

Yeni IVD, Sorular ve Cevaplar

IVD Tıbbi Cihaz Yönetmeliği, AB'nin in vitro tanı amaçlı tıbbi cihazlara ilişkin mevcut Direktifinin (98/79 / EC) yerini almaktadır. Bir Avrupa yönetmeliği olarak, ilgili devletlerin kanunlarına aktarılmasına gerek kalmadan tüm AB üye devletlerinde ve EFTA (Avrupa Serbest Ticaret Birliği) ülkelerinde derhal yürürlüğe girecektir.

5 Mayıs 2017'de yayınlanan ve Mayıs 2022'ye kadar 5 yıllık bir geçiş dönemiyle yayınlanan düzenleme, artık önemli ölçüde daha kapsamlı ve geniş kapsamlıdır. IVD şirketleri şimdi yeni standardın ürün gereksinimlerini karşılamak için çabalamaktadırlar. Bu arada, bazı klinik laboratuvarlar bu yaklaşan değişikliği zar zor fark ederken, diğerleri Laboratuvar Tarafından Geliştirilmiş testlerin (İşletme İçi Metot) gerçekleşmesini beklemektedir.

Klinik Laboratuvarlar üzerindeki etkisi

Klinik laboratuvarları da etkiler mi?

Bazı laboratuvarlar IVDR'nin ve geçiş süresinin yakında sona ereceğinin farkında olmadıkları gibi diğerleri ise yeni IVDR'nin yalnızca Chromsystems gibi IVD şirketleri için bir sorun olduğuna ve onları etkilemeyeceğine inanmaktadırlar. Ancak IVDR'nin klinik laboratuvarlar üzerinde de önemli bir etkisi olacaktır. Bu, özellikle kendine ait "laboratuvar tarafından geliştirilmiş testleri" (LDT) kullanan tıbbi laboratuvarlar için geçerlidir.

Kendi CE-IVD testlerini üreten laboratuvarlar, herhangi bir ürün sertifikasyonu için onaylanmış bir kuruluşa ihtiyaç duymayabilir, ancak tüm kanıtları yetkili yerel otoritelerine sağlamaları gerekmektedir. Bu laboratuvarlar ayrıca bir kalite yönetim sistemine sahip olmalıdır *laboratuvarların ISO 15189 "akreditasyonundan"* açıkça bahsedilmektedir. Ek olarak, *kendi kendine beyan* gibi bazı bilgiler de gerekli olacaktır ve bu beyan, testin IVDR Ek I ile uyumlu olduğunu belirtmelidir.

Bu, laboratuvarların artık IVDR altında LDT (laboratuvar tarafından geliştirilmiş testleri) kullanamayacağı anlamına mı geliyor?

IVDR, laboratuvarların hedef hasta gruplarının özel ihtiyaçlarını karşılamak için endüstriyel olmayan ölçekte LDT üretmesine, değiştirmesine ve kullanmasına

izin veren bir muafiyet içerir. Ancak bu muafiyet, yalnızca küçük bir LDT alt kümesi için geçerlidir. Yönetmelik şu şekildedir:

“Sağlık kurumları; kurum içinde cihazları imal etme, modifiye etme ve kullanma ve dolayısıyla piyasada bulundurulmuş eşdeğer bir cihaz tarafından uygun performans seviyesinde karşılanamayan hedef hasta gruplarının spesifik gereksinimlerini, endüstriyel ölçekte olmadan ele alma imkanına sahip olmalıdır.” https://titck.gov.tr/storage/Archive/2019/contentFile/tc_2d83e005-fdee-48b0-8326-6d6a97d8e16d.pdf

Bu şu anlama gelir:

Piyasada benzer veya karşılaştırılabilir CE işaretli bir ürün bulunuyorsa, bu da performans seviyesi açısından kendi kendine gelişmeye karşılık gelirse, bir klinik laboratuvarında kendi kendine geliştirmenin kullanımının yasal dayanağı artık mümkün değildir.

Bu nedenle çoğu ticari laboratuvarın bir CE-IVD testine geçmesi veya alternatif olarak LDT'lerini CE işaretlemesi gerekecektir. Bu, bir klinik laboratuvarın IVD üreticileri ile aynı düzenlemeleri yerine getirmesi gerektiği ve normal IVD üreticileri gibi kurum içi geliştirilmiş testlerin geliştirilmesi için aynı standartları ve çabaları yerine getirmesi gerektiği anlamına gelir. IVDR' nin Ek I "Genel Güvenlik ve Performans Gereklilikleri" ve bir kalite yönetim sistemi çerçevesi dahil olmak üzere birkaç yeni standardı karşılamalarını gerektireceğinden, bu büyük bir yük olacaktır. Çoğu durumda, laboratuvarlar ya LDT'lerini uyarlama ya da ticari bir teste geçiş yapma seçeneklerini göz önünde bulundurmalıdır.

