

Till Socialminister Lena Hallengren 210602 angående European In Vitro Diagnostic Regulation (IVDR) EU/2017/746.

EU-förordningen, EU/2017/746, om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik innebär stora förändringar för svenska kliniska laboratorier och för de företag som producerar medicintekniska produkter. Den kan om den införs i sin nuvarande form, äventyra användningen av en mycket stor rad vanligt förekommande rutinanalyser inom alla våra specialiteter och även vår förmåga att utforma nödvändiga analyser för precisionsmedicin och för diagnostik av sällsynta diagnoser.

Förordningen kommer att förhindra snabba omställningar av instrumentering och resurser då särskilda behov föreligger, som till exempel under Covid-19 pandemin. Implementeringen av förordningen kommer även att medföra kraftigt ökade analyskostnader för hälso- och sjukvården. Förordningen ska vara fullt införd i svensk lagstiftning i maj 2022.

Vi yrkar med denna skrivelse för en framskjutning av införande datum till tidigast maj 2024, samt att man arbetar för att artikel 5, §5 punkt (d) –(i) utgår, se nedan samt bifogat "European Society of Human Genetics, ESHG policy statement" (Bilaga 1).

De viktigaste punkterna i förordningen som vi noterar är:

1. Att de diagnostiska laborietester som används inom hälso- och sjukvården ska uppfylla nya krav enligt EU/2017/746 och vara granskade och godkända av en så kallad "Notified Body" (NB, i Sverige Läkemedelverket), i.e. CE-godkända.
2. Att kraven på CE-godkännande är betydligt högre ställda än tidigare. Nu krävs att tillverkaren visar prestanda och funktion i klinisk praxis (kapitel VI).
3. Att diagnostiska laboratorier måste använda CE-godkända tester om sådana finns tillgängliga på marknaden.
4. Att när tester/metoder används som inte är CE-godkända eller när tester behöver anpassas, så ska denna användning av en modifierad/annan produkt dokumenteras. Processen kan ske genom:
 - a. Att tillverka den diagnostiska produkten i enlighet med de krav som ställs på en "tillverkare", se artikel 10 i den nya förordningen. Detta krävs om produkten ska kunna säljas till andra kliniska laboratorier.
 - b. Att tillverka den diagnostiska produkten enligt så kallad "egentillverkning". Detta är tillämpligt om produkten enbart kommer användas inom den egna organisationen (regleras av organisationsnummer, se kapitel II, artikel 5, punkt 5).

Under de senaste åren så har svenska kliniska laboratorier arbetat med och utrett den nya förordningens betydelse för svensk sjukvård. Den nya förordningen har konstaterats vara mycket omfattande och kommer få långtgående konsekvenser för kliniska laboratorier. De allra flesta tester som idag används inom klinisk diagnostik är inte godkända eller ens aktuella för godkännande enligt EU/2017/746. På europeisk nivå så beräknas det per maj 2021 finnas ca 19 000 tester som är märkta enligt den nuvarande CE-märkningen (siffror framtagna av European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, EFLM). Av dessa har endast 7 (!) hittills erhållit godkännande enligt EU/2017/746.

IVDR i sin nuvarande tappning kommer att vara ett hinder för verksamheten på ackrediterade laboratorier och påverkar många olika sällanalyser inom alla laboratoriespecialiteter, cancerdiagnostik, skräddarsydd precisionsmedicin, genetisk diagnostik av de cirka 7000

förekommande sällsynta diagnoserna (mycket små patientgrupper) och för komplexa analyser där hela arvsmassan analyseras (helgenomsekvensering, WGS).

Den pågående pandemin påverkar möjligheterna för de kliniska laboratorierna att prioritera arbetet med EU/2017/746, sannolikt gäller detta även de diagnostiska företagen och NB. Det är uppenbart att om EU/2017/746 hade varit infört när pandemin drabbade Europa i början av 2020 så hade möjligheten för laboratorierna att snabbt etablera så kallade in-house tester för SARS-CoV-2 varit betydligt begränsade, liksom möjligheten att anpassa provtagningsmaterial under den efterföljande bristen på transportmaterial för prover tagna för analys av SARS-CoV-2 och andra mikrobiologiska agens. Alla laboratorier har under pandemin varit tvungna att gå utanför gängse rutiner, om detta hade förhindrats av regelverket, så skulle ovan nämnda omställning inte ha varit genomförbar.

Om skrivelsen av förordningen inte redigeras och slutdatumet för implementeringen av EU/2017/746 kvarstår, så ser vi följande scenario för maj 2022:

1. Att den absoluta majoriteten av de nuvarande diagnostiska testerna och de tester som de kliniska laboratorierna använder inte kommer att uppfylla kraven enligt EU/2017/746.
2. Att majoriteten av de diagnostiska metoder som idag utgör en central del av svensk hälso- och sjukvård inte levereras av producenterna, då de inte ansökt om/erhållit godkännande enligt EU/2017/746
3. Att majoriteten av de diagnostiska metoder som idag är centrala för svensk hälso- och sjukvård fortsatt kommer behöva användas, men då i strid mot EU/2017/746.

Vi uppmanar nu därför dig som socialminister att i samband med kommande möten med EU:s hälsoministrar (Nu närmast EPSCO mötet 13-14 juni) begära följande:

1. Att EU-kommissionen tillsammans med medlemsländerna beslutar att skjuta upp slutdatumet för införandet av EU/2017/746 till tidigast maj 2024.
2. Att EU-kommissionen tillsammans med medlemsländerna och relevanta europeiska specialistföreningar ser över den nuvarande förordningen EU/2017/746, att man arbetar för att artikel 5, §5 punkt (d) –(i) utgår då denna del av förordningen är den del som påverkar möjligheten till dynamik inom utveckling och användandet av lokalt kvalitetssäkrade tester mest.

Vi uppmanar också dig som socialminister att kalla till en hearing EU/2017/746 och dess konsekvenser med representanter från Socialdepartementet, eventuellt Finansdepartementet, våra laboratoriemedicinska föreningar, SKR, Svenska Läkaresällskapet, Swedish Medtech, Läkemedelsverket och Socialstyrelsen med Inspektionen för Vård och Omsorg.

För samtliga nedanstående Specialistföreningar



Martin Sundqvist, ordförande Föreningen för Klinisk Mikrobiologi

martin.sundqvist@regionorebrolan.se

Cecilia Soussi Zander, ordförande Svensk Förening för Medicinsk Genetik och Genomik
cecilia.soussizander@igp.uu.se

Christina Kåbjörn Gustafsson, Ordförande Föreningen för Klinisk Cytologi
christina.kabjorgustafsson@gmail.com

Cristian Ortiz-Villalón ordförande, Svensk Förening för Patologi
cristian.ortiz-villalon@ki.se

Ivar Tjernberg, ordförande Svensk Förening för Klinisk Kemi
ivar.tjernberg@regionkalmar.se

Torsten Eich, ordförande, Svensk förening för Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin.
torsten.eich@igp.uu.se



EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS

www.eshg.org
**European Society
of Human Genetics**

Administrative Office:
ESHG c/o Vienna Medical Academy
Alser Strasse 4
1090 Vienna Austria

Phone: +43 1 405 13 83 20
Fax: +43 1 405 13 83 23
Email: office@eshg.org
membership@eshg.org

ESHG POLICY STATEMENT

Regulation EU 2017/746 (the IVD Regulation) is a threat to both precision medicine and crisis management if the Article 5-§5 conditions (d)-(i) are not removed

Conclusion

ESHG strongly recommends that Article 5-§5 conditions (d) to (i) for in-house exemptions are removed from the IVD Regulation, while conditions (a) to (c) are kept. Failure to do so will increase health care costs and jeopardize our ability to design precise “personalized” laboratory tests (necessary for precision medicine) and to adapt to shifting test needs (like repurposing instruments for covid-19 testing).

Background

Regulation EU 2017/746 on *in vitro* diagnostic medical devices (the IVD Regulation) will be European law from May 26th, 2022. The intentions of the legislators have been appropriate: to secure quality of all kinds of medical diagnostic tests, and to make sure such tests are performed within the frame of the health care system. An apparently convenient means to obtain this is to demand industry standard CE marking of tests and instruments.

In-house exemption to CE marking

Since CE marking is too cumbersome and expensive for the low-volume specialized tests designed in many diagnostic laboratories, also as part of precision medicine, an in-house exemption to the requirement for CE marking has been made (article 5-§5). Such in-house tests are very common in medical genetics. However, this in-house exemption can only be invoked if several conditions are fulfilled (numbered a-i). One condition is that the laboratory must be accredited according to EN ISO 15189 or a similar nationally approved system. This condition makes much sense since such accreditation automatically implies quality management and risk evaluation (other requirements). More problematic, however, is condition (d): “*the health institution justifies in its documentation that the target patient group’s specific needs cannot be met [...] by an equivalent device available on the market*”. In other words: If a CE marked commercial test exists that gives similar test results, that test must be used – and cost is not an issue.

Precision medicine out of control

So far commercial CE marked tests for rare conditions are exceptional, likely because the “market” is too small, i.e. not worth the investment. This may change when next generation (whole-exome or whole-


genome) sequencing (NGS) is established as the basis for all kind of rare disease diagnostics; companies that now label their sequencing instruments "*for research use only*" may suddenly introduce a CE marked diagnostic "NGS-package" using the same instruments that will return a standardized set of sequencing data for local interpretation, like they have done for NIPT (non-invasive prenatal testing). This will turn in-house laboratory skills into an unaffordable luxury.

Furthermore, it will be too expensive to develop test reagents (like unique FISH probes) since the documentation requirements for non-commercial reagents in the IVD- Regulation goes beyond ISO 15189. The need for control measures that goes beyond EN ISO 15189 has not been documented as necessary for securing good laboratory quality. Practice in line with the well-established ISO-standard is in our view a sufficient quality control. We are, however, unsure if it is wise to allow national exemptions to this standard, like Article 5-§5 now allows. If Article 5-§5 stays as it is, commercial interests will govern precision medicine, and patient interests will suffer because in-house personalized testing will not be possible.

Let us keep the flexibility and creativity alive

Standardization is fine if you want to mass produce a car, but not if you suddenly need to find a creative solution to novel problems in patient diagnostics (as part of precision medicine) or pandemic control (to enhance covid-19 test capacity). The ability to rapidly repurpose testing was crucial to obtain pandemic control in Europe, and here Europe had an advantage over the more rigorous US system. Let us not lose this capacity because a too rigorous IVD Regulation becomes EU law. That would really be a threat to public health.

On behalf of the Executive Board of the European Society of Human Genetics



Gunnar Houge MD PhD
Vice-president