Allegato I IVD-R: requisiti generali di sicurezza e prestazione (GSPR). Una nuova serie di requisiti per i laboratori clinici che eseguono test sviluppati in laboratorio

B. Ezzouaouy | Senior Product Manager | Beckman Coulter Life Sciences

FINALITÀ DI QUESTO WHITE PAPER

Comprendere l'importanza dell'Allegato I GSPR per i laboratori clinici che eseguono test di citofluorimetria sviluppati in laboratorio, con riferimento al contesto del nuovo regolamento UE IVD-R 2017/746

Ottenere maggiori informazioni sui requisiti indicati nell'Allegato I GSPR

Ottenere maggiori informazioni sulle implicazioni di questi requisiti per i laboratori clinici

Introduzione

Il nuovo Regolamento europeo sulla diagnostica in vitro (IVD) 2017/746 (IVD-R) sostituisce la direttiva sulla diagnostica in vitro (98/79/CE) (IVD-D) che disciplina l'uso dei prodotti IVD a partire dalla sua prima pubblicazione nel 1993. L'IVD-R è entrato in vigore nel maggio 2017 e le diverse parti interessate hanno tempo fino al maggio 2022 per assicurare la conformità, con un periodo di transizione di 5 anni. Rispetto all'IVD-D, l'IVD-R aumenta notevolmente il livello di rigorosità per la conformità dei produttori di dispositivi IVD, con requisiti aggiuntivi quali, tra l'altro, la partecipazione di organismi notificati, l'attuazione di processi proattivi di sorveglianza post-commercializzazione e una serie di requisiti aggiuntivi per le prestazioni e la dimostrazione dell'evidenza clinica.

Oltre che per i produttori, l'IVD-R aumenta il livello di rigorosità per l'intero ecosistema IVD, compresi i laboratori clinici che non erano interessati dall'IVD-D ma che rientrano nell'ambito dell'IVD-R. I laboratori clinici dovranno infatti essere conformi all'IVD-R per i test IVD che sviluppano e producono nei propri laboratori, spesso indicati come test LDT. Sebbene nell'IVD-R venga riconosciuta la necessità di ricorrere ai test LDT per diagnosticare specifiche patologie, in mancanza di test a marchio CE disponibili in commercio per tutte le classi di patologie, vengono contemplati anche i rischi derivanti da test LDT poco controllati e ad alto rischio. L'obiettivo dell'IVD-R è quello di migliorare ulteriormente la qualità, la sicurezza e l'affidabilità dei prodotti IVD, e non sarebbe stato raggiunto se i requisiti fossero aumentati solo per i produttori e se i singoli laboratori avessero ancora la possibilità di sviluppare test in modo autonomo con requisiti significativamente inferiori.

Nell'IVD-R è prevista un'esenzione parziale dai requisiti del regolamento per i test LDT, a condizione che i laboratori rispettino le condizioni indicate nell'articolo 5.5.

Tabella 1: requisiti dell'articolo 5.5 dell'IVD-R

a.	I dispositivi non devono essere trasferiti a un altro soggetto giuridico;
b.	La produzione e l'utilizzo dei dispositivi devono avvenire nell'ambito di sistemi adeguati di gestione della qualità;
c.	Il laboratorio dell'istituzione sanitaria deve essere conforme alla norma EN ISO 15189 o, se richiesto, alle disposizioni nazionali, comprese le disposizioni nazionali in materia di accreditamento;
d.	L'istituzione sanitaria deve giustificare nella propria documentazione il fatto che le esigenze specifiche del gruppo di pazienti destinatari non possono essere soddisfatte o non possono essere soddisfatte con risultati di livello adeguato da un dispositivo equivalente disponibile in commercio;
e.	L'istituzione sanitaria deve fornire su richiesta alla propria autorità competente informazioni in merito all'uso di tali dispositivi con un'attestazione della loro produzione, modifica e utilizzo;
f.	L'istituzione sanitaria deve preparare una dichiarazione, da rendere pubblica, che include i seguenti elementi: (i) il nome e l'indirizzo dell'istituzione sanitaria in cui i dispositivi vengono prodotti; (ii) le informazioni necessarie per identificare i dispositivi; (iii) una dichiarazione che attesta che i dispositivi soddisfano i requisiti generali relativi alla sicurezza e alle prestazioni indicati nell'Allegato I del presente regolamento e, se richiesto, informazioni sui requisiti che non sono pienamente soddisfatti, con una motivazione scritta;
g.	Per i dispositivi della classe D, secondo le regole indicate nell'Allegato VIII l'istituzione sanitaria deve preparare una documentazione che consenta di conoscere il sito produttivo, il processo di produzione, i dati di progettazione e i dati sulle prestazioni dei dispositivi, compresa la destinazione d'uso, in maniera sufficientemente dettagliata affinché l'autorità competente possa verificare il rispetto dei requisiti generali relativi alla sicurezza e alle prestazioni indicati nell'allegato I del presente regolamento. Gli Stati membri possono applicare questa disposizione anche ai dispositivi delle classi A, B o C nel rispetto delle regole indicate nell'allegato VIII;
h.	L'istituzione sanitaria deve adottare tutte le misure necessarie per garantire che tutti i dispositivi vengano realizzati in conformità alla documentazione indicata alla lettera (g);
i.	L'istituzione sanitaria deve valutare l'esperienza acquisita attraverso l'utilizzo clinico dei dispositivi e deve adottare tutte le azioni correttive necessarie.

