

9^e ÉDITION

JOURNÉES DU GFCO 2023

Biomarqueurs et analyses moléculaires en oncologie

Avec la participation
scientifique du



SESSION FLASH IVDR

Pr Antoinette LEMOINE

Biochimie et Oncogénétique des tumeurs solides

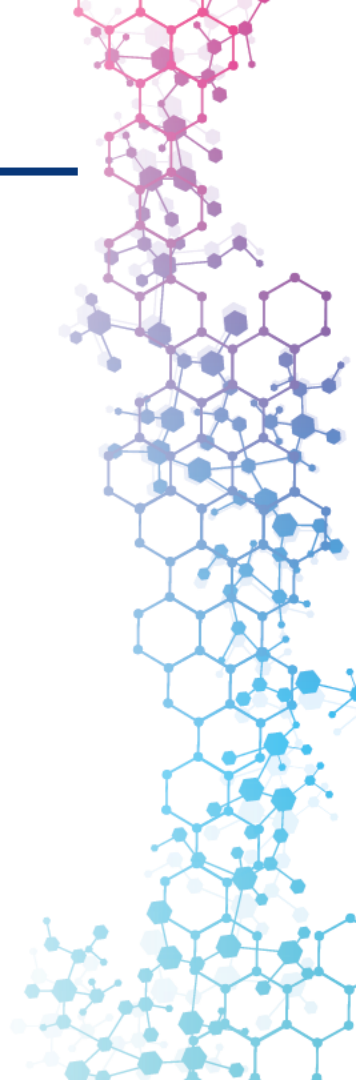
Hôpital Paul Brousse - Villejuif

GHU APHP – Université Paris Saclay



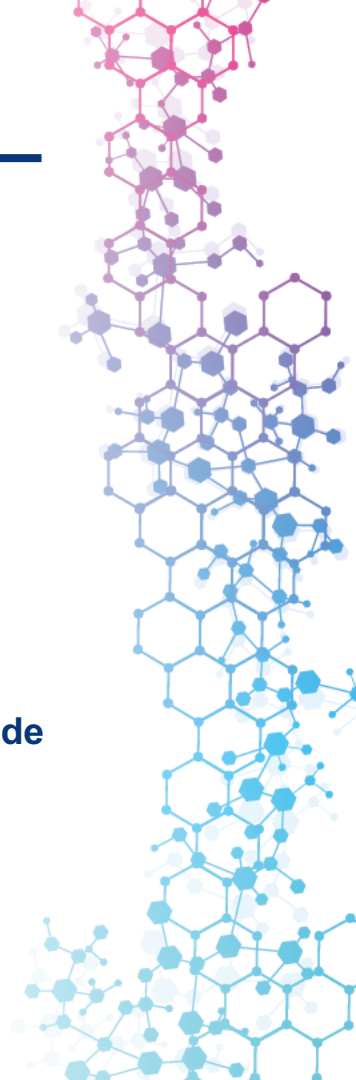
LIENS D'INTÉRÊT

- Astra Zeneca, BMS, Amgen



Le règlement IVDR (EU 746/2017)

- Le 26 Mai 2022, entrée en vigueur du nouveau règlement européen IVDR, **(UE) 2017/746 (EU IVDR [In Vitro Diagnostic Medical Device Règlement])** en remplacement de la Directive 98/79/CE (*CE-IVD basée sur une simple autocertification par pays, 10% des DIV*)
 - Garantie des exigences élevées de **qualité, sécurité** et de **performances** des DMDIV, **basées sur le risque pour le patient ; CLASSE C ; tests compagnons à visée thérapeutique/Cancer**
 - Cadre réglementaire / marquage CE de DMDIV – marché unique en Europe
- Texte de Loi et Annexes (157 pages, 2017), des documents d'interprétation (Medical Device Coordination Group Document MDCG ; **version 2022, 400 commentaires de sociétés savantes : complexité des interprétations et mise en place**
- **-> Compréhension pour son application dans nos laboratoires**
- **-> CADRE RÉGLEMENTAIRE / Exigences / Incertitudes ET FLOU**



IVDR : impacts pour les fournisseurs & LBM & diagnostics

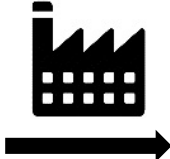
- IVDD régulaient les DIV commerciaux (CE-IVDs)
- IVDR régule CE-IVDs & LDTs/IH



