

Souvislosti IVDR a normy EN ISO 15189

M. Lochmanová

ÚVOD

Problematika naplnění požadavků Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/746 o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro (známá jako IVDR) v posledním roce rezonuje zdravotnickými laboratořemi i odbornou veřejností. Také v informačním bulletinu FONS bylo tomuto tématu věnováno několik velmi zajímavých a podnětných článků. Přestože toto nařízení bylo vydáno už v roce 2017 a na všelikých odborných fórech se o něm opakovaně fundovaně diskutuje, lze se velmi často setkat s naprostým nepochopením podstaty problému a kolujícími mylnými informacemi. Příkladem je zpráva z poslední doby o dalším odkladu účinnosti IVDR do roku 2030. Mezi další omyly spadá záměna termínu in-house zdravotnický prostředek a in-house vyvinutá metoda (test či vyšetření). Protože zdravotnické laboratoře pochopitelně nejvíce zajímá právě otázka in-house prostředků a v článku 5 IVDR se hovoří o shodě s normou EN ISO 15189, pojďme se věnovat podrobněji těmto souvislostem.

SOUHRN ZÁKLADNÍCH FAKTŮ

Deklarovaným cílem IVDR je zajištění bezpečnosti pacientů, vysokých standardů kvality a bezpečnosti IVD prostředků. IVDR dále předpokládá, že standardně budou zdravotnické laboratoře používat komerční zdravotnické prostředky s označením CE, tedy splňující veškeré požadavky pro uvedení na trh EU. Článek 5 IVDR ovšem připouští, že mohou být IVD prostředky vyráběny a používány přímo ve zdravotnických zařízeních, pokud není na trhu k dispozici CE prostředek s odpovídající úrovní účinnosti / funkční způsobilosti pro pokrytí specifických potřeb cílové skupiny pacientů. Kromě příslušných obecných požadavků na bezpečnost a funkční způsobilost uvedených v příloze I tohoto nařízení se na tyto tzv. in-house IVD pak nevztahují ostatní ustanovení IVDR za předpokladu, že zdravotnické zařízení dodrží podmínky stanovené v čl. 5 odst. 5 tohoto nařízení.

Nařízením (EU) 2022/112 byla odložena účinnost některých ustanovení pro in-house IVD. Původní termín 26. května 2022 zůstal platný pro splnění obecných požadavků na bezpečnost a funkční způsobilost (podle přílohy I) a na zákaz převádění in-house IVD na jiný právní subjekt (bod a) čl. 5 odst. 5. Účinnost ostatních požadavků uvedených v bodech a) až i) nastane již 26. května 2024. Jedinou výjimkou je bod d), jehož účinnost byla odložena do roku 2028 a aktuálně je navržen její další odklad do roku 2030. Důvodem je nepřipravenost databáze EUDAMED,

kteřá by měla sloužit jako hlavní zdroj informací pro identifikaci ekvivalentních alternativ označených CE značkou.

Za in-house IVD není považován jen v laboratoři (či zdravotnickém zařízení) přímo vyráběný prostředek. Stane se jím i jakýkoliv CE prostředek, pokud není používán pro účel stanovený výrobcem a podle stanovených pokynů (např. nedodržení podmínek skladování, expirace, jiný druh vyšetřovaného vzorku), je-li používán v kombinaci s IVD prostředky neuvedenými v návodu výrobce nebo je-li CE prostředek jakkoliv upravován. Nelze opomenout, že za výrobek je považován i software a také RUO testy, jsou-li používány za účelem vyšetření pacienta. Z této definice pak plyne mnoho možných scénářů pro laboratoře. Od používání řady in-house IVD v jedné in-house metodě až po jediný in-house prostředek v mnoha metodách. Z pohledu ČSN EN ISO 15189 (ed. 2 / ed. 3) spadá in-house IVD do kap. 5.3 / 6.4 a metoda do kap. 5.5/ 7.3.