Inoltre, i test LDT che soddisfano queste condizioni devono essere conformi alle disposizioni dell'Allegato I dei requisiti generali di sicurezza e prestazioni (GSPR). Pertanto, i requisiti GSPR indicati nell'allegato I dell'IVD-R costituiranno insieme ai requisiti dell'articolo 5.5 l'elemento fondamentale per assicurare la conformità dei laboratori clinici all'IVD-R per i test sviluppati in laboratorio. La conformità al GSPR non è affatto semplice e, a partire da maggio 2022, ogni laboratorio che prevede di eseguire test LDT dovrà analizzare attentamente i requisiti GSPR e prepararsi in anticipo ad assicurare la conformità, in modo da rispettare la scadenza. Inoltre, nell'IVD-R non sono previste esenzioni per i test LDT, e anche i test LDT che vengono utilizzati da anni dovranno soddisfare le condizioni indicate nell'articolo 5.5 e nell'Allegato I GSPR per poter continuare a essere utilizzati dopo maggio 2022.

Panoramica dell'Allegato I, requisiti generali relativi alla sicurezza e alle prestazioni (GSPR)

Prima di essere considerati accettabili per l'uso in base ai requisiti IVD-R, i dispositivi IVD e i test LDT devono essere sicuri e devono assolvere la finalità prevista in base ai requisiti in termini di prestazioni. Nell'Allegato I dell'IVD-R sono indicati 20 requisiti generali relativi alla sicurezza e alle prestazioni per i dispositivi diagnostici in vitro. Questi requisiti rappresentano il principio di base del regolamento. I produttori di dispositivi IVD e i laboratori clinici che eseguono i test LDT devono dimostrare la conformità a questi GSPR facendo riferimento a standard armonizzati o procedure interne. I GSPR sono suddivisi in 3 capi:

- Capo I - Requisiti generali
- Capo II - Requisiti relativi alle prestazioni, alla progettazione e alla fabbricazione

- Capo III - Requisiti riguardanti le informazioni fornite con il dispositivo

Nel presente documento viene fornita una panoramica di alto livello dei requisiti GSPR inclusi in questi 3 capi.

Capo I - Requisiti generali

Questo capo riguarda principalmente la gestione del rischio e il rapporto rischi/benefici. Sebbene si tratti già di un'area di attenzione e competenza per i produttori di dispositivi IVD, molti laboratori clinici non conoscono ancora bene le implicazioni previste dal rispetto di questi requisiti e dovranno quindi migliorare le proprie competenze in materia e definire nuovi processi. Nel capo I sono indicati 8 requisiti GSPR per tutti i dispositivi IVD in relazione ai seguenti aspetti:

1. Idoneità delle prestazioni del dispositivo agli scopi previsti, senza pregiudicare la salute e la sicurezza degli utenti o di altre persone

2. Identificazione e riduzione, per quanto possibile, dei rischi associati all'uso del dispositivo, senza influire negativamente sul rapporto rischi/benefici

3. Definizione, attuazione e documentazione di un sistema di gestione dei rischi che viene costantemente aggiornato durante il ciclo di vita del dispositivo

4. Misure di controllo dei rischi adottate sia per la progettazione che per la produzione dei dispositivi per ridurre i rischi residui complessivi, oltre ai rischi residui associati a uno specifico pericolo. I produttori devono informare gli utenti in merito ai rischi residui.