1998 – 2022
autovetification



Date d'application: May 26th, 2022
Période de transition (->2028)



CE-IVDs / fournisseurs
Organismes notifiés

In House tests (ou LDT)
(établissements de santé)

-> possibilité de fabriquer, transformer et utiliser,
selon **l'article 5.5 du règlement**

A termes, on utilisera (tous) des DM CE IVDR en accord avec la notice d'utilisation du fabricant

En cas de modification majeure de la notice d'utilisation, ou de besoin non couvert -> in House tests

Risques -> **Condamnation pour usage frauduleux !**

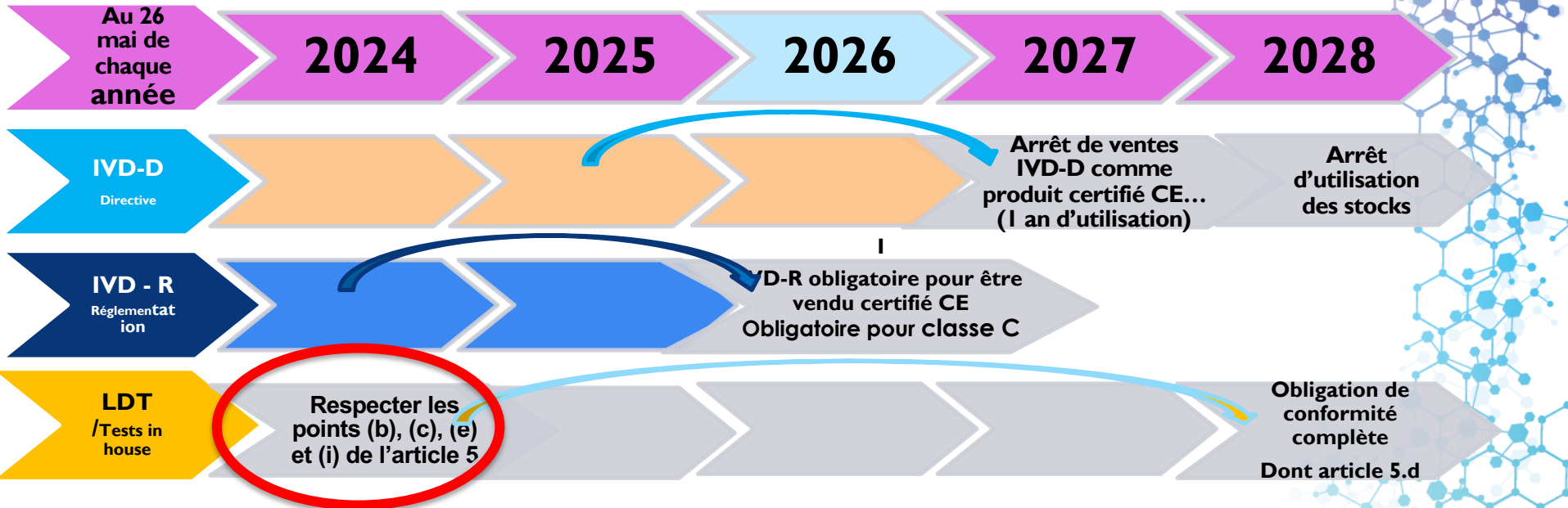
Frein à l'innovation – recherche ?



Périodes transitoires d'application : report de certaines obligations

Réactifs déjà marqués CE-IVD sont entrés sur le marché le **26 mai 2022**, à condition que ceux-ci ne fassent pas l'objet de changements significatifs pendant la période de transition

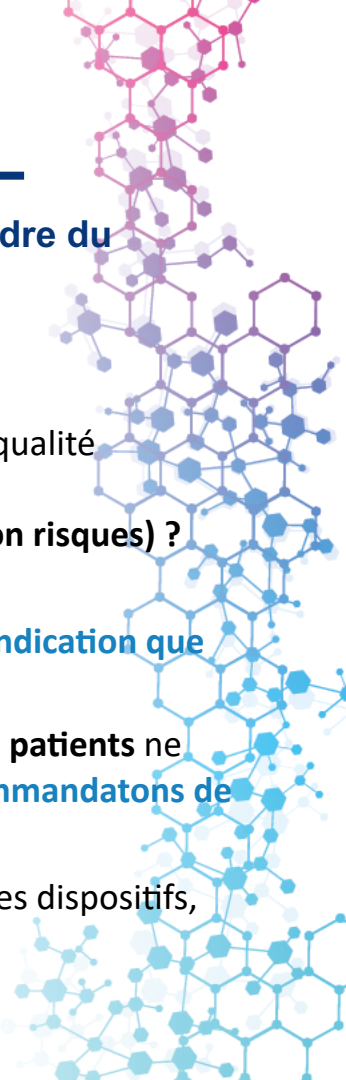
Réactifs RUO -> IVD-R en mai 2026 (évaluations pour marquage CE)