SOUVISLOST ČSN EN ISO 15189 A MOŽNOST JEJÍHO VYUŽITÍ PŘI PLNĚNÍ POŽADAVKŮ IVDR

Nejprve zamyšlení nad tím, proč se vlastně požadavek na shodu s EN ISO 15189 dostal do legislativy IVDR. Důvod vyplývá z hlavního cíle IVDR tedy zajištění bezpečnosti pacientů. Výrobou in-house IVD na sebe přebírá zdravotnické zařízení obrovskou odpovědnost. Za prvé je potřeba zajistit, aby in-house IVD byly používány kompetentní laboratoři. Pouze zdravotnické laboratoře se zavedeným systémem managementu v plné šíři požadavků EN ISO 15189 je možné dát důvěru (Accredo). Za druhé je zřejmé, že i pro splnění ostatních požadavků čl. 5 odst. 5 je potřeba hlubších odborných znalostí poznatků z oblasti validací, systému kvality, řízení dokumentace a managementu rizik. K tomu pochopitelně znalost EN ISO 15189 může významně přispět. Dalším důvodem je zcela jistě také to, že EN ISO 15189 je harmonizovanou normou k Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) 765/2008, kterým se stanoví požadavky na akreditaci a dozor nad trhem týkající se uvádění výrobků na trh EU. Samozřejmě je ovšem potřeba zdůraznit, že pouze samotná EN ISO 15189 není pro splnění IVDR dostačující, protože výrobní proces IVD a shoda s příslušnými požadavky přílohy I nespadá do její působnosti.

Nyní již k jednotlivým požadavkům čl. 5 odst. 5 IVDR:

Splnění obecných požadavků na bezpečnost a funkční způsobilost uvedených v příloze I

Koordinační skupina pro zdravotnické prostředky (MDCG), tvořená zástupci všech členských států a zástupcem Evropské komise, vydala nezávazný dokument MDCG 2023-1 Pokyn k výjimce pro zdravotnické zařízení podle čl. 5 odst. 5 nařízení (EU) 2017/45 a nařízení (EU) 2017/746. V něm je blíže objasněna řada pojmů a uvedeny doporučující pokyny, jak aplikovat některá z pravidel pro in-house IVD. Obecné požadavky na bezpečnost a účinnost / funkční způsobilost jsou uvedeny v příloze I IVDR. Podrobně se tímto tématem zabývaly články několika autorů ve FONS 2/2023.

V kapitole I, přílohy I, odst. 3 až 5 IVDR je uveden požadavek na zavedení systému řízení rizik a pravidelnou aktualizaci hodnocení poměru přínosu a rizika. Tato rizika spojená s použitím prostředku se netýkají pouze rizik pro pacienty, nýbrž i rizik pro uživatele a rizik souvisejících s chybami při použití. Harmonizovanou normou k IVDR je ČSN EN ISO 14971:2019 Zdravotnické prostředky-Aplikace managementu rizik na zdravotnické prostředky. Pro zdravotnické laboratoře je velkou výhodou, že z této normy vychází ČSN EN ISO 22367:2023 Zdravotnické laboratoře- Aplikace managementu rizik na zdravotnické laboratoře. Obě normy jsou dány do souladu a jsou dostupné v češtině. Řízení rizik je v laboratořích zavedeno již poměrně dlouho, což by mělo být pro laboratoře benefitem při jejich aplikaci v oblasti IVDR.

a) prostředky nejsou převedeny na jiný právní subjekt

Zřejmě nejjednodušší požadavek. Umožňuje sdílení in-house IVD mezi jednotlivými laboratořemi v rámci stejného zdravotnického zařízení (jedno IČ).

b) k výrobě a používání prostředků dochází v rámci vhodných systémů řízení kvality

Výběr vhodného systému managementu pro používání in-house IVD je zřejmý – jedná se o normu ČSN EN ISO 15189. Minimální aspekty, které by měl zahrnovat systém managementu pro výrobu IVDR jsou uvedeny v čl. 10. odst. 8. IVDR. V případě potřeby lze použít normy ISO týkající se například výroby a řízení rizik, zejména pokud jsou harmonizovány s nařízením IVDR. Harmonizovanou normou k nařízení IVDR je ČSN EN ISO 13485 ed. 2:2016 Zdravotnické prostředky- Systémy managementu kvality- Požadavky pro účely předpisů. Řada požadavků této normy je totožná nebo velmi podobná systémovým požadavkům EN ISO 15189. Specifické požadavky týkající se výroby IVD dávají odpovědi, jak splnit obecné požadavky na funkční způsobilost a bezpečnost. V systému managementu by měl být navíc zahrnutý proces získávání informací o ekvivalentních CE IVD.

c) laboratoř zdravotnického zařízení je v souladu s normou EN ISO 15189 nebo případně s vnitrostátními ustanoveními, včetně vnitrostátních ustanovení týkajících se akreditace

Soulad zdravotnické laboratoře s požadavky EN ISO 15189 je v České republice jednoznačně prokázán udělením akreditace podle platné ČSN EN ISO 15189.

d) zdravotnické zařízení ve své dokumentaci doloží, že specifické potřeby cílové skupiny pacientů není možno splnit rovnocenným prostředkem, který je již k dostání na trhu, nebo je není možno tímto prostředkem splnit na odpovídající úrovni funkční způsobilosti

Proces získávání informací o ekvivalentních CE IVD by měl být průběžný a zahrnovat jako zdroj informací kromě databáze EUDAMED i informace od výrobců, distributorů, z vědeckých konferencí atd.

e) zdravotnické zařízení na požádání předloží příslušnému orgánu informace týkající se používání takových prostředků, včetně zdůvodnění jejich výroby, úpravy nebo používání

Dle zákona č. 375/2022 Sb., o zdravotnických prostředcích a diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro, je příslušným orgánem stanoven Státní ústav pro kontrolu léčiv.

f) zdravotnické zařízení vypracuje prohlášení, které zveřejní a které mimo jiné obsahuje:

i) název a adresu zdravotnického zařízení vyrábějícího daný prostředek;

ii) podrobné informace nezbytné k identifikaci prostředků;

iii) prohlášení, že prostředky splňují obecné požadavky na bezpečnost a funkční způsobilost stanovené v příloze I tohoto nařízení, a případně informace o tom, které požadavky nejsou v plném rozsahu splněny, spolu s příslušným odůvodněním.

Navrhovaný formát prohlášení je uveden v příloze A MDSG 2023-1. Zdravotnická zařízení by měla pravidelně revidovat svá veřejná prohlášení a podle potřeby je aktualizovat. Ke splnění požadavků kap. 5.4.2 / 7.2.2 ČSN EN ISO 15189 ed. 2/ed. 3 mají laboratoře nastaveny postupy pro zveřejňování informací pro uživatele služeb laboratoří, pacienty i dozorové orgány, a to průběžně a řízeným způsobem.

g) pokud jde o prostředky klasifikované v souladu s pravidly stanovenými v příloze VIII jako třída D, vypracuje zdravotnické zařízení dokumentaci umožňující porozumět výrobnímu zařízení.

h) zdravotnické zařízení přijme veškerá opatření nezbytná k zajištění toho, aby byly všechny prostředky vyráběny v souladu s dokumentací popsanou v písmenu g)

Požadavky bodu g) jsou zcela jistě velmi náročné. Vzhledem k tomu, že se týkají pouze IVD klasifikovaných ve třídě D, lze předpokládat, že se s tímto problémem setkají laboratoře zcela výjimečně. Je ovšem potřeba doufat, že se podaří zajistit v EU dostatek referenčních laboratoří, které jsou nezbytné pro posouzení shody prostředků třídy D, a že nenastane nedostatek CE IVD vynucující si požití in-house IVD.

i) zdravotnické zařízení přezkoumá zkušenosti získané na základě klinického používání prostředků a přijme veškerá nezbytná nápravná opatření.

Základní kompetencí laboratoře s posouzeným systémem podle ČSN EN ISO 15189 je průběžné přezkoumávání dat, identifikování neshod, hledání jejich příčiny a rozsahu, stanovení okamžité nápravy i nápravných opatření odstranění příčiny a zabránění opakování, přezkoumání efektivity přijatých opatření. Navíc laborato-

ře se zavedeným systémem podle ČSN EN ISO 15189 ed. 3:2023 zvládají navázat řešení neshod na management rizik. Proto stanou-li se „výrobci“ in-house IVD, postačí tyto procesy navíc navázat na zpětnou vazbu z klinických údajů a údajů o funkčnosti /funkční způsobilosti in-house IVD. Nástroje zpětné vazby jsou také standardním procesem EN ISO 15189, stejně jako postupy hlášení nežádoucích příhod příslušným orgánům.

Další informace k souvislosti EN ISO 15189 a IVDR je možné získat například v tomto článku:

<https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0045>

ZÁVĚR

Především před zdravotnickými laboratořemi stojí nyní obtížný úkol související s požadavky IVDR pro in-house IVD. Důležité je, že je potřeba k požadavkům IVDR přistupovat jako výrobce a nikoliv jako laboratoř. Pro splnění tohoto úkolu je možné široce využít zkušenosti s požadavky EN ISO 15189. Hodně úspěchů.