5. Considerazioni relative all'eliminazione o alla riduzione dei rischi associati a errori in fase di utilizzo

6. Garanzia che le caratteristiche e le prestazioni del dispositivo non subiscano alterazioni, se il dispositivo viene utilizzato e sottoposto ad adeguata manutenzione

7. Progettazione, produzione e imballaggio dei dispositivi per assicurare che non subiscano alterazioni durante il trasporto o la conservazione

8. Considerazioni sul rapporto rischi/benefici del dispositivo

Capo II - Requisiti relativi alle prestazioni, alla progettazione e alla fabbricazione

Nel secondo capo vengono indicati una serie di requisiti con cui probabilmente i laboratori clinici avranno maggiore familiarità, con particolare riferimento ai laboratori dotati di solidi processi di convalida dei test, come i laboratori accreditati ISO 15189. Vengono definiti 11 requisiti relativi alle seguenti aree:

1. Caratteristiche delle prestazioni, comprese le prestazioni analitiche (come la sensibilità analitica, la specificità, la ripetibilità, la riproducibilità, l'esattezza/lo scostamento sistematico, l'accuratezza, la linearità, il limite di rilevabilità e il limite di quantificazione...) e le prestazioni cliniche (come la sensibilità diagnostica, la specificità, i valori attesi, i valori predittivi positivi e negativi...) che devono essere preservate durante il ciclo di vita del dispositivo

2. Proprietà chimiche, fisiche e biologiche

3. Infezione e contaminazione microbica

4. Considerazioni specifiche sui dispositivi contenenti materiali di origine biologica

5. Costruzione e interazione con l'ambiente, compresi i requisiti per i dispositivi destinati a essere utilizzati con altri dispositivi (ad esempio, anticorpi coniugati miscelati in pannelli per l'analisi della citofluorimetria)

6. Considerazioni specifiche sui dispositivi con funzione di misurazione

7. Protezione contro le radiazioni

8. Considerazioni specifiche sui dispositivi contenenti sistemi elettronici programmabili e software che costituiscono dispositivi a sé stanti. Questi requisiti possono essere applicati ai laboratori che utilizzano algoritmi propri per l'analisi dei dati o programmi software non convalidati dal produttore per l'uso con i test LDT

9. Considerazioni specifiche sui dispositivi dotati di una fonte di energia o a essa collegati

10. Protezione contro i rischi meccanici e termici

11. Protezione contro i rischi presentati dai dispositivi per test autodiagnostici o per analisi decentrate

Capo III - Requisiti riguardanti le informazioni fornite con il dispositivo

Nel terzo e ultimo capo dell'Allegato I dell'IVD-R vengono trattate principalmente le etichette e le istruzioni per l'uso, con un requisito GSPR suddiviso in 4 parti:

1. Etichette e istruzioni per l'uso:

    1.1. Requisiti generali relativi alle informazioni fornite dal produttore, comprese, tra l'altro, le informazioni relative all'etichettatura, alle istruzioni per l'uso e alla comunicazione dei rischi residui

    1.2. Informazioni sull'etichetta: elenco completo delle informazioni da riportare sulle etichette dei dispositivi, suddivise in 20 diverse categorie

    1.3. Informazioni specifiche per l'imballaggio dei dispositivi sterili

    1.4. Informazioni contenute nelle istruzioni per l'uso (34 elementi elencati)

Ogni laboratorio che esegue test LDT dovrà identificare tutti i requisiti GSPR che sono rilevanti per i propri test LDT e specificare il motivo per cui alcuni requisiti non sono applicabili. Il sistema di gestione della qualità (QMS) del laboratorio deve garantire in modo adeguato l'aggiornamento delle prove a supporto dei singoli requisiti GSPR in base alle necessità, come nel caso di modifiche al progetto (ad esempio, in presenza di un nuovo anticorpo coniugato incluso in un pannello o di una variazione nella formulazione) o a seguito di osservazioni durante la sorveglianza post-commercializzazione, di modifiche a uno standard o di cambiamenti dell'opinione corrente degli esperti. L'implementazione iniziale e la conformità ai requisiti GSPR dell'IVD-R richiederà tempo e risorse per i laboratori clinici che eseguono i test LDT, ma anche l'impegno necessario per assicurare la continuità di questo nuovo sistema sarà notevole e non va sottovalutato.

