

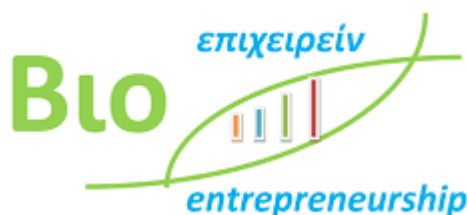


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ
ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΣΕ IVDR ΚΑΙ Η ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ IN-VITRO

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Μπαλατσός Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής Π.Θ.

ΤΕΧΝΙΚΟΣ ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ:

Βασιλική Μεταξά-Μαριάτου, MSc, Genekor Medical SA

ΑΝΔΡΕΑΣ ΖΕΚΑΚΟΣ

00139

ΑΘΗΝΑ, 2025



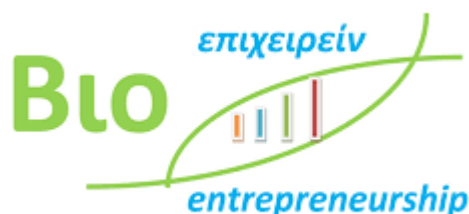
UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION

INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY

INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES IN BIOENTREPRENEURSHIP



MASTER THESIS

THE CE IVDR LEGISLATION AND THE CERTIFICATION PROCESS OF IN-VITRO DIAGNOSTIC DEVICES

SUPERVISOR:

NIKOLAOS BALATSOS, Associate Professor UTH

TECHNICAL ADVISOR:

VASILIKI METAXA-MARIATOU, MSc Genekor Medical SA

ANDREAS ZEKAKOS
00139

ATHENS 2025

1 ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1	Περίληψη.....	5
2	Εισαγωγή.....	6
2.1	Αντικείμενο Μελέτης.....	6
2.2	Ιστορικό και Κίνητρα.....	6
2.3	Μεθοδολογία.....	7
3	Το Νομοθετικό Πλαίσιο για τα Διαγνωστικά Προϊόντα In Vitro – Ο Κανονισμός (ΕΕ) 2017/746 (IVDR).....	7
3.1	Πεδίο εφαρμογής και κατηγοριοποίηση των IVDs.....	7
3.2	Γενικές Απαιτήσεις Ασφάλειας και Απόδοσης – Τεχνικός Φάκελος.....	8
3.3	Αξιολόγηση Απόδοσης, Κλινικά Στοιχεία και Μελέτες.....	9
3.4	Διαδικασίες Συμμόρφωσης και Κοινοποιημένοι Οργανισμοί.....	11
3.5	Επιτήρηση μετά τη Διάθεση και Μεταβατικές Διατάξεις.....	12
4	Διαδικασία πιστοποίησης προϊόντος βάσει IVDR.....	14
4.1	Εισαγωγή στη διαδικασία.....	14
4.2	Τεχνικός Φάκελος.....	15
4.3	Σύστημα Διαχείρισης ποιότητας.....	18
4.4	Εκτίμηση Συμμόρφωσης.....	20
4.5	Ρόλος κοινοποιημένου οργανισμού (Notified Body).....	23
4.6	Δήλωση Συμμόρφωσης & CE σήμανση.....	25
4.7	Καταχώρηση στο EUDAMED.....	27
5	Αξιολόγηση Απόδοσης και Κλινικά Δεδομένα.....	29
5.1	Επιστημονική εγκυρότητα.....	29
5.2	Αναλυτική απόδοση.....	31
5.3	Κλινική Απόδοση.....	32
5.4	Post-Market Performance Follow-up.....	34
6	Post-Market Surveillance (PMS) και Vigilance System.....	35
6.1	Παρακολούθηση προϊόντος μετά τη διάθεση.....	35
6.2	Υποχρεώσεις του κατασκευαστή.....	36
6.3	Αναφορά συμβάντων.....	37
6.4	Διορθωτικές & Προληπτικές ενέργειες.....	38
6.5	Περιοδική Αναφορά Ασφαλείας (PSUR).....	39
7	Case Study - Μετατροπή RUO αντιδραστήριου NGS πάνελ σε CE-IVD προϊόν.....	40
7.1	Καθορισμός σκοπού χρήσης και ταξινόμηση υπό το IVDR.....	40
7.2	Σύστημα ποιότητας και Τεχνικός Φάκελος.....	41
7.3	Αξιολόγηση επιδόσεων.....	42
7.4	Διαδικασία πιστοποίησης με συμμετοχή Κοινοποιημένου Οργανισμού.....	44
7.5	Μετάβαση για τον κατασκευαστή και τον τελικό χρήστη.....	44

8	Συμπεράσματα & Προτάσεις	46
9	Βιβλιογραφία.....	48

1 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα διπλωματική εργασία επικεντρώνεται στη συστηματική μελέτη του Κανονισμού (ΕΕ) 2017/746 (IVDR), ο οποίος αφορά τη ρύθμιση των *in vitro* διαγνωστικών προϊόντων (IVDs) στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Ο IVDR εισάγει σημαντικές αλλαγές συγκριτικά με την προηγούμενη Οδηγία IVDD (98/79/ΕΚ), θέτοντας αυστηρότερες απαιτήσεις για την τεκμηρίωση, αξιολόγηση και συνεχή εποπτεία των IVDs, με σκοπό την ενίσχυση της ασφάλειας των ασθενών και της διαφάνειας στη διάθεση διαγνωστικών προϊόντων στην αγορά.

Η εργασία εξετάζει σε βάθος τη δομή και το περιεχόμενο του κανονισμού, περιλαμβάνοντας ανάλυση των γενικών απαιτήσεων ασφάλειας και απόδοσης, των κατηγοριών επικινδυνότητας των προϊόντων, και των διαδρομών εκτίμησης συμμόρφωσης ανάλογα με την κλάση του προϊόντος. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην τεχνική τεκμηρίωση, η οποία πλέον απαιτεί μια πολυεπίπεδη και ενεργή προσέγγιση, καλύπτοντας στοιχεία όπως η περιγραφή σχεδιασμού και κατασκευής, ο έλεγχος κινδύνου, η ανίχνευση απόδοσης, και οι απαιτήσεις για κλινική τεκμηρίωση.

Στο επίκεντρο της ανάλυσης βρίσκεται η έννοια της αξιολόγησης απόδοσης, η οποία αποτελεί κεντρικό άξονα του IVDR. Η εργασία εξετάζει τις τρεις συνιστώσες της αξιολόγησης – επιστημονική εγκυρότητα, αναλυτική και κλινική απόδοση – και τη συσχέτισή τους με τη συνολική αξιοπιστία και ασφάλεια του προϊόντος. Επιπλέον, παρουσιάζεται η σημασία της εφαρμογής Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας (βάσει ISO 13485), καθώς και η ανάγκη εμπλοκής κοινοποιημένου οργανισμού για τη συμμόρφωση προϊόντων μεσαίου και υψηλού κινδύνου.

Η εργασία επίσης αναδεικνύει τη σημασία της παρακολούθησης προϊόντων μετά τη διάθεσή τους στην αγορά, μέσω των διαδικασιών Post-Market Surveillance (PMS) και του συστήματος vigilance, που στοχεύουν στην αναγνώριση, καταγραφή και αντιμετώπιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών ή ελλείψεων απόδοσης. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στις διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA), καθώς και στον κύκλο βελτιστοποίησης προϊόντων βάσει εμπειρικών δεδομένων από την πραγματική χρήση.

Συνολικά, η εργασία επιδιώκει να αποσαφηνίσει τις βασικές αρχές και απαιτήσεις του IVDR και να προσφέρει μια πλήρη εικόνα της διαδικασίας πιστοποίησης ενός IVD προϊόντος στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Παράλληλα, καταγράφει τις προκλήσεις που εντοπίζονται στην εφαρμογή του κανονισμού – όπως η ανάγκη εξειδικευμένης τεκμηρίωσης, η περιορισμένη διαθεσιμότητα κοινοποιημένων οργανισμών, και η πολυπλοκότητα των αξιολογήσεων – υπογραμμίζοντας τη σημασία της προληπτικής συμμόρφωσης για την επιτυχή και ασφαλή κυκλοφορία καινοτόμων διαγνωστικών προϊόντων στην αγορά.

2 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εργασία παρουσιάζει τον πρόσφατο Κανονισμό της Ευρωπαϊκής Ένωσης σχετικά με τα διαγνωστικά ιατροτεχνολογικά προϊόντα in vitro (IVDR, Κανονισμός ΕΕ 2017/746). Ο Κανονισμός αυτός σηματοδοτεί μια σημαντική εξέλιξη, αντικαθιστώντας την Οδηγία 98/79/ΕΚ (IVDD) και επιφέροντας ουσιαστικές αλλαγές στις διαδικασίες έγκρισης, αξιολόγησης και εποπτείας των προϊόντων αυτών. Μέσω αυτής της μελέτης αναδεικνύονται αναλυτικά οι νέες απαιτήσεις, οι κανονιστικές διαδικασίες και οι ενδεχόμενες προκλήσεις που αντιμετωπίζουν τόσο οι κατασκευαστές όσο και οι επαγγελματίες υγείας.

