhdistelmä­tutkimuksissa tutkitaan sekä lääketta että laitetta, molempia kuitenkin omia tavoitteita ja kriteereitä vasten
- IVD-laitteen suorituskykytutkimuksella tarkoitetaan tutkimusta, joka suoritetaan laitteen **analyttisen** tai **kliinisen** suorituskyvyn toteamiseksi tai vahvistamiseksi, ei mitä tahansa tutkimista tai tutkimusta
- Vain tietyille suorituskykytutkimukselle on sekä asetuksessa että kansallisessa lainsäädännössä lisävaatimuksia viranomaisluvituksen suhteen
- Suurin osa IVD-laitteiden suorituskykytutkimuksista edellyttää kuitenkin eettisen toimikunnan lausunnon

Kiitos!

Yhteystietoja kysymyksille:

Viranomaiskyselyt ja yleiset tiedustelut: laiteinfo@fimea.fi (medicaldevice@fimea.fi)
Kliiniset laitetutkimukset ja suorituskyvynarvioinnit: laitetutkimus@fimea.fi (cie@fimea.fi)