Klinik laboratuvarlar buna nasıl hazırlanmalıdırlar?

Laboratuvarlar şu anda yeni IVDR'yi çevreleyen bazı belirsizliklerle yaşamaktadırlar. Onaylanmış ve düzenleyici kuruluşlardan net cevaplar ve resmi beyanlardan yoksundurlar. DAkkS¹ akreditasyonuna sahip klinik laboratuvarlar, yanlış bir şekilde, hiçbir değişiklik olmadığına inanmakta ve laboratuvarında geliştirdikleri testlerin kendileri için neyi ifade ettiğini ve buna en iyi nasıl hazırlanacaklarını bilememektedirler. Bununla birlikte, atılabilecek birkaç adım vardır:

¹ DAkkS, Almanya Federal Cumhuriyeti'nin ulusal akreditasyon kuruluşudur. 765/2008 sayılı Tüzük (EC) ve Akreditasyon Organı Yasası (AkkStelleG) uyarınca, kamu yararına ve Almanya'da tek akreditasyon sağlayıcısı olarak hizmet vermektedir.

DAkkS, aynı zamanda IAF (International Accreditation Forum)'a bağlı olan EA (European Accreditation) grubunda olan bir kurumdur.

1. Kendinizi tanıyın: Avrupa'daki tüm klinik laboratuvarlar IVDR'ye aşına olmalıdır. Laboratuvarların atabileceği adımlardan biri, LDT' lerini yönetmelik Ek VIII'e göre sınıflandırmaktır.
2. Bir GAP (Mevcut Durum Analizi) analizi yapın: Tüm laboratuvarlar, mevcut LDT' lerin klinik kanıtlarının, özellikle Ek 1 "Genel Güvenlik ve Performans Gerekliliklerine" karşı bir GAP analizi yapmalı ve ayrıca IVDR gerekliliklerine göre kalite yönetim sistemlerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmelidir. İyileştirilmesi gereken alanları belirleyin.
3. Planlayın: Laboratuvarlar daha sonra IVDR gereksinimlerini karşılamak için bir plan geliştirmeli ve uygulamaya başlamalıdır. Bunu yapmak için zaman kısa olabilir.
4. Uygulayın: Klinik laboratuvarlar, IVDR gerekliliklerini karşılamak için kalite yönetim sistemlerini ve süreçlerini ayarlamalıdır.

COVID-19 salgını, uygulanması için geçiş dönemini uzatabilir mi?

AB'nin Tıbbi Cihaz Yönetmeliği (MDR), 26 Mayıs 2020'ye kadar planlanan 3 yıllık bir geçişle IVDR ile aynı tarihte yayınlandı, ancak COVID-19 salgını nedeniyle bir yıl ertelenmiştir. Bununla birlikte, IVDR' nin tarihi 26 Mayıs 2022 olarak kalmaktadır ve bu geçerlilik tarihinin henüz bir ertelenmesi önerilmemiştir. Endüstrinin Avrupa ticaret birliği olan MedTech Europe da uzatma talebinde bulunmuştur çünkü, AB üreticilere IVD' lerini yeniden sertifikalandırmaları için düzenleme altyapısını henüz sağlamamıştır. Öte yandan pandemi, halkın IVD testi konusundaki farkındalığını artırdığından bu da gecikme olasılığını azaltmaktadır.

IVDR testlerinin klinik laboratuvarlar için herhangi bir faydası var mı?

Pazar sonrası gözetim, muhtemelen laboratuvarların gerçekleştiremediği ticari CE-IVD' lerin kaliteli bir özelliği olacaktır. Bir örnek: Yeni bir ilaç tek bir ülkede onaylanır ve bu, küresel olarak mevcut IVD testinin üreticisinin analiz yöntemini yeniden değerlendirmesini ve izlemesini gerektirir. Chromsystems gibi üretici, testi ayarlar ve dünya çapında yayar. İlaç küresel olarak onaylandığında, diyagnostik şirketi problemi klinik laboratuvarlarda ortaya çıkmadan önce çözmüştür.

Hastalar için faydaları nelerdir?

Ek görevler nihayetinde kalitenin artmasına yol açar: derinlemesine doğrulamalar, analitik ve teşhis alanlarında doğrulama ve IVD üreticilerinin

geliştirdiği, ürettiği ve pazara sunduğu ürünlerin izlenmesini artacaktır. Zaman ve çaba maksimum güvenlik ve güvenilirlik sağlar.