2.1 Αντικείμενο Μελέτης

Η παρούσα μελέτη έχει ως κεντρικό άξονα την αναλυτική εξέταση του νέου νομοθετικού πλαισίου που εισάγει ο IVDR. Συγκεκριμένα, αναλύονται οι αλλαγές που φέρνει ο κανονισμός αυτός συγκριτικά με την προηγούμενη Οδηγία IVDD, με ιδιαίτερη έμφαση στις διαδικασίες κατηγοριοποίησης των προϊόντων, τις απαιτήσεις τεκμηρίωσης της κλινικής απόδοσης και αξιολόγησης, καθώς και στον έλεγχο και την παρακολούθηση των προϊόντων μετά την κυκλοφορία τους. Επιπλέον, στόχος της μελέτης είναι να αποτυπώσει και να εξετάσει τις κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις του νέου πλαισίου, εστιάζοντας ιδιαίτερα στις δυσκολίες που μπορεί να προκύψουν για μικρές και μεσαίες επιχειρήσεις, αλλά και για τα εργαστήρια που δραστηριοποιούνται στον τομέα των διαγνωστικών εξετάσεων.

2.2 Ιστορικό και Κίνητρα

Η μετάβαση από την προηγούμενη Οδηγία IVDD στον νέο Κανονισμό IVDR υπαγορεύθηκε από την ανάγκη αντιμετώπισης διαπιστωμένων κενών και αδυναμιών που σχετίζονταν με τη διαφάνεια, την αξιοπιστία και την ασφάλεια των διαγνωστικών προϊόντων. Η εφαρμογή της IVDD κατέδειξε πως υπήρχαν σημαντικά προβλήματα στην εποπτεία της αγοράς, στην ποιότητα και στην επάρκεια της κλινικής τεκμηρίωσης. Η Ευρωπαϊκή Ένωση προχώρησε στην εισαγωγή του IVDR, με στόχο τη βελτίωση της προστασίας της δημόσιας υγείας, τη διασφάλιση της ποιότητας των προϊόντων και την ενίσχυση της ανταγωνιστικότητας των Ευρωπαϊκών εταιρειών στον διεθνή χώρο των ιατροτεχνολογικών προϊόντων.

2.3 Μεθοδολογία

Για την πραγματοποίηση αυτής της εργασίας υιοθετήθηκε η μεθοδολογία της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης (Systematic Literature Review - SLR), η οποία προσφέρει μια ολοκληρωμένη και αντικειμενική επισκόπηση της διαθέσιμης επιστημονικής βιβλιογραφίας. Συγκεκριμένα, έγινε χρήση επίσημων εγγράφων της Ευρωπαϊκής Επιτροπής (MDCG guidelines), του επίσημου κειμένου του IVDR, καθώς και άρθρων που έχουν δημοσιευθεί σε αναγνωρισμένα επιστημονικά περιοδικά όπως το HemaSphere και Clinical Chemistry Laboratory Medicine. Η μέθοδος αυτή επέτρεψε την αξιολόγηση και σύνθεση των πιο πρόσφατων και αξιόπιστων πληροφοριών και τη διαμόρφωση μιας στέρεης βάσης για τη μελέτη.

3 ΤΟ ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΓΙΑ ΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ IN VITRO – Ο ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2017/746 (IVDR)

3.1 Πεδίο εφαρμογής και κατηγοριοποίηση των IVDs

Ο Κανονισμός (ΕΕ) 2017/746 για τα in vitro διαγνωστικά ιατροτεχνολογικά προϊόντα (IVDR) αντικατέστησε την προηγούμενη Οδηγία 98/79/ΕΚ (IVDD) και τέθηκε σε ισχύ το 2017. Σε αντίθεση με την IVDD, η οποία έπρεπε να μεταφερθεί στην εθνική νομοθεσία, ο IVDR εφαρμόζεται άμεσα σε όλα τα κράτη-μέλη, διασφαλίζοντας ενιαία εφαρμογή των κανόνων σε όλη την ΕΕ. Το πεδίο εφαρμογής του IVDR είναι ευρύτερο από πριν, καλύπτοντας όλα τα in vitro διαγνωστικά ιατροτεχνολογικά προϊόντα και τα εξαρτήματά τους, καθώς και ορισμένες δοκιμές που αναπτύσσονται εντός εργαστηρίων. Τα «ενδοεργαστηριακά» διαγνωστικά (in-house IVDs) που αναπτύσσονται και χρησιμοποιούνται εντός φορέων υγείας πλέον υπάγονται στον κανονισμό: μπορούν να εξαιρούνται από πλήρη αξιολόγηση συμμόρφωσης εφόσον πληρούν τις αυστηρές προϋποθέσεις του άρθρου 5(5), όπως το να χρησιμοποιούνται μόνο στο ίδιο ίδρυμα υγείας που τα κατασκευάζει και να συμμορφώνονται με τις σχετικές γενικές απαιτήσεις ασφάλειας και απόδοσης (Παράρτημα Ι).

Μια σημαντική αλλαγή που εισάγει ο IVDR είναι ένα νέο σύστημα ταξινόμησης των IVD βάσει κινδύνου. Τα διαγνωστικά προϊόντα κατηγοριοποιούνται σε τέσσερις κλάσεις – Α, Β, Γ και Δ – με την Κλάση Α να αντιστοιχεί στο χαμηλότερο κίνδυνο και τη Δ στο υψηλότερο. Τα προϊόντα Κλάσης Α έχουν χαμηλό κίνδυνο για τον ασθενή και τη δημόσια υγεία. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν εργαστηριακά όργανα, γενικά αντιδραστήρια ή θρεπτικά υλικά καλλιέργειας, και δοχεία δειγμάτων, τα οποία δεν παράγουν από μόνα τους διαγνωστικό αποτέλεσμα. Αυτές οι συσκευές θεωρούνται χαμηλού κινδύνου και σύμφωνα με τον IVDR δεν απαιτούν την εμπλοκή Κοινοποιημένου Οργανισμού για τη συμμόρφωσή τους.

Η Κλάση Β ορίζεται ως κατηγορία μέτριου κινδύνου και λειτουργεί ως «προεπιλογή» για IVD που δεν υπάγονται στις ειδικές περιπτώσεις υψηλότερων κλάσεων. Στην Κλάση Β εντάσσονται συνήθως πολλές συνήθεις δοκιμές όπου ένα εσφαλμένο αποτέλεσμα δεν θα απειλούσε τη ζωή του ασθενούς. Η Κλάση Γ περιλαμβάνει διαγνωστικά υψηλότερου

κινδύνου, όπου ένα λανθασμένο αποτέλεσμα θα μπορούσε να οδηγήσει σε σοβαρή βλάβη της υγείας ή θάνατο. Παραδείγματα συσκευών Κλάσης Γ είναι οι εξετάσεις για ορισμένες μολυσματικές ασθένειες, οι βιοδείκτες καρκίνου, τα γενετικά τεστ προληπτικού ελέγχου, καθώς και τα «συνοδευτικά διαγνωστικά» (companion diagnostics) που χρησιμοποιούνται για την επιλογή θεραπειών. Τα προϊόντα αυτά ενέχουν σημαντικό κίνδυνο σε περίπτωση ανακρίβειών, δικαιολογώντας την κατάταξή τους σε υψηλότερη κλάση.

Η Κλάση Δ συγκροτεί τις συσκευές υψηλότερου κινδύνου, οι οποίες ενέχουν σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία και τους ασθενείς. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν εξετάσεις για ανίχνευση επικίνδυνων παθογόνων σε δείγματα αίματος (π.χ. διαγνωστικά για ιούς όπως HIV ή ηπατίτιδα σε αίμα προς μετάγγιση), οι δοκιμές προσδιορισμού ομάδων αίματος ή ισοσυμβατότητας, και άλλα κρίσιμα διαγνωστικά. Ένα λανθασμένο αποτέλεσμα από μία δοκιμασία Κλάσης Δ θα μπορούσε να έχει εκτεταμένες και σοβαρές συνέπειες (για παράδειγμα, μόλυνση του αίματος σε μεταγγίσεις). Για τον λόγο αυτό, ο IVDR επιβάλλει τις αυστηρότερες απαιτήσεις στις συσκευές Κλάσης Δ, συμπεριλαμβανομένων πρόσθετων ελέγχων πριν από τη διάθεση: διαδικασία διαβούλευσης με ανεξάρτητη ομάδα ειδικών και, όπου υπάρχει, δοκιμή κάθε παρτίδας από Ευρωπαϊκό Εργαστήριο Αναφοράς για συσκευές υψηλού κινδύνου.

Η μετάβαση στο σύστημα κατάταξης βάσει κινδύνου υπό τον IVDR έχει διευρύνει σημαντικά την κανονιστική εποπτεία. Υπό την IVDD, μόνο περίπου 8% των IVD έπρεπε να ελεγχθούν από Κοινοποιημένο Οργανισμό, ενώ με τον IVDR εκτιμάται ότι το ποσοστό αυτό θα αυξηθεί στο ~78–80% των προϊόντων. Ουσιαστικά, εκτός από τις μη αποστειρωμένες συσκευές Κλάσης Α, όλα τα IVD πλέον απαιτούν αξιολόγηση συμμόρφωσης από Κοινοποιημένο Οργανισμό πριν φέρουν τη σήμανση CE. Αυτό διασφαλίζει ότι οι διαγνωστικές εξετάσεις με μεσαίο και υψηλό κίνδυνο υποβάλλονται σε ενδελεχή έλεγχο για την ασφάλεια και την απόδοσή τους. Εντούτοις, η αυξημένη ζήτηση για ελέγχους έχει προκαλέσει πίεση στις διαθέσιμες υποδομές – έως τις αρχές του 2023 είχαν οριστεί μόνο οκτώ Κοινοποιημένοι Οργανισμοί για τον IVDR σε όλη την ΕΕ. Αυτό αποτελεί έναν από τους λόγους που η ΕΕ εισήγαγε παρατεταμένες μεταβατικές περιόδους, δίνοντας στους κατασκευαστές περισσότερο χρόνο για συμμόρφωση με τον νέο κανονισμό.

3.2 Γενικές Απαιτήσεις Ασφάλειας και Απόδοσης – Τεχνικός Φάκελος

Όλες οι in vitro διαγνωστικές συσκευές που εμπίπτουν στον IVDR πρέπει να συμμορφώνονται με τις Γενικές Απαιτήσεις Ασφάλειας και Απόδοσης (ΓΑΑΑ) που καθορίζονται στο Παράρτημα Ι του κανονισμού. Οι απαιτήσεις αυτές αντικαθιστούν τις ουσιώδεις απαιτήσεις της παλαιότερης οδηγίας και αποτελούν ένα εκτενές σύνολο αρχών σχεδιασμού και κατασκευής που εφαρμόζονται σε συσκευές κάθε κατηγορίας κινδύνου. Μια συσκευή πρέπει να σχεδιάζεται και να κατασκευάζεται έτσι ώστε να είναι ασφαλής και να επιτυγχάνει την προβλεπόμενη απόδοσή της, παρέχοντας το κλινικό όφελος χωρίς να διακυβεύεται η ασφάλεια των ασθενών ή των χρηστών. Η συμμόρφωση με τις ΓΑΑΑ είναι υποχρεωτική για όλα τα IVD πριν από τη σήμανση CE, ανεξάρτητα από την κλάση κινδύνου.

Οι ΓΑΑΑ καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα παραμέτρων, από τη συνολική απόδοση της συσκευής και τη διαχείριση κινδύνου. Οι κατασκευαστές υποχρεούνται να εφαρμόζουν ένα σύστημα διαχείρισης κινδύνου (ISO 14971,) για τον εντοπισμό και τον μετριασμό των κινδύνων που σχετίζονται με τη συσκευή τους. Πρέπει επίσης να διασφαλίζουν ότι η συσκευή επιτυγχάνει την επιδιωκόμενη αναλυτική και κλινική της απόδοση και ότι οποιοιδήποτε υπολειπόμενοι κίνδυνοι είναι αποδεκτοί σε σύγκριση με τα οφέλη. Δίνεται έμφαση στη μηχανική χρηστικότητας (human factors) ώστε να ελαχιστοποιούνται τα σφάλματα χρήσης, λαμβάνοντας υπόψη το προφίλ του χρήστη και το περιβάλλον

χρήσης. Για παράδειγμα, ο IVDR απαιτεί ρητά οι συσκευές να σχεδιάζονται με αντοχή καθ' όλη τη δηλωμένη διάρκεια ζωής τους και ότι όλοι οι γνωστοί υπολειπόμενοι κίνδυνοι, τυχόν παρενέργειες ή αντενδείξεις γνωστοποιούνται στους χρήστες (π.χ. στις οδηγίες χρήσης).

Αξιοσημείωτο είναι ότι οι ΓΑΑΑ του IVDR εισάγουν πιο σαφείς απαιτήσεις για ορισμένους τύπους συσκευών και τεχνολογιών. Για παράδειγμα, οι διαγνωστικές συσκευές που ενσωματώνουν λογισμικό πρέπει να αναπτύσσονται και να διατηρούνται σύμφωνα με σύγχρονες διεργασίες κύκλου ζωής λογισμικού, συμπεριλαμβανομένων μέτρων κυβερνοασφάλειας για την προστασία της ακεραιότητας των δεδομένων και την ασφάλεια των ασθενών. Ο κανονισμός ενισχύει επίσης τις απαιτήσεις για τη σήμανση: οι συσκευές πρέπει να φέρουν στον ετικέτα τους έναν μοναδικό κωδικό αναγνώρισης (UDI) για ιχνηλασιμότητα, και οι οδηγίες χρήσης τους οφείλουν να περιέχουν όλες τις πληροφορίες που χρειάζονται για την ασφαλή χρήση, συμπεριλαμβανομένων προειδοποιήσεων για υπολειπόμενους κινδύνους, περιορισμών της εξέτασης και του προφίλ των προβλεπόμενων χρηστών. Αυτές οι απαιτήσεις διασφαλίζουν διαφάνεια και επιτρέπουν στους χρήστες (εργαστήρια, κλινικούς ή ασθενείς) να κατανοούν πλήρως την απόδοση της εξέτασης και τυχόν περιορισμούς της.

Πέραν της συμμόρφωσης με τις ΓΑΑΑ, οι κατασκευαστές πρέπει να καταρτίζουν εκτενή Τεχνικό Φάκελο για κάθε συσκευή, όπως ορίζεται στα Παραρτήματα II και III του IVDR. Το Παράρτημα II προσδιορίζει το περιεχόμενο του τεχνικού φακέλου, συμπεριλαμβανομένης της λεπτομερούς περιγραφής της συσκευής, πληροφοριών για τον σχεδιασμό και την κατασκευή, των αποτελεσμάτων διαχείρισης κινδύνου, των δεδομένων επαλήθευσης και επικύρωσης, καθώς και των αποδείξεων συμμόρφωσης με καθεμία από τις σχετικές ΓΑΑΑ. Το Παράρτημα III συμπληρώνει αυτά με απαιτήσεις για την τεκμηρίωση επιτήρησης μετά τη διάθεση, όπως τα σχέδια μετα-αγοραστικής παρακολούθησης απόδοσης (PMPF). Ο τεχνικός αυτός φάκελος πρέπει να διατηρείται επικαιροποιημένος και να είναι διαθέσιμος για έλεγχο από Κοινοποιημένους Οργανισμούς και αρμόδιες αρχές. Ουσιαστικά, τεκμηριώνει τη διαδικασία ανάπτυξης της συσκευής και αποδεικνύει την ασφάλεια και την απόδοσή της καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος.

Για να διαθέσει ένα IVD στην αγορά βάσει του IVDR, ο κατασκευαστής πρέπει επίσης να συντάξει μια Δήλωση Συμμόρφωσης ΕΕ (σύμφωνα με το Παράρτημα IV) δηλώνοντας ότι η συσκευή πληροί τις απαιτήσεις του κανονισμού, και να επιθέσει τη σήμανση CE στο προϊόν. Η χρήση εναρμονισμένων ευρωπαϊκών προτύπων και Κοινών Προδιαγραφών (CS) ενθαρρύνεται για τη διευκόλυνση της συμμόρφωσης· εάν μια συσκευή συμμορφώνεται με σχετικές εναρμονισμένες προδιαγραφές (π.χ. για συστήματα ποιότητας ή μεθόδους εργαστηριακών δοκιμών), τεκμαίρεται ότι πληροί τις αντίστοιχες ΓΑΑΑ. Επιπλέον, ο IVDR επιτρέπει στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή να θεσπίσει Κοινές Προδιαγραφές (βάσει του άρθρου 9) για ορισμένες συσκευές υψηλού κινδύνου, όπου είναι απαραίτητο. Οι κατασκευαστές αναμένεται να ακολουθούν οποιεσδήποτε τέτοιες προδιαγραφές (για παράδειγμα, όσες έχουν καθοριστεί για συσκευές Κλάσης Δ) επιπροσθέτως των γενικών απαιτήσεων. Συνολικά, η τήρηση των ΓΑΑΑ, με την υποστήριξη προτύπων και διεξοδικής τεκμηρίωσης, αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση για την επίδειξη της ασφάλειας και της απόδοσης ενός IVD σύμφωνα με τον IVDR.

3.3 Αξιολόγηση Απόδοσης, Κλινικά Στοιχεία και Μελέτες

Στο πλαίσιο του IVDR, κάθε διαγνωστικό προϊόν *in vitro* πρέπει να υποβάλλεται σε αξιολόγηση απόδοσης ώστε να παραχθούν επαρκή κλινικά δεδομένα που τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την απόδοσή του. Η αξιολόγηση απόδοσης συνιστά μια συστηματική εκτίμηση της επιστημονικής εγκυρότητας, της αναλυτικής απόδοσης και της κλινικής απόδοσης της συσκευής. Αυτά τα τρία στοιχεία αποτελούν τον πυρήνα των κλινικών τεκμηρίων για ένα IVD:

- a) η επιστημονική εγκυρότητα αναφέρεται στη συσχέτιση του στόχου με μια κλινική κατάσταση ή παράμετρο (δηλ. ότι ο βιοδείκτης συνδέεται ουσιαστικά με τη συγκεκριμένη νόσο ή κατάσταση),
- b) η αναλυτική απόδοση δείχνει την ικανότητα της συσκευής να ανιχνεύει ή να μετρά αξιόπιστα τον αναλύτη (π.χ. η ακρίβεια, η ευαισθησία και η ειδικότητα του τεστ υπό ελεγχόμενες συνθήκες),
- c) η κλινική απόδοση καταδεικνύει την ικανότητα της συσκευής να παρέχει κλινικά χρήσιμα αποτελέσματα, δηλαδή πώς η εξέταση επηρεάζει στην πράξη τη διάγνωση ή τη διαχείριση του ασθενούς. Μέσω αυτής της αξιολόγησης, ο κατασκευαστής πρέπει να αποδείξει ότι το IVD επιτυγχάνει τον σκοπό χρήσης και το κλινικό όφελος που ισχυρίζεται, συμμορφούμενο με τις σχετικές ΓΑΑΑ ως προς την απόδοση.

Ο IVDR απαιτεί η αξιολόγηση απόδοσης να σχεδιάζεται και να διενεργείται με μεθοδικό τρόπο, ανάλογο της κλάσης κινδύνου και του βαθμού καινοτομίας της συσκευής. Οι κατασκευαστές οφείλουν να καταρτίζουν ένα Σχέδιο Αξιολόγησης Απόδοσης (PEP) (όπως περιγράφεται στο Παράρτημα XIII) ως μέρος του Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας τους. Το PEP προσδιορίζει τις πηγές δεδομένων και τις μεθόδους που θα χρησιμοποιηθούν για να αποδειχθεί η απόδοση και η επιστημονική εγκυρότητα της συσκευής. Σε πολλές περιπτώσεις, οι κατασκευαστές θα συγκεντρώσουν και θα αξιολογήσουν ήδη διαθέσιμα δεδομένα (όπως βιβλιογραφία, κλινική εμπειρία ή συγκρίσεις με μεθόδους αναφοράς) και, όπου χρειάζεται, θα παραγάγουν νέα δεδομένα μέσω μελετών απόδοσης. Οι συσκευές υψηλού κινδύνου και οι καινοτόμες εξετάσεις απαιτούν συνήθως πιο αυστηρά και εκτενή δεδομένα τεκμηρίωσης. Η κατευθυντήρια οδηγία MDCG 2022-2 περιγράφει τις γενικές αρχές για τα κλινικά τεκμήρια, υπογραμμίζοντας ότι η έκταση των αποδεικτικών στοιχείων πρέπει να ανταποκρίνεται στον κίνδυνο της συσκευής και στην τρέχουσα επιστημονική πρακτική – δηλαδή, όσο υψηλότερος ο κίνδυνος ή πιο πρωτοποριακή η εξέταση, τόσο πιο αυστηρά και εκτεταμένα πρέπει να είναι τα δεδομένα που την στηρίζουν (συχνά συμπεριλαμβανομένης της διεξαγωγής μελετών κλινικής απόδοσης).

Σε περιπτώσεις όπου τα υπάρχοντα δεδομένα δεν επαρκούν για να αποδείξουν κάποια από τις πτυχές της απόδοσης, ο IVDR υποχρεώνει τους κατασκευαστές να διενεργούν μελέτες απόδοσης (κλινικές μελέτες απόδοσης) για τη συλλογή επιπλέον στοιχείων. Τέτοιες μελέτες περιλαμβάνουν τη δοκιμή του IVD σε δείγματα από ανθρώπους σε κλινικό ή εργαστηριακό περιβάλλον, σύμφωνα με καθορισμένα πρωτόκολλα και με τήρηση δεοντολογικών απαιτήσεων (Κεφάλαιο VI του IVDR, άρθρα 57–77). Για παράδειγμα, ένας κατασκευαστής ενός νέου τεστ Κλάσης Γ ή Δ ενδέχεται να χρειαστεί να διεξαγάγει μια προοπτική κλινική μελέτη απόδοσης για να προσδιορίσει την ευαισθησία και την ειδικότητα της εξέτασης στον προβλεπόμενο πληθυσμό ασθενών. Ο IVDR περιλαμβάνει λεπτομερείς διατάξεις για τον τρόπο διεξαγωγής των μελετών απόδοσης, συμπεριλαμβανομένων απαιτήσεων για την ενημερωμένη συγκατάθεση, την έγκριση πρωτοκόλλου μελέτης και την αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων κατά τη διάρκεια της μελέτης. Τα δεδομένα από σωστά σχεδιασμένες μελέτες απόδοσης ενσωματώνονται στα κλινικά τεκμήρια που υποστηρίζουν τη σήμανση CE της συσκευής.

Μια νέα έννοια που εισάγει ο IVDR είναι η παρακολούθηση της απόδοσης μετά τη διάθεση (PMPF), η οποία αντίστοιχα θυμίζει την μετα-κυκλοφοριακή παρακολούθηση κλινικών δεδομένων (PMCF) του κανονισμού MDR. Ακόμη και μετά τη σήμανση CE και τη διάθεση ενός IVD στην αγορά, ο κατασκευαστής πρέπει να συλλέγει και να αξιολογεί ενεργητικά δεδομένα σχετικά με την απόδοση της συσκευής, ώστε να διασφαλίζεται ότι συνεχίζει να είναι ασφαλής, αποτελεσματική και σύμφωνη με την τρέχουσα τεχνολογία. Ο IVDR απαιτεί ρητά την ύπαρξη σχεδίου PMPF ως μέρος της διαδικασίας αξιολόγησης απόδοσης (Παράρτημα XIII), και τα αποτελέσματα του PMPF τροφοδοτούν τις περιοδικές ενημερώσεις της έκθεσης αξιολόγησης απόδοσης. Για παράδειγμα, ένας κατασκευαστής μπορεί μέσω του PMPF να συγκεντρώνει δεδομένα για το πώς η εξέταση αποδίδει σε ευρύτερη κλινική πρακτική ή να παρακολουθεί σπάνιες περιπτώσεις ψευδών αποτελεσμάτων, αναθεωρώντας τις δηλώσεις απόδοσης αν χρειαστεί. Αυτός ο συνεχής κύκλος συλλογής στοιχείων βοηθά στη διατήρηση της συμμόρφωσης της συσκευής και στον έγκαιρο εντοπισμό τυχόν αναγκών για διορθωτικές ενέργειες ή βελτιώσεις στη διάρκεια ζωής της.

Για τα IVD με τον υψηλότερο κίνδυνο (Κλάση Δ), ο IVDR επιβάλλει επίσης πρόσθετους ελέγχους ώστε να διασφαλιστεί η αξιοπιστία των κλινικών δεδομένων. Ορισμένες συσκευές Κλάσης Δ, όπως τεστ για νέους επικίνδυνους παθογόνους παράγοντες, υπόκεινται σε ανεξάρτητη διαβούλευση με ομάδα εμπειρογνομόνων σχετικά με την αξιολόγηση απόδοσης, πριν από τη χορήγηση πιστοποίησης. Επιπλέον, εάν έχουν οριστεί Ευρωπαϊκά Εργαστήρια Αναφοράς για αυτόν τον τύπο τεστ, αυτά πρέπει να επαληθεύσουν μέσω εργαστηριακών δοκιμών τις δηλωθείσες επιδόσεις της συσκευής. Αυτές οι προβλέψεις λειτουργούν ως ένα επιπλέον επίπεδο ασφαλείας για εξετάσεις με δυνητικά ευρεία επίδραση στη δημόσια υγεία, προσθέτοντας εξωτερική αξιολόγηση στα δεδομένα του κατασκευαστή. Συνολικά, η έμφαση του IVDR στα κλινικά τεκμήρια – όπως περιγράφεται στις οδηγίες της MDCG και υλοποιείται μέσω απαιτήσεων πριν και μετά τη διάθεση – αντιπροσωπεύει μια σημαντική ενίσχυση της βάσης αποδείξεων που απαιτείται για τα IVD στην Ευρώπη.

3.4 Διαδικασίες Συμμόρφωσης και Κοινοποιημένοι Οργανισμοί

Η διαδικασία αξιολόγησης της συμμόρφωσης για τη σήμανση CE βάσει του IVDR εξαρτάται από την κλάση κινδύνου της συσκευής, όπως ορίζεται στο Κεφάλαιο V και τα Παραρτήματα IX–XI του κανονισμού. Για τις χαμηλού κινδύνου συσκευές Κλάσης A (μη αποστειρωμένες), ο κατασκευαστής μπορεί να δηλώσει τη συμμόρφωση μόνος του, ετοιμάζοντας τον τεχνικό φάκελο και τη Δήλωση Συμμόρφωσης ΕΕ χωρίς την παρέμβαση Κοινοποιημένου Οργανισμού. Ωστόσο, όλες οι συσκευές υψηλότερων κλάσεων – δηλαδή οι Κλάσεις B, Γ και Δ, καθώς και οι αποστειρωμένες της Κλάσης A – πρέπει να υποβληθούν σε αξιολόγηση συμμόρφωσης με τη συμμετοχή ενός Κοινοποιημένου Οργανισμού. Ο IVDR προβλέπει διάφορες διαδρομές αξιολόγησης της συμμόρφωσης. Σε γενικές γραμμές, οι κατασκευαστές συσκευών Κλάσης B, Γ και Δ εφαρμόζουν ένα πλήρες σύστημα διαχείρισης ποιότητας και το υποβάλλουν σε έλεγχο από Κοινοποιημένο Οργανισμό, μαζί με τον τεχνικό φάκελο (διαδρομή Παραρτήματος IX). Εναλλακτικά, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός εξέτασης τύπου (Παράρτημα X) και διασφάλισης ποιότητας παραγωγής (Παράρτημα XI). Ανεξαρτήτως της διαδρομής που ακολουθείται, το επίπεδο ελέγχου και η ανάμιξη του Κοινοποιημένου Οργανισμού αυξάνεται ανάλογα με την κλάση κινδύνου της συσκευής.

Οι Κοινοποιημένοι Οργανισμοί είναι ανεξάρτητοι οργανισμοί που διορίζονται από τις αρχές για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης των συσκευών. Σύμφωνα με τον IVDR, οι Κοινοποιημένοι Οργανισμοί πρέπει να πληρούν σημαντικά αυστηρότερα κριτήρια για τον διορισμό τους, ειδικά όσον αφορά την επιστημονική και τεχνική τους επάρκεια στην αξιολόγηση IVD. Η διαδικασία ορισμού τους περιλαμβάνει κοινές αξιολογήσεις από εθνικές και ευρωπαϊκές αρχές, και λιγότεροι οργανισμοί έχουν καταφέρει να πιστοποιηθούν υπό αυτές τις αυστηρότερες προϋποθέσεις σε σύγκριση με το προηγούμενο καθεστώς. Μόλις οριστεί, ένας Κοινοποιημένος Οργανισμός είναι υπεύθυνος για τη διεξαγωγή ενδεδειγμένων αξιολογήσεων συμμόρφωσης: ελέγχει το σύστημα ποιότητας του κατασκευαστή, εξετάζει τον τεχνικό φάκελο (συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών κατασκευής και των στοιχείων αξιολόγησης απόδοσης) και επαληθεύει ότι πληρούνται όλες οι κανονιστικές απαιτήσεις προτού εκδώσει τα πιστοποιητικά CE. Για τις συσκευές Κλάσης Δ, ο Κοινοποιημένος Οργανισμός συντονίζει επίσης την πρόσθετη διαδικασία διαβούλευσης με τις επιτροπές εμπειρογνομόνων και τα εργαστήρια αναφοράς όπου απαιτείται. Ο IVDR προβλέπει επίσης ότι οι Κοινοποιημένοι Οργανισμοί θα παρακολουθούνται και θα επαναξιολογούνται περιοδικά ώστε να διατηρούν την αναγκαία ικανότητα και αμεροληψία.

Ο IVDR οριοθετεί σαφώς τις ευθύνες όλων των οικονομικών φορέων στην αλυσίδα εφοδιασμού. Ο κατασκευαστής, ως ο πρωταρχικά υπεύθυνος, πρέπει να διασφαλίζει ότι η συσκευή του έχει σχεδιαστεί και παραχθεί σύμφωνα με τον IVDR – αυτό περιλαμβάνει την εγκαθίδρυση και διατήρηση ενός κατάλληλου Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας

(άρθρο 10(8)), τη σύνταξη του τεχνικού φακέλου και τη διενέργεια αξιολόγησης απόδοσης καθώς και επιτήρησης μετά τη διάθεση. Οι κατασκευαστές πρέπει επίσης να ορίσουν τουλάχιστον ένα Υπεύθυνο Πρόσωπο για τη Ρυθμιστική Συμμόρφωση με εξειδίκευση στους κανονισμούς (άρθρο 15), το οποίο θα επιβλέπει βασικές πτυχές όπως η συμμόρφωση των προϊόντων, η πληρότητα της τεχνικής τεκμηρίωσης και η αναφορά τυχόν συμβάντων. Πριν διαθέσει μια συσκευή στην αγορά, ο κατασκευαστής επιθέτει τη σήμανση CE και καταρτίζει τη Δήλωση Συμμόρφωσης ΕΕ, αναλαμβάνοντας πλήρως τη νομική ευθύνη για το προϊόν. Οι Εξουσιοδοτημένοι Αντιπρόσωποι (για κατασκευαστές εκτός ΕΕ) αναλαμβάνουν παρομοίως τις υποχρεώσεις να διασφαλίζουν τη συμμόρφωση εξ ονόματος του κατασκευαστή.

Ομοίως, ο IVDR καθορίζει ρητά τις υποχρεώσεις των εισαγωγέων και διανομέων. Οι εισαγωγείς πρέπει να επαληθεύουν ότι το προϊόν φέρει σήμανση CE και ότι ο κατασκευαστής έχει εκπληρώσει τις απαιτήσεις (για παράδειγμα, να υπάρχει Δήλωση Συμμόρφωσης ΕΕ και κατάλληλη επισήμανση στη σωστή γλώσσα), καθώς και να βεβαιώνονται ότι ο κατασκευαστής εκτός ΕΕ έχει ορίσει Ευρωπαϊό Εξουσιοδοτημένο Αντιπρόσωπο. Οι εισαγωγείς οφείλουν επίσης να αναγράφουν το όνομά και τη διεύθυνσή τους στη συσκευή ή τη συσκευασία της και να καταχωρίζουν τους ίδιους καθώς και τις συσκευές που εισάγουν στο ηλεκτρονικό σύστημα Eudamed. Οι διανομείς υποχρεούνται να ενεργούν με δέουσα προσοχή: πριν διαθέσουν μια συσκευή, ελέγχουν ότι η επισήμανση και τα συνοδευτικά έγγραφα τηρούν τις προβλεπόμενες διαδικασίες, προτού διαθέσουν μια συσκευή. Εάν οι εισαγωγείς ή διανομείς αντιληφθούν ότι μια συσκευή δεν είναι σύμφωνη, δεν πρέπει να τη διαθέσουν και οφείλουν να ενημερώσουν τον κατασκευαστή και τις αρχές. Επιπλέον, κάθε εισαγωγέας και διανομέας πρέπει να διατηρεί την ιχνηλασιμότητα των προϊόντων (κρατώντας στοιχεία για το από ποιον προμηθεύτηκε και σε ποιον διέθεσε τη συσκευή) και να συνδράμει σε τυχόν διορθωτικές ενέργειες όπως ανακλήσεις. Με αυτόν τον τρόπο, όλοι οι φορείς που εμπλέκονται στη διάθεση IVD εντός ΕΕ συμβάλλουν στη συμμόρφωση των προϊόντων και στην παρακολούθηση της ασφάλειάς τους.

3.5 Επιτήρηση μετά τη Διάθεση και Μεταβατικές Διατάξεις

Ο IVDR αρχικά προβλεπόταν να εφαρμοστεί πλήρως μετά από μια μεταβατική περίοδο πέντε ετών (Ημερομηνία Εφαρμογής: 26 Μαΐου 2022), οπότε όλα τα διαγνωστικά προϊόντα *in vitro* στην αγορά της ΕΕ θα έπρεπε να συμμορφώνονται με τον νέο κανονισμό. Μια μεταβατική διάταξη (άρθρο 110 IVDR) επέτρεπε σε συσκευές με πιστοποιητικά ή δηλώσεις συμμόρφωσης βάσει της παλιάς οδηγίας IVDD να συνεχίσουν να διατίθενται στην αγορά έως τον Μάιο 2022 (και σε ορισμένες περιπτώσεις έως τον Μάιο 2024 για έγκυρα πιστοποιητικά), ώστε οι κατασκευαστές να έχουν χρόνο να προσαρμοστούν. Ωστόσο, αρκετά πριν από αυτήν την προθεσμία έγινε σαφές ότι πολλοί κατασκευαστές IVD – και ο περιορισμένος αριθμός Κοινοποιημένων Οργανισμών – δεν θα ήταν έτοιμοι εγκαίρως. Η πανδημία COVID-19 και η έλλειψη επαρκών Κοινοποιημένων Οργανισμών δημιούργησαν σημαντικές προκλήσεις στη μετάβαση. Προκειμένου να αποφευχθούν ελλείψεις κρίσιμων διαγνωστικών εξετάσεων, οι αρχές της ΕΕ προχώρησαν στην προσαρμογή των μεταβατικών ρυθμίσεων.

Στις αρχές του 2022, υιοθετήθηκε ένας τροποποιητικός κανονισμός (Κανονισμός (ΕΕ) 2022/112) που εισήγαγε κλιμακωτές προθεσμίες μετάβασης για τα IVD ανάλογα με την κλάση κινδύνου τους. Αντί όλα τα παλαιά προϊόντα να μην επιτρέπονται μετά τον Μάιο 2022 (ή 2024 για ορισμένα πιστοποιητικά), η περίοδος χάριτος επεκτάθηκε: τα IVD υψηλότερου κινδύνου έλαβαν περισσότερο χρόνο για να συμμορφωθούν με τον IVDR. Συγκεκριμένα, οι υφιστάμενες συσκευές Κλάσης Δ (υψηλού κινδύνου) επιτράπηκε να συνεχίσουν σύμφωνα με τους κανόνες της IVDD έως τις 26 Μαΐου 2025, οι συσκευές Κλάσης Γ έως τις 26 Μαΐου 2026, και οι συσκευές Κλάσης Β και οι αποστειρωμένες

Κλάσης Α έως τις 26 Μαΐου 2027, υπό την προϋπόθεση ότι πληρούσαν ορισμένες προϋποθέσεις. Αυτές οι προϋποθέσεις περιλάμβαναν ότι οι συσκευές δεν θα υφίσταντο σημαντικές τροποποιήσεις στον σχεδιασμό ή τον σκοπό χρήσης, θα συνέχιζαν να συμμορφώνονται με την IVDD, και ότι οι κατασκευαστές θα έπαιρναν μέτρα προς τη συμμόρφωση με τον IVDR (όπως η εφαρμογή συστήματος ποιότητας κατά IVDR και η κατάθεση αίτησης σε Κοινοποιημένο Οργανισμό εντός συγκεκριμένων προθεσμιών). Αυτή η σταδιακή προσέγγιση μείωσε την άμεση πίεση και διασφάλισε ότι ζωτικής σημασίας διαγνωστικά προϊόντα θα μπορούσαν να παραμείνουν διαθέσιμα κατά τη διάρκεια της μετάβασης.

Οι μεταβατικές διατάξεις του IVDR αφορούν επίσης τις ενδοεργαστηριακές δοκιμές και άλλες ειδικές περιπτώσεις. Για τις διαγνωστικές συσκευές που κατασκευάζονται και χρησιμοποιούνται εντός ιδρυμάτων υγείας (“in-house” συσκευές), ο IVDR επιβάλλει ορισμένες προϋποθέσεις στο άρθρο 5(5), ωστόσο η εφαρμογή μερικών από αυτές καθυστέρησε χρονικά. Ο τροποποιητικός κανονισμός του 2022 ανέβαλε την εφαρμογή των περισσότερων απαιτήσεων του άρθρου 5(5) (όπως οι υποχρεώσεις τεκμηρίωσης και αιτιολόγησης για τις ενδοεργαστηριακές δοκιμές) έως τις 26 Μαΐου 2024, και έδωσε ακόμη μεγαλύτερη παράταση για μία συγκεκριμένη απαίτηση – την υποχρέωση ότι δεν υπάρχει ισοδύναμη διαθέσιμη συσκευή με σήμανση CE (άρθρο 5(5)(δ)) – έως τις 26 Μαΐου 2028. Αυτή η επέκταση αναγνώρισε τη δυσκολία των εργαστηρίων νοσοκομείων να συμμορφωθούν άμεσα με όλες τις υποχρεώσεις του IVDR, παρέχοντάς τους πρόσθετο χρόνο για να ικανοποιήσουν τις απαιτήσεις για το σύστημα ποιότητας και τις γνωστοποιήσεις σχετικά με τις ενδοεργαστηριακές δοκιμές.

Περαιτέρω προσαρμογές στη μετάβαση του IVDR έγιναν το 2023 και 2024. Τον Μάρτιο 2023, η ΕΕ κατάργησε την προθεσμία «διάθεσης υπολοίπων» που θα υποχρέωνε οποιοδήποτε εναπομένον απόθεμα συσκευών IVD (που είχε διατεθεί στην αγορά βάσει της IVDD) να αποσυρθεί μετά τον Μάιο 2025. Αυτή η αλλαγή (με τον Κανονισμό (ΕΕ) 2023/607) σημαίνει ότι τέτοιες συσκευές που έχουν ήδη διατεθεί στην αγορά πριν τις καταληκτικές ημερομηνίες μετάβασης μπορούν να συνεχίσουν να διατίθενται ή να χρησιμοποιούνται μέχρι την ημερομηνία λήξης τους, μειώνοντας τη σπατάλη και αποφεύγοντας αιφνίδιες διακοπές στον εφοδιασμό. Στη συνέχεια, το 2024, υιοθετήθηκε ένας δεύτερος τροποποιητικός κανονισμός (Κανονισμός (ΕΕ) 2024/1860) για να επεκτείνει περαιτέρω τα χρονοδιαγράμματα μετάβασης για ορισμένες κατηγορίες IVD, λόγω συνεχιζόμενων ανησυχιών σχετικά με την ικανότητα των Κοινοποιημένων Οργανισμών. Με την τελευταία αυτή παράταση, οι παλαιές συσκευές Κλάσης Δ μπορούν να παραμείνουν στην αγορά έως 31 Δεκεμβρίου 2027, οι συσκευές Κλάσης Γ έως 31 Δεκεμβρίου 2028, και οι συσκευές Κλάσης Β και οι αποστειρωμένες Κλάσης Α έως 31 Δεκεμβρίου 2029, εφόσον εξακολουθούν να πληρούνται οι προϋποθέσεις περί μη σημαντικών αλλαγών, διαρκούς συμμόρφωσης και σταδιακής εφαρμογής των απαιτήσεων του IVDR. Οι κατασκευαστές, για παράδειγμα, πρέπει να διαθέτουν ένα σύστημα ποιότητας σύμφωνο με τον IVDR έως τις 26 Μαΐου 2025 και να έχουν υποβάλει αίτηση σε Κοινοποιημένο Οργανισμό μέχρι τις νέες σταδιακές προθεσμίες (2025–2027 ανάλογα με την κλάση) ώστε να επωφεληθούν από αυτές τις παρατάσεις.

Σημειώνεται ότι κατά τη διάρκεια αυτών των παρατεταμένων μεταβατικών περιόδων, ορισμένες απαιτήσεις του IVDR εφαρμόζονται ήδη σε όλα τα προϊόντα, ακόμη και σε εκείνα που επιτρέπεται να παραμείνουν στην αγορά με πιστοποίηση IVDD. Συγκεκριμένα, οι κατασκευαστές και οι λοιποί οικονομικοί φορείς πρέπει να συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις του IVDR σχετικά με την επιτήρηση μετά τη διάθεση στην αγορά, την επαγρύπνηση (αναφορά συμβάντων) και την καταχώριση των συσκευών και των φορέων, ήδη από την αρχική ημερομηνία εφαρμογής τον Μάιο 2022. Αυτό διασφαλίζει ότι υπάρχει ένα ελάχιστο επίπεδο σύγχρονης παρακολούθησης και διαφάνειας ακόμη και για τα παλαιά προϊόντα. Συνοψίζοντας, οι μεταβατικές διατάξεις έχουν ρυθμιστεί με τρόπο ώστε να αποτρέψουν κενά στη διάγνωση στην υγειονομική περίθαλψη, επιτρέποντας μια σταδιακή μετάβαση στα νέα ρυθμιστικά πρότυπα. Οι κατασκευαστές ενθαρρύνονται έντονα να μην καθυστερούν τα σχέδια μετάβασής τους, καθώς περαιτέρω παρατάσεις θεωρούνται απίθανες και οι αυστηρότερες απαιτήσεις του IVDR για τεκμηρίωση και ποιότητα αποτελούν πλέον το νέο σημείο αναφοράς για τα διαγνωστικά προϊόντα in vitro στην ΕΕ.

4 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΒΑΣΕΙ IVDR

4.1 Εισαγωγή στη διαδικασία

Ο Κανονισμός (ΕΕ) 2017/746 για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα in vitro (IVDR) εισάγει ένα ενιαίο, αυστηρό και διαφανές ρυθμιστικό πλαίσιο για όλα τα προϊόντα διάγνωσης in vitro που κυκλοφορούν στην ευρωπαϊκή αγορά. Η απαίτηση για τη συμμόρφωση με τον IVDR αντικαθιστά το προηγούμενο καθεστώς της Οδηγίας IVDD (98/79/ΕΚ), το οποίο για δεκαετίες προσέφερε μεγαλύτερη ευελιξία, κυρίως λόγω της δυνατότητας αυτό-πιστοποίησης των περισσότερων IVDs. Με την εισαγωγή του IVDR, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή επιδιώκει να ενισχύσει την ασφάλεια των ασθενών, την ποιότητα των προϊόντων, αλλά και να καθιερώσει ένα υψηλό και εναρμονισμένο επίπεδο ρυθμιστικής συμμόρφωσης μεταξύ των κρατών μελών (European Commission, 2017).

Η πιστοποίηση προϊόντων βάσει IVDR προϋποθέτει ένα πλήρες σύνολο διαδικασιών που αφορούν την τεχνική τεκμηρίωση, την αξιολόγηση της απόδοσης, τη συμμόρφωση με τις γενικές απαιτήσεις ασφάλειας και απόδοσης (GSPR), τη διαχείριση ποιότητας, την εμπλοκή κοινοποιημένων οργανισμών, καθώς και την εγγραφή στο ευρωπαϊκό μητρώο EUDAMED. Ειδικά για προϊόντα υψηλού ή μέσου κινδύνου, όπως τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται για μοριακή διάγνωση ή γενετικά τεστ με τεχνολογίες NGS (Next Generation Sequencing), η διαδικασία αυτή αποκτά ιδιαίτερη πολυπλοκότητα λόγω της φύσης των ίδιων των βιοδεικτών, της πληθώρας μεταλλάξεων και της ανάγκης για αυστηρή τεκμηρίωση κλινικής και αναλυτικής εγκυρότητας (MDCG, 2022-2).

Η Ελλάδα, ως κράτος-μέλος της ΕΕ, συμμορφώνεται πλήρως με τον IVDR, με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) να διαδραματίζει ενεργό ρόλο ως κοινοποιημένος οργανισμός για συγκεκριμένες κατηγορίες IVD προϊόντων. Ωστόσο, παρατηρούνται καθυστερήσεις στη στελέχωση, περιορισμοί στη διαθεσιμότητα τεχνικού προσωπικού και έλλειψη τυποποιημένων κατευθυντήριων γραμμών σε εθνικό επίπεδο, που μπορεί να επιτείνουν τη διάρκεια και την πολυπλοκότητα της διαδικασίας πιστοποίησης (MedTech Europe, 2022).

Το κεφάλαιο αυτό εστιάζει στη συστηματική παρουσίαση των βημάτων που πρέπει να ακολουθήσει ένας κατασκευαστής για να πιστοποιήσει ένα IVD προϊόν σύμφωνα με τον IVDR. Πιο συγκεκριμένα, αναλύονται η σύνταξη του τεχνικού φακέλου, οι απαιτήσεις του ISO 13485, οι δυνατοί δρόμοι εκτίμησης συμμόρφωσης, ο ρόλος και οι ευθύνες των κοινοποιημένων οργανισμών, η δήλωση συμμόρφωσης και σήμανση CE, και η καταχώρηση στο EUDAMED. Το όλο πλαίσιο συνοδεύεται από πρακτικά παραδείγματα και αναφορές σε πηγές για την καλύτερη κατανόηση της διαδικασίας.

Αναγνωρίζοντας τη σημασία της μετάβασης των IVD προϊόντων από ερευνητικά εργαλεία σε διαγνωστικές λύσεις πλήρως συμμορφούμενες με τον IVDR, η κατανόηση των προκλήσεων, των διαδικασιών και των απαιτήσεων αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχημένη διάθεση και χρήση τέτοιων προϊόντων στην ευρωπαϊκή αγορά, με ασφάλεια και αξιοπιστία.

4.2 Τεχνικός Φάκελος

Ο «Τεχνικός Φάκελος» ενός *in vitro* διαγνωστικού προϊόντος (IVD) σύμφωνα με τον Κανονισμό (ΕΕ) 2017/746 (IVDR) αποτελεί το συγκεντρωτικό αρχείο όλων των απαραίτητων πληροφοριών και αποδείξεων που τεκμηριώνουν τη συμμόρφωση του προϊόντος με τις απαιτήσεις του κανονισμού (European Commission, 2017). Πρόκειται για ένα εκτενές, οργανωμένο σύνολο τεχνικών εγγράφων που πρέπει να είναι σαφές, εύκολα προσβάσιμο και κατανοητό τόσο από τον κατασκευαστή όσο και από τους αξιολογητές (π.χ. κοινοποιημένους οργανισμούς ή αρχές). Ο τεχνικός φάκελος απαιτείται για κάθε προϊόν ή οικογένεια προϊόντων και πρέπει να ενημερώνεται διαρκώς καθ' όλο τον κύκλο ζωής του προϊόντος (European Commission, 2017). Για παράδειγμα, στην περίπτωση ενός αντιδραστηρίου NGS panel για το γονίδιο BRCA, ο τεχνικός φάκελος θα πρέπει να τεκμηριώνει λεπτομερώς όλα τα στάδια ανάπτυξης και αξιολόγησης του panel, από το σχεδιασμό των εκκινήτων (primers) μέχρι τα δεδομένα απόδοσης στις δοκιμές. Σύμφωνα με το παράρτημα II του IVDR, ο τεχνικός φάκελος περιλαμβάνει πληθώρα επιμέρους στοιχείων με επιστημονικό και νομοτεχνικό χαρακτήρα (European Commission, 2017). Ενδεικτικά, τα κύρια τμήματα του τεχνικού φακέλου είναι τα εξής:

- Περιγραφή και προδιαγραφές του προϊόντος: Αναγράφονται η ονομασία και μια γενική περιγραφή της συσκευής, ο δηλωμένος σκοπός χρήσης (intended purpose) και οι χρήστες στους οποίους απευθύνεται. Περιλαμβάνονται λεπτομέρειες όπως τι ανιχνεύει ή μετρά το προϊόν, αν προορίζεται για διάγνωση, πρόγνωση ή έλεγχο ασθενειών, το είδος των δειγμάτων (π.χ. αίμα, ιστός) και ο πληθυσμός-στόχος (Annex II, IVDR; European Commission, 2017). Για παράδειγμα, στο panel BRCA θα δηλώνεται ότι ανιχνεύει μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1/2 για τον προσδιορισμό γενετικής προδιάθεσης σε καρκίνο μαστού/ωοθηκών, με χρήση DNA από αίμα ή σάλιο, και ότι προορίζεται για εργαστηριακή χρήση από εξειδικευμένους επαγγελματίες. Επίσης, στο τεχνικό αρχείο αναφέρεται η ταξινόμηση κινδύνου της συσκευής (κατηγορία A, B, C ή D) με αιτιολόγηση των κανόνων ταξινόμησης που εφαρμόστηκαν (π.χ. γενετικό τεστ για σοβαρή πάθηση πιθανώς στην Κατηγορία C βάσει του Κανόνα 3 του IVDR – testing για γενετική προδιάθεση) (MDCG, 2020-16).
- Πληροφορίες που παρέχει ο κατασκευαστής: Αυτό περιλαμβάνει όλα τα έγγραφα επισήμανσης, δηλαδή την ετικέτα του προϊόντος και τις οδηγίες χρήσης (IFU) σε κατανοητή γλώσσα για τους τελικούς χρήστες, στις επίσημες γλώσσες των κρατών όπου θα διατεθεί (European Commission, 2017). Για παράδειγμα, το kit NGS BRCA πρέπει να συνοδεύεται από οδηγίες που εξηγούν τη διαδικασία εξαγωγής DNA, την πρωτοκόλληση της αλληλούχισης και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς και κατάλληλες προειδοποιήσεις ή περιορισμούς (π.χ. “μόνο για διαγνωστική χρήση *in vitro*”, CE-IVD σήμανση, κ.λπ.). Η επισήμανση και το φυλλάδιο οδηγιών αποτελούν μέρος του φακέλου και πρέπει να συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις του παραρτήματος I (π.χ. να αναφέρουν τον υπεύθυνο κατασκευαστή, τον αναγνωριστικό κωδικό UDI, ειδικές συνθήκες αποθήκευσης, ημερομηνίες λήξης, κ.ά.).
- Σχεδιαστικές και κατασκευαστικές πληροφορίες: Ο τεχνικός φάκελος τεκμηριώνει το στάδιο του σχεδιασμού (design) του προϊόντος και τον τρόπο κατασκευής του. Περιλαμβάνονται λεπτομέρειες για τα βασικά συστατικά (π.χ. ολιγονουκλεοτίδια, ένζυμα πολυμεράσης, αντιδραστήρια βιβλιοθήκης αλληλούχισης) και την αρχή λειτουργίας της δοκιμασίας (π.χ. targeted NGS ανάλυση εξονίων των BRCA με χρήση υβριδικών ιχνών ή PCR εμπλουτισμού) (European Commission, 2017). Επίσης, καταγράφονται όλα τα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας: από την προμήθεια πρώτων υλών και τα κρίσιμα σημεία ελέγχου ποιότητας, έως τις διαδικασίες συναρμολόγησης, συσκευασίας και τελικού ελέγχου του προϊόντος (ISO 13485 απαιτήσεις – βλέπε ενότητα 4.3). Στον φάκελο αναφέρονται και όλοι οι χώροι παραγωγής ή/και υπεργολάβοι που εμπλέκονται, ώστε να υπάρχει ιχνηλασιμότητα της διαδικασίας (European Commission, 2017).

- Γενικές απαιτήσεις ασφαλείας και απόδοσης: Ο κατασκευαστής οφείλει να αποδεικνύει ότι το προϊόν πληροί όλες τις σχετικές Γενικές Απαιτήσεις Ασφαλείας και Απόδοσης του παραρτήματος I του IVDR (European Commission, 2017). Στον τεχνικό φάκελο συμπεριλαμβάνεται ένας πίνακας συμμόρφωσης όπου αναφέρεται κάθε επιμέρους απαίτηση του παραρτήματος I και τεκμηριώνεται πώς ικανοποιείται – είτε μέσω εφαρμογής εναρμονισμένων προτύπων, είτε μέσω εναλλακτικών λύσεων. Εδώ γίνεται και διασταύρωση με σχετικά έγγραφα του φακέλου που αποτελούν αποδείξεις (π.χ. εκθέσεις δοκιμών, μελέτες κλπ.). Για παράδειγμα, μια απαίτηση είναι η ηλεκτρική ασφάλεια για εξοπλισμό – αν το panel περιλαμβάνει λογισμικό ανάλυσης, ίσως εφαρμοστεί το πρότυπο IEC 62304 (ανάπτυξη ιατρικού λογισμικού), κάτι που θα σημειωθεί στον πίνακα συμμόρφωσης. Ο κατασκευαστής πρέπει να δηλώσει και ποιες απαιτήσεις δεν ισχύουν (με αιτιολόγηση). Στην ουσία, αυτό το μέρος εξηγεί πώς κάθε ρίσκο ή κίνδυνος έχει αντιμετωπιστεί με κατάλληλα μέτρα, θωρακίζοντας έτσι την ασφάλεια του ασθενή και την αξιοπιστία της διάγνωσης (MDCG, 2022-2).
- Ανάλυση ωφελημάτων-κινδύνων & Διαχείριση κινδύνων: Σύμφωνα με το IVDR, πρέπει να τεκμηριώνεται ότι τα κλινικά οφέλη από τη χρήση του IVD υπερέρχουν τυχόν κινδύνων. Ο φάκελος περιλαμβάνει την ανάλυση οφέλους/κινδύνου και τη μελέτη διαχείρισης κινδύνων (risk management) του προϊόντος (European Commission, 2017). Η διαχείριση κινδύνων γίνεται βάσει του προτύπου ISO 14971 και περιλαμβάνει τον εντοπισμό πιθανών κινδύνων (π.χ. ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα που θα μπορούσε να οδηγήσει σε παράλειψη προληπτικής μαστεκτομής), την εκτίμηση της σοβαρότητάς τους και τα μέτρα μείωσης που ελήφθησαν. Για ένα NGS τεστ BRCA, κίνδυνοι μπορεί να περιλαμβάνουν την πιθανότητα τεχνικού σφάλματος στην αλληλούχιση ή λανθασμένης ανάλυσης δεδομένων. Ο τεχνικός φάκελος θα καταγράφει τις λύσεις (π.χ. πολλαπλοί έλεγχοι ποιότητας, επικύρωση του λογισμικού ανάλυσης) και τα αποτελέσματα της αξιολόγησης ότι οι υπολειπόμενοι κίνδυνοι είναι αποδεκτοί σε σύγκριση με το όφελος (έγκαιρη ανίχνευση προδιαθεσικών μεταλλάξεων) (Johnson et al., 2020).
- Επαλήθευση και επικύρωση προϊόντος (Product verification & validation): Αυτό είναι ίσως το μεγαλύτερο και πιο κρίσιμο μέρος του τεχνικού φακέλου. Περιλαμβάνει όλα τα αποτελέσματα δοκιμών, μελετών και αναλύσεων που αποδεικνύουν ότι το προϊόν πληροί τις προδιαγραφές του και τις νομικές απαιτήσεις (European Commission, 2017). Ειδικότερα, για IVD όπως τα NGS panels, απαιτούνται στοιχεία από:
- Μελέτες αναλυτικής απόδοσης: Τεκμηριώνεται η ακρίβεια και αξιοπιστία της μέτρησης. Περιλαμβάνονται παράμετροι όπως η ευαισθησία ανίχνευσης, η εξειδίκευση (specificity) ως προς τη μη ανίχνευση ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, η ακρίβεια (precision/repeatability) σε επαναλαμβανόμενες δοκιμές, η ορθότητα (trueness) σε σύγκριση με πρότυπα αναφοράς, και το μετρήσιμο εύρος της δοκιμασίας (dynamic range) (European Commission, 2017; MDCG, 2022-2). Για παράδειγμα, ο κατασκευαστής ενός BRCA NGS kit θα περιλάβει δεδομένα που δείχνουν ότι το panel μπορεί να ανιχνεύσει μεταλλάξεις με συχνότητα π.χ. 5% στο δείγμα με 95% ευαισθησία και ότι τα αποτελέσματα είναι επαναλήψιμα σε διαφορετικά εργαστήρια (αναπαραγωγιμότητα).
- Μελέτες κλινικής απόδοσης και κλινικά δεδομένα: Στον IVDR, η κλινική τεκμηρίωση (clinical evidence) για IVD συσκευές αποτελεί συνδυασμό τριών πυλώνων – επιστημονική εγκυρότητα, αναλυτική απόδοση και κλινική απόδοση (MDCG, 2022-2). Η επιστημονική εγκυρότητα αφορά το κατά πόσον ο βιοδείκτης που ανιχνεύεται σχετίζεται με μια κλινική κατάσταση (π.χ. οι μεταλλάξεις BRCA είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο ότι αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου – αυτό στηρίζεται σε βιβλιογραφία και κατευθυντήριες οδηγίες). Η αναλυτική απόδοση, όπως αναφέρθηκε, είναι η τεχνική επίδοση της δοκιμής. Η κλινική απόδοση είναι το πώς η δοκιμή επιδρά σε κλινικό επίπεδο – π.χ. η διαγνωστική ευαισθησία/ειδικότητα σε ασθενείς, η θετική και αρνητική προγνωστική αξία όταν εφαρμόζεται στον στόχο πληθυσμό (MDCG, 2022-2). Στον τεχνικό φάκελο του κατασκευαστή πρέπει να περιλαμβάνεται Έκθεση Αξιολόγησης Απόδοσης (Performance Evaluation Report) που συνοψίζει όλα τα ανωτέρω και συμπεραίνει ότι το προϊόν είναι κατάλληλο για τον

δηλωμένο σκοπό του (European Commission, 2017). Για πολλά IVD (όπως τα γενετικά τεστ τύπου BRCA panel), η κλινική απόδοση μπορεί να τεκμηριωθεί με συνδυασμό βιβλιογραφικών δεδομένων (αν π.χ. το τεστ βασίζεται σε γνωστή τεχνολογία) και ενδεχομένως με κάποιες κλινικές μελέτες ή δοκιμές επιδόσεων σε πραγματικά δείγματα. Ο IVDR απαιτεί πιο αυστηρή τεκμηρίωση σε σχέση με το παλαιό καθεστώς της Οδηγίας 98/79/EK, ειδικά για προϊόντα με νέο μηχανισμό ή ένδειξη (European Commission, 2017).

- Μελέτες σταθερότητας: Περιλαμβάνεται τεκμηρίωση για τη σταθερότητα του προϊόντος ως προς τον χρόνο (shelf-life), τη χρήση και τις συνθήκες μεταφοράς (European Commission, 2017). Ο κατασκευαστής πρέπει να δείξει μέσω δοκιμών ότι τα αντιδραστήρια του kit παραμένουν αξιόπιστα μέχρι την ημερομηνία λήξης τους (π.χ. δοκιμές επιτάχυνσης γήρανσης και πραγματικού χρόνου για να υποστηριχθεί ότι το προϊόν είναι σταθερό για 12 μήνες στους 2-8°C). Επίσης, η σταθερότητα κατά τη χρήση (in-use stability) πρέπει να αξιολογηθεί – π.χ. πόσο διαρκούν τα αντιδραστήρια μετά το άνοιγμα του φιαλιδίου ή πόσες ώρες μπορεί το kit να μείνει στο μηχάνημα αλληλούχισης. Επιπλέον, η σταθερότητα στη μεταφορά εξετάζεται, δηλαδή αν το προϊόν αντέχει σε θερμοκρασιακές διακυμάνσεις κατά την αποστολή (π.χ. δοκιμές freeze/thaw ή υψηλών θερμοκρασιών). Όλα αυτά τα αποτελέσματα μπαίνουν στον φάκελο με σαφή συμπεράσματα για τις συνθήκες αποθήκευσης και μεταφοράς και τη δηλωμένη διάρκεια ζωής.
- Επικύρωση λογισμικού (software validation): Αν το προϊόν περιλαμβάνει λογισμικό (π.χ. ένα λογισμικό ανάλυσης των NGS δεδομένων που συνοδεύει το BRCA panel), ο φάκελος πρέπει να περιλαμβάνει αποδείξεις ότι το λογισμικό έχει επαληθευτεί και επικυρωθεί στο τελικό περιβάλλον χρήσης (European Commission, 2017). Αυτό σημαίνει ότι ο κατασκευαστής εκτελεί δοκιμές λογισμικού, έλεγχο αλγορίθμων για ορθότητα στην ανίχνευση μεταλλάξεων και αξιολόγηση ότι το λογισμικό λειτουργεί σωστά σε όλες τις καθορισμένες πλατφόρμες (π.χ. λειτουργικά συστήματα) χωρίς σφάλματα που να επηρεάζουν την ασφάλεια. Για παράδειγμα, θα τεκμηριωθεί ότι το λογισμικό αναλύει σωστά δεδομένα αλληλούχισης και δεν παραλείπει μεταλλάξεις ή δεν δημιουργεί ψευδείς συναγερμούς, μέσω δοκιμής με προκαθορισμένα datasets και σύγκριση με αναμενόμενα αποτελέσματα.
- Συμπληρωματικές πληροφορίες σε ειδικές περιπτώσεις: Ανάλογα με τη φύση του προϊόντος, ο φάκελος μπορεί να χρειάζεται επιπλέον ενότητες. Για παράδειγμα, εάν το IVD διατίθεται σε στείρα μορφή, πρέπει να περιγράφονται οι συνθήκες αποστείρωσης και να συμπεριλαμβάνεται έκθεση επικύρωσης των μεθόδων αποστείρωσης. Αν χρησιμοποιούνται υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης, πρέπει να δίνονται πληροφορίες για την προέλευση και τον έλεγχο αυτών των υλικών ώστε να αποφευχθεί η διασπορά λοιμώξεων. Εάν η συσκευή έχει μετρητική λειτουργία, τεκμηριώνονται οι μέθοδοι βαθμονόμησης (calibration) για την εξασφάλιση της ακρίβειας.

Ο πλήρης τεχνικός φάκελος υπό το IVDR, όπως διαφαίνεται από τα παραπάνω, απαιτεί πολύ εκτενή τεκμηρίωση συγκριτικά με το προηγούμενο καθεστώς. Ιδιαίτερα για προϊόντα αιχμής όπως τα πάνελ NGS, οι κατασκευαστές αντιμετωπίζουν την πρόκληση να συγκεντρώσουν δεδομένα αναλυτικής και κλινικής αξιολόγησης υψηλής ποιότητας που να ικανοποιούν τις αυστηρές απαιτήσεις (MDCG, 2022-2). Συχνά ανακύπτουν εμπόδια όπως η έλλειψη διαθέσιμων πιστοποιημένων υλικών αναφοράς για νέες γενετικές δοκιμές ή η δυσκολία οργάνωσης κλινικών μελετών για σπάνιες μεταλλάξεις. Επιπλέον, η τεχνολογία NGS παράγει τεράστιο όγκο δεδομένων, γεγονός που κάνει την ανάλυση και επικύρωση του λογισμικού ιδιαίτερα απαιτητική. Παρ' όλα αυτά, ο τεχνικός φάκελος είναι κεντρικής σημασίας: αποτελεί το βασικό αποδεικτικό στοιχείο που αξιολογεί ο Κοινοποιημένος Οργανισμός (Notified Body) κατά τη διαδικασία πιστοποίησης (βλ. ενότητα 4.5) και πάνω στον οποίο στηρίζεται η Δήλωση Συμμόρφωσης (ενότητα 4.6). Ένας πληρέστατος, καλά τεκμηριωμένος φάκελος όχι μόνο ικανοποιεί τις νομικές απαιτήσεις, αλλά διασφαλίζει και την ποιότητα του ίδιου του προϊόντος, εμπνέοντας εμπιστοσύνη σε εργαστήρια, ιατρούς και ασθενείς ότι το διαγνωστικό αποτέλεσμα του NGS panel είναι αξιόπιστο και κλινικά έγκυρο (European Commission, 2017; Johnson et al., 2020).

4.3 Σύστημα Διαχείρισης ποιότητας

Η εφαρμογή και διατήρηση ενός Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας (ΣΔΠ) είναι θεμελιώδης απαίτηση για τους κατασκευαστές ιατροδιαγνωστικών προϊόντων, ιδίως υπό το νέο κανονιστικό πλαίσιο του IVDR (European Commission, 2017). Το ΣΔΠ παρέχει τη δομή και τις διεργασίες με τις οποίες ο κατασκευαστής διασφαλίζει ