

IVDR-In Vitro Diagnostics Device Requirement. (Implementace nové evropské směrnice IVDR a její dopady)

B. Friedecký, J. Kratochvíla

V roce 1998 přijala Evropská Unie (EU) směrnici EU 98/79/ES, která regulovala diagnostické zdravotnické prostředky in vitro (IVD). Její text je dostupný na: https://ec.europa.eu/growth/single-market/european-standards/harmonised-standards/iv-diagnostic-medical-devices_en). Při použití a interpretaci směrnice se však objevily problémy, jak vzhledem k nízké úrovni kontroly a přezkoumání u potenciálně “vysoce rizikových” diagnostických a testovacích prostředků, tak při využití nových moderních IVD technologií (sekvenace, průtoková cytometrie, molekulární genetika, metabolomika, hmotnostní spektrometrie), které si vyžádaly k zajištění ochrany a bezpečnosti pacientů důkladnou reformu Směrnice 98/79. Ta byla zveřejněna jako nové evropské nařízení IVDR EU/2017/746 o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro (dále jen IVDR) a to nabylo účinnosti 25. května 2017) (1).

Základní funkce a cíle IVDR jsou:

- definice a popis zásad uvádění in vitro diagnostik a měřicích systémů na trh EU
- popis základních požadavků na spolehlivost těchto výrobků
- harmonizace postupů jako východisko k účinnější terapii
- ověřování shody (označování výrobků značkou “CE”)
- tvorba mechanismů sledování a kontroly trhu
- zajištění komplexní kvality pro měřicí systémy ve zdravotnictví (diagnostika, reagenty, potřeby pro zdravotnické laboratoře aj. určené k in vitro zkoumání látek pocházejících z lidského organismu a k získávání informací důležitých pro diagnózu, sledování, detekci a léčeni ve stavech zdraví a/nebo nemoci či vrozených vad
- efektivita laboratorních dat, harmonizace výsledků měření. Realizace potřeb personalizované a precizní medicíny. Spolehlivost dat

pro digitalizaci laboratorních vyšetření (big data)

- rozšíření stupně kontroly a certifikace na metody “výrobky” “in house” a LTD (laboratory developed tests) produkované vlastními laboratoři EU pro své vlastní účely.

Oficiální přechodné období na úplnou implementaci IVDR bylo stanoveno na pět let. Největší změnou je rozšíření rozsahu působnosti a zavedení přístupu ke klasifikaci založené na riziku v kombinaci se zvýšeným dohledem notifikovaného orgánu (NB). Výrobci dle IVD měli nově přeregistrovat celé své portfolio výrobků podle nového nařízení do konce pětiletého přechodného období. A tak zavedení IVDR do praxe bylo původně plánováno ve všech členských zemích EÚ od **27. května 2022**. Tento termín byl však postupně změněn “změkčen” (v současné době se mluví a píše dokonce až o roce 2027!). Dle původního časového plánu nařízení měla:

- do května 2018 proběhnout certifikace notifikovaných orgánů
- do května 2019 měly být zahájeny studie související se změnou ve výrobní základně průmyslu v souvislosti s IVDR
- do května 2022 měla být ukončena všechna hodnocení, vydané certifikáty o shodě s IVDR a jejími předpisy a ukončena použitelnost původních IVD certifikátů
- do května 2024 pak měly být tyto certifikáty IVD zneplatněny. Od roku 2025 by pak už byl nutný a platný jen certifikát IVDR.

Pro konverzi IVD na IVDR je velmi charakteristický silný posuv od sebehodnocení výrobků IVD výrobci na hodnocení notifikačními orgány (NB). Nově (a s velmi závažnými konsekvencemi) vstupuje do hry i vyžadování požadavků na “in house” a LDT (laboratoři vyvinuté) metody (dále IH-LTD). To však představuje zvýšení počtů certifikací z asi 20 % výrobků produktů na více než 80 %. Nový nekompromisní požadavek potřeby certifikátů IVDR pro ostatní “in house” a v laboratorích vyvinuté metody (IH-LDT kategorie) je vskutku přelomový. Významný posuv od sebehodnocení, potřebného k získání “CE” označení, k certifikací systémů pro označení “CE” u IVDR může vést k nedostatečnému pokrytí potřeby laboratoří (a pacientů), zejména v přechodné době mezi dobou platnosti IVD a IVDR. U metod IH-LDT pak i k zásadním problémům KDE vzít potřebné NB?

Požadavek na velký počet certifikací NB (notifikačních orgánů) je v současné době celoevropsky jen do deseti) koliduje s enormním počtem prováděných laboratorních testů, podléhajících požadavkům IVDR (více než 30 000)

Mezi zásadní důvody změny staré Směrnice IVD na novou IVDR je dosažení výrazného pokroku v harmonizaci výsledků měření cestou metrologické návaznosti kalibrace měření. **Proto by se proces IVDR měl opírat o nové verze norem metrologické návaznosti a harmonizace ISO 17511:2020 a ISO 21115:2020.**

Samotný text směrnice IVDR je přístupný i v českém jazyce a není právě čtivý. Má tón úředního, právnicky seriózního dokumentu, zbarveného do značné míry příchuti života. Zásadní inspirace, tedy potřeba harmonizace výsledků je sice přítomná, ale rozhodně nevyčníká: <https://eur-lex.europa.eu/search.html?lang=en&text=1.%09Regulation+%28EU%29+2017%2F746+of+the+European+Parliament+and+of+the+Council+of+5.+April+2017+on+in+vitro+diagnostic+medical+devices+and+repealing+Directive+98%2F79%2FEC+and+Commission+Decision+2010%2F227%2FEU.+Official+Journal+of+the+European+Union+2017%3B+May+5.%3A+L+117%2FL+176&qid=1650364239995&type=quick&scope=EURLEX&locale=cs>

Síla legislativního dosahu nové IVDR 2017/746 bude patrně, stejně jako v případě IVD 98/79, tak závažná pro trh a úřady, že aspekty zejména analytické a klinické kvality, které laboratoř zajímají nejvíce, mohou být utlumeny i přes jejich přítomnost v textu IVDR.