Discussione

Con l'IVD-R è molto più difficile assicurare la conformità dei prodotti IVD, compresi i test LDT. In questo senso, il livello di complessità è probabilmente paragonabile a quello dei requisiti della FDA statunitense per i dispositivi IVD. La conformità all'IVD-R rappresenterà sicuramente una sfida per i produttori di dispositivi IVD; tuttavia, anche se le aziende più piccole potrebbero non avere le risorse e le capacità necessarie per aumentare il livello di rigorosità dei loro sistemi QMS, molti dei principali produttori potrebbero avere le competenze necessarie per soddisfare questo requisito, anche se richiederà un notevole impegno aggiuntivo. D'altra parte, l'obiettivo principale dei laboratori clinici è quello di fornire risultati diagnostici e non di produrre test diagnostici, e quasi tutti i laboratori non hanno le competenze e le risorse necessarie per assicurare una conformità completa all'IVD-R. L'articolo 5.5 fornisce un'alternativa se i requisiti vengono soddisfatti, sebbene richiedano comunque un impegno notevole e la conformità alle disposizioni dell'Allegato I GSPR dell'IVD-R sia un ostacolo non indifferente. Questa condizione disincentiverà l'utilizzo di test LDT non strettamente necessari, in considerazione dell'impegno aggiuntivo necessario per implementare e sostenere il sistema QMS richiesto. Inoltre, l'utilizzo dei test LDT si ridurrà notevolmente, poiché l'IVD-R ne limita l'uso ai test eseguiti per esigenze specifiche dei gruppi di pazienti destinatari che non possono essere soddisfatte con risultati adeguati da un dispositivo equivalente disponibile sul mercato, come specificato nell'articolo 5.5 d) dell'IVD-R.

Si tratta di una situazione che rivoluzionerà le operazioni della maggior parte dei laboratori clinici, poiché i test LDT svolgono spesso un ruolo chiave soprattutto per discipline IVD come la citofluorimetria. Ad esempio, un caso studio recentemente pubblicato da un laboratorio clinico in Belgio[1] ha dimostrato che attualmente solo il 41,8% dei test di laboratorio nel loro istituto era certificato CE-IVD e che il mercato non presentava alternative per il 71,5% dei 537 test LDT eseguiti. La conformità all'IVD-R richiederà molto tempo e un notevole impegno ai laboratori. Oltre all'investimento iniziale in termini di tempo e risorse per aggiornare il sistema QMS, i laboratori devono prepararsi in anticipo per essere in grado di assicurare la conformità nel tempo, poiché tutti i documenti e i processi dovranno essere aggiornati per l'intero ciclo di vita del dispositivo. In generale, il compito non è certo facilitato dalla mancanza di informazioni e linee guida disponibili e dal numero limitato di sezioni dedicate ai test LDT nell'IVD-R.

Anche se l'IVD-R è stato implementato già a maggio 2017, molti laboratori clinici non sono ancora consapevoli degli effetti di questo regolamento sulle loro attività oppure non hanno le idee chiare e non hanno a disposizione documenti di orientamento che permettano loro di adeguare il sistema QMS per soddisfare i nuovi requisiti. Si tratta di un aspetto preoccupante, se si considera che la conformità all'IVD-R è un percorso che richiede una notevole pianificazione e che la scadenza entro la quale sarà necessario assicurare la conformità si sta avvicinando rapidamente. Gli operatori del settore dei dispositivi IVD, di cui MedTech è portavoce, sostengono inoltre che manchino alcuni elementi essenziali per rendere praticabile l'implementazione del regolamento IVD, e le suddette preoccupazioni sono state espresse formalmente anche alle autorità dell'UE[2]. Inoltre, i test LDT vengono spesso utilizzati per migliorare i flussi di lavoro e/o ridurre i costi, ma in base all'IVD-R questa non sarebbe una giustificazione accettabile per non adottare una soluzione a marchio CE disponibile sul mercato.

La transizione dall'IVD-D all'IVD-R è un percorso importante per l'ecosistema IVD, e porterà all'utilizzo di dispositivi IVD per la diagnostica di qualità superiore, sia per prodotti disponibili in commercio che per test LDT, riducendo sensibilmente i rischi per i pazienti.

Bibliografia

1. 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. Vermeersch et al. Clin Chem Lab Med. Luglio 2020

2. MedTech Europe urges EU authorities to make IVD Regulation implementation workable. Luglio 2020. Press release. https://www.medtecheurope.org/news-and-events/press/medtech-europe-urges-eu-authorities-to-make-ivd-regulation-implementation-workable/

BECKMAN COULTER
Life Sciences

© 2020 Beckman Coulter, Inc. Tutti i diritti riservati. Beckman Coulter, il logo stilizzato e i marchi di prodotti e servizi Beckman Coulter sono marchi o marchi registrati di Beckman Coulter, Inc. negli Stati Uniti e in altri paesi.

Per le sedi e i numeri di telefono degli uffici Beckman Coulter in tutto il mondo, visitare il sito **beckman.com** consultando la sezione relativa ai contatti.

FLOW-7861WP09.20