Exigences spécifiques de l'article 5.5

26 Mai 2024 – mais on se détend !

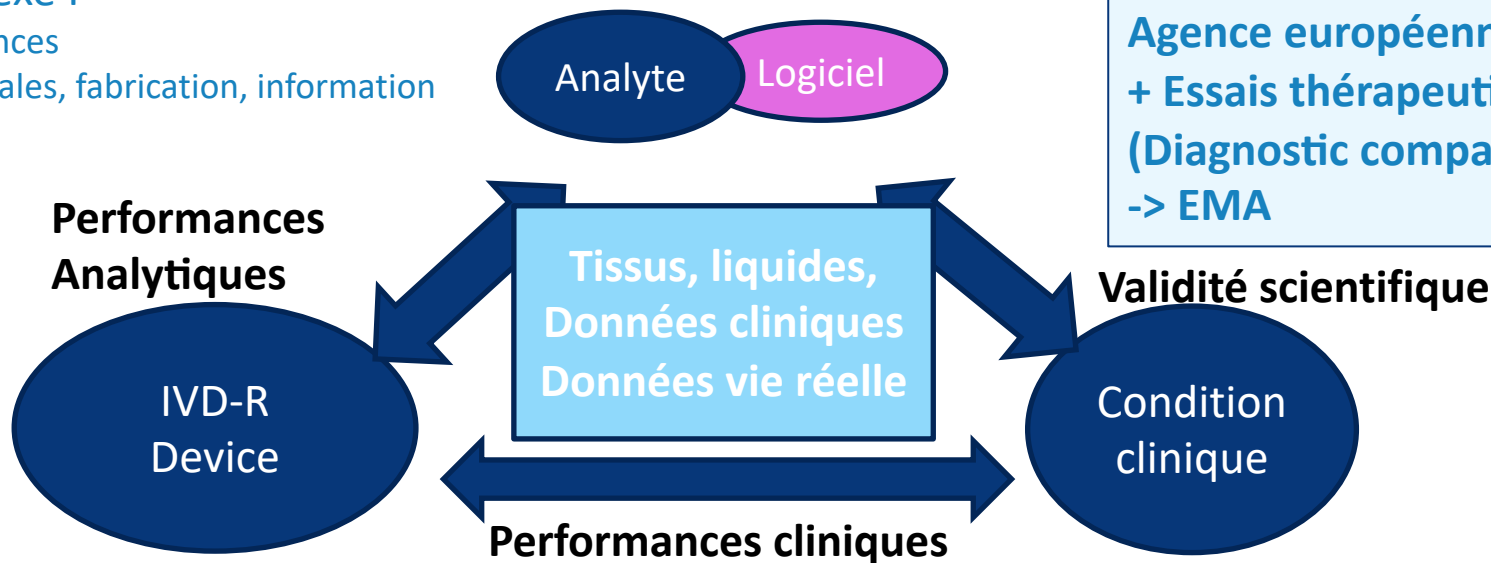
- Un ES (entité juridique /soin) peut fabriquer, transformer, utiliser un DM IH dans le cadre du respect de la réglementation décrite dans l'Annexe I et l'article 5.5.
 - a) ne transfère pas vers une autre entité juridique ne commercialise pas **mais partage, sous-traite entre 2 LBM ; peut recevoir des échantillons d'un autre établissement**
 - b) effectue la fabrication et l'utilisation des dispositifs dans le cadre de systèmes de gestion de la qualité appropriés ;
à partir RUO -> IVDD ; encadrement presque complet par la norme ISO 15189 ; ISO 22367 (gestion risques) ?
 - c) respecte la norme EN ISO 15189
Vigilance pour le laboratoire de pathologie ; RHIN > B ; utilisation des anticorps pour une autre indication que celle de la notice fournisseur (PDL1...)
 - d) (**Mai 2028**) fournit une documentation justifiant que les besoins **spécifiques du groupe cible de patients** ne peuvent pas être satisfaits, y compris par un dispositif équivalent disponible sur le marché : **Recommandations de groupes d'experts ?**
 - e) fournit, sur demande, à son autorité compétente des informations concernant l'utilisation de ces dispositifs, qui comportent une justification de leur fabrication, de leur modification et de leur utilisation;
 - f) établit une déclaration, qu'il rend publique garantissant l'activité et la sécurité
Réflexion en cours pour un régime de déclaration aux ARS + ANSM, uniquement



DM-IVDR, les sous-processus à respecter par un fournisseur Ne couvriront pas l'ensemble des besoins / population cible

Annexe I

Exigences
générales, fabrication, information



Notice d'utilisation

Population cible

Accès difficile aux données de la population cible, sensibilité adaptés à différentes populations, coût/choix de développement, manque de souplesse à l'évolution, délais, ...
Un seul fournisseur ne couvre pas l'ensemble d'une stratégie diagnostique.....

IH test / LDT, les sous-processus à respecter par un fournisseur Comme avant ? Centres experts-LBMR ?

Annexe I

Exigences
générales, fabrication, information

Article 5.5
Déclaration
ANSM & ARS
France

Performances
Analytiques

IVD ou IH
Device

Analyte

Logiciel

Tissus, liquides,
Données cliniques
Données vie réelle

Validité scientifique

Condition
clinique

Performances cliniques

Population cible/dans nos ES

**DVM, EEQ
Documentation**

Accès aux données de la population cible, sensibilités adaptées, Stratégie diagnostique nécessitant de multiples réactifs et équipements / résultat, souplesse à l'évolution = justification qu'il n'existe pas l'équivalent sur le marché, ... Innovation/recherche

Contrat unique avec grille de surcoût pour essais des performances de tests ou équipements / fournisseurs

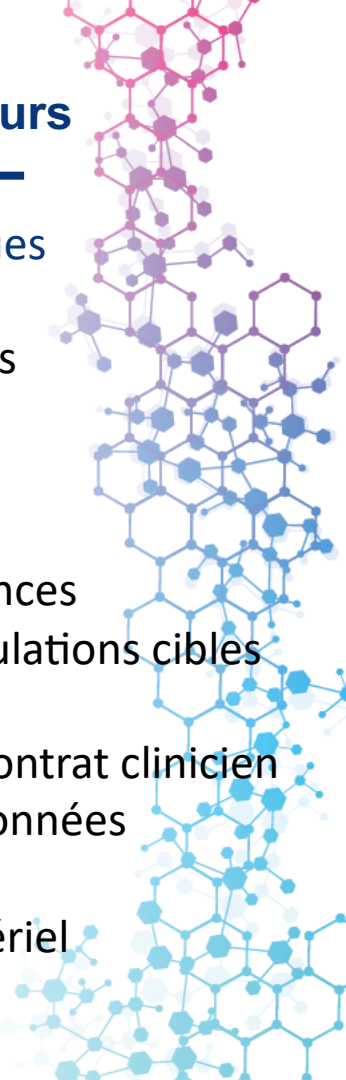
Appartenance
CHU de Grenoble
CHU de Grenoble
CHU de Saint Etienne
CHU de Nantes
CHU de Saint Etienne
CHU La Réunion
CHU de Montpellier
CHU de Grenoble
CHRU de Strasbourg SIDIV
CHU de Saint Etienne
CHRU de Strasbourg
CHU de Tours
AP-HP - Hôpital Paul Brousse HCL
BioMérieux - SIDIV
CHU de Grenoble
CHU de Toulouse
HCL
CHU de Grenoble
CHU de Grenoble
CHU de Grenoble
CHU d'Amiens

Similaire au contrat unique des essais cliniques
Avec grille pour actes de biologie
Aspects juridiques, réglementaires, financiers

Finie, en cours de validation avant diffusion

Vigilance de chacun pour que les performances
sur les données génétiques et CRB des populations cibles
ne se fassent pas à nos dépens.

Y compris les fichiers fastQ des runs NGS /contrat clinicien
Vigilance à partager avec des sociétés les données
cliniques associées aux données génétiques
Vigilance sur des prêts temporaires de matériel



Les Logiciels, les scores bio-informatiques et l'IVDR

Un « logiciel », ensemble d'instructions qui traite des données d'entrée et crée des données de sortie

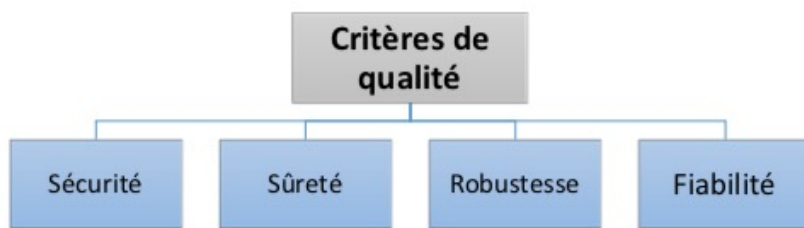
Logiciels destinés à être utilisés, seuls ou en combinaison, **à des fins médicales**

-> **classe selon le risque** de mort ou de blessure grave

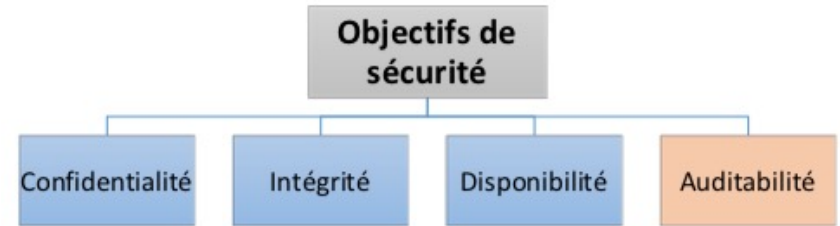
Marquage CE pour être commercialisé sur le marché européen

Preuves de la performance clinique

Preuves de sécurité informatique



: Critères de qualité appliqués à la cybersécurité

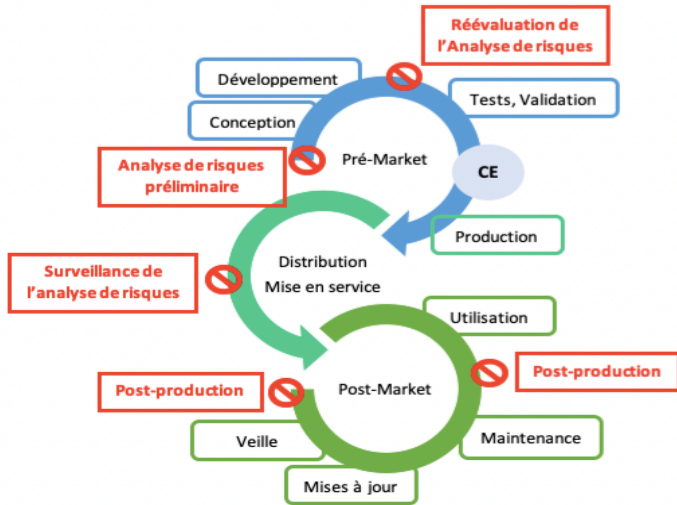


: Objectifs de sécurité appliqués à la cybersécurité

- Utilisateur (ES) : (bio-informatique appliquée au NGS ; population cible)
(PHASE ANALYTIQUE / ,SMQ → CIQ, EEQ, sous-traitance (dans un LBM))
- Article 5.5 (signature académique) ?



Multiplication inéluctable :



Analyse de risque au cours du cycle de vie Dont les performances cliniques

Source de données	Exemples
Littérature scientifique pertinente évaluée par des pairs	<ul style="list-style-type: none">- Données existantes d'études menées avec le dispositif en question ou un dispositif équivalent
Investigations cliniques / Études de performance clinique	<ul style="list-style-type: none">- Études prospectives ou rétrospectives- Données existantes du fabricant- Données provenant de dispositifs équivalents- Données provenant de bases de données/registres/bases de données de référence- Données provenant de l'extérieur de l'UE avec justification de l'applicabilité
Expérience publiée acquise par les tests de diagnostic de routine	<ul style="list-style-type: none">- Données sur les performances dans le monde réel- Données obtenues après post-market performance follow-up (PMPF)

Tableau 8 : Les différentes sources possibles pour la validation des preuves cliniques et exemples associés

Evaluation clinique nationale et graduée de ces logiciels (fonctionnalités diagnostiques / thérapeutiques)
Rapport bénéfique/risque, efficacité dans les conditions d'utilisation
Recommandations (missions de la HAS ?) ; Cotation /Remboursement



MERCI DE VOTRE ATTENTION