Podmínky prohlášení shody a udělení CE jsou podmíněné validováním analytických a klinických funkcí zařízení IVDR, prováděným obvyklými postupy analytických a klinických charakteristik postupů a kontroly kvality. Podle IVDR jsou zařízení, vyžadující certifikace ("CE" označení) rozdělena podle míry rizika do čtyř tříd A, B, C, D. Kromě části zařízení třídy typu A (nízká úroveň individuálního rizika a rizika pro veřejné zdraví), která např. nevyžadují sterilizaci (např. „nádobky na vzorky“), všechna další zařízení A, a všechna ostatních tříd (B, C, D) již certifikaci notificačními orgány podléhají.

IVDR dále zdůrazňuje potřebu dodržovat jak při uvedení na trh, tak během produkce základní ISO normy kvality, sledovat a respektovat vývoj modernizace analytických a klinických trendů (nové biomarkery apod.).

Největší problémy, které přechod z IVD a IVDR způsobí jak výrobčům, tak laboratořím lze sumarizovat (2, 3):

- Zásadní nedostatek notificačních osob a orgánů.
- Zásadní problémy s metodami IH-LDT, často těmi technologicky nejprogresivnějšími.
- Naprostý nedostatek certifikovaných komerčních alternativ (CE-IVD) k IH-LDT postupům.

- Z toho plynoucí ohrožení péče o pacienty, zejména v intenzivní a precizní medicíně.

Například Nizozemí ustanovilo příslušnou pracovní skupinu pro IVDR (Task Force) složenou z expertů šesti laboratorních oborů (3). Ti se soustředili především na nastávající problémy u LDT, které lze očekávat se vši vážností mnohem více, než problémy s CE-IVDR zařízeními. Zejména pak na problém, zda jsou dostatečně připraveny postupy validací LDT a zda jsou pro metody LDT v dostačujícím množství k dispozici připraveny i příslušné alternativy k CE-IVD. Tak tomu žel vůbec není, přestože IVDR se obecně náhrad LDT za CE-IVDR implicitně dožaduje.

Problém je, že klíčovou částí LDT jsou často postupy velmi progresivní diagnostiky, založené na molekulární genetice, sekvenaci, hmotnostní spektrometrii a dalších takových principech.

Úzce související je problém postupů verifikací v individuálních laboratořích tak, jak je vyžaduje norma ISO 15189. Obecně se (aspoň v Nizozemí) soudí, že v těchto oblastech bylo vynaloženo daleko víc úsilí v administrativní sféře, zatímco ve sféře aplikace jsou nepřijemné mezery v infrastruktuře. Zejména v nedostatečných počtech notificačních orgánů, vysoké kvantitě potřebných certifikací, nedostatku vhodných laboratorních postupů, software a dalších potřebných nástrojů.

K ilustraci průběhu proměny IVD na IVDR dobře poslouží data velké univerzitní belgické laboratoře (Lovaň) související s IVDR (4). Podle autorů sdělení bylo 97,6 % výsledků měření získáno pomocí metod CE-IVD. Nicméně ty samy představují jen 41,8 % metod v laboratoři použitých. Ostatní jsou hlavně metody IH-LDT, v menší míře metody, určené pouze pro vývoj "RUO" (research use only), případně metody certifikované (CE-IVD), ale s modifikovaným postupem. Tato kategorie může být v rámci přechodu na IVDR silně problematická (jak již bylo uvedeno). Přes 71 % metod LDT nemělo alternativu CE-IVD, přestože to IVDR vyžaduje. Tím se dost ozřejmuje velký problém IVDR právě u IH-LDT metod. Malý počet velmi progresivních metod může být necitlivou adaptací IVDR ohrožen a s ním i příslušné skupiny nemocných (a to právě ty skupiny pacientů extrémně ohrožené a na moderní terapii vitálně závislé). Podobnému problému mohou čelit analýzy atypických, ale u určitých skupin pacientů nezbytných tělních tekutin (pleurální, peritoneální, CSF). Nyní by podle nás mělo být klíčové, aby experti jednotlivých laboratorních oborů rychle zaujali aktivní přístup v probíhajícím procesu IVDR, jinak může dojít k nemilým překvapením. Jak bylo již uvedeno, času moc nezbyvá.

Literatura.

1. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5. April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU. Official Journal of the European Union 2017; May 5.: L 117/L 176.
2. Cobbaert C, Capoluongo ED, Vanstapel FJLA, Bossuyt JLM, Bhattoa HP. a kolektiv: Implementation of the new EU IVD regulation - urgent initiatives are needed to avert impending crisis. Clin Chem Lab Med 2022, 60/1:33-43.
3. Bank PCD, Jacobs LHJ, van den Berg SAA, van Deutekom HWM, Hamann D. a kolektiv: The end of the laboratory developed test as we know it? Recommendations from a national multidisciplinary taskforce of laboratory specialists on the interpretation of the IVDR and its complications. Clin Chem Lab Med 2021, <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1384>.
4. Vermeesch P, Van Aelst T, Dequeker DMC.: The new IVD Regulation 2017/746: a case study at a large university hospital laboratory in Belgium demonstrates the need for clarification on the degrees of freedom laboratories have to use lab-developed tests to improve patient care. Clin Chem Lab Med 2021, 59/1:101-106.