IVD Üreticileri üzerindeki etkisi

CE-IVD ürün sertifikası açısından neler değişecek?

Geçmişte, Chromsystems gibi üreticiler CE-IVD ürünlerinin yaklaşık %90'ını herhangi bir dış inceleme olmaksızın kendi kendilerine beyan edebiliyorlardı. Bu değişecek: Kendi kendine onay yalnızca istisnai durumlarda mümkün olacaktır. Gelecekte, üreticilerin, incelemeden sonra CE-IVD sertifikasını sağlayacak olan onaylanmış kuruluşa (TÜV) bir testin CE sertifikası için dokümantasyonu sağlaması gerekecektir. Bu aynı zamanda mevcut ürünler için de geçerlidir. Yeni düzenlemeye göre, her bir Chromsystems testinin, onaylanmış kuruluş tarafından (gerekli belgeler kullanılarak) yeni IVDR ile uyumlu olarak yeniden onaylanması gerekir. Üreticiler şu anda gerekli düzenlemeleri uygulamak için ek, henüz kesin olarak yönetilemeyen düzenleyici, personel ve mali maliyetleri ele alıyor.

Neden daha fazla belge gerektiriyor?

IVDR'nin yeni bir anahtar bileşeni, eski düzenlemenin nispeten minimum gereksinimlere sahip olduğu bir alan olan klinik kanıttır. Bir hastanın tedavi kararının bir IVD ürününe dayalı olarak verildiği senaryolarda, bir kitin kullanım amacı artık açıkça tanımlanmalıdır.

Klinik kanıtlar üç temele dayanmaktadır: bilimsel geçerlilik, analitik performans ve klinik performans.

Bilimsel geçerlilik için, üreticilerin testin akla yatkınlığına dair kanıtlarla birlikte onaylanmış kuruluşa önemli miktarda belge sunmaları gerekir: belirli bir parametrenin belirlenmesi ne zaman mantıklıdır? Hastalıkları teşhis etmek için kullanabilir miyim? Öyleyse hangileri? Belirli bir ilaç için terapötik ilaç izleme (TDM) yapmak mantıklı mı ve bir üretici olarak bunun için hangi kanıt sağlayabilirim? Bazı parametreler için bu kolaydır çünkü halihazırda çok sayıda bilimsel literatür mevcuttur. Örneğin, tümörlerin teşhisinde biyojenik aminlerin analizi çok sayıda çalışma ile belgelenmiştir. Metabolik bozukluklar gibi diğer vakalarda durum farklıdır. Bir tahlil ile 40'tan fazla amino asidi belirlemek mümkünse, bu parametrelerin her biri ve Chromsystems'in amaçlanan kullanımda bahsettiği her hastalık için önem ve duyarlılık üzerine çalışmalar

gereklidir. Bu, üreticinin laboratuvarların IVD testini ne için kullanabileceklerini ve ne yapamayacaklarını belirttiği yerdir.

Mevcut çalışma yoksa ne olur?

Bilimsel literatürde herhangi bir çalışma bulunmadığında ve bununla ilgili mevcut verilerin ve klinik resimlerin geriye dönük bir görünümü yetersizse, üreticilerin gerekli kanıtı sağlamak için bu çalışmaları kendileri yapması gerekir. Bazı durumlarda, bu son derece zaman alıcı olabilir ve kabul edilemeyecek kadar yüksek maliyetlere yol açabilir.

Chromsystems'in testlerini IVDR'ye uygun hale getirmek için ne yaptığına dair bir örneğiniz var mı?

Chromsystems tarafından yapılan yeni doğan tarama testi, risk sınıfı C olarak kategorize edilir ve harici performans çalışmaları da dahil olmak üzere bir dizi çalışma gerektirir. Bu çalışmaların yaklaşık 1500 gerçek hasta örneğini ölçmesi gerekir. Bu, PKU, MSUD, tirozinemi gibi çok sayıda metabolik bozukluk için pozitif olan numuneleri ve amaçlanan kullanımda belirtilecek olanları içermelidir.

Daha sonra, her bir amino asit ve her hastalık için cutoff değeri, testin % 0 hatalı negatif sonuç verirken aynı zamanda minimum hatalı pozitif sonuç vermesini garanti edecek şekilde tanımlanmalıdır. İkinci aşama testi, pozitif test olması durumunda doğrulama analizini sağlar.

Kaynaklar:

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745>

<https://www.johner-institute.com/articles/regulatory-affairs/and-more/laboratory-developed-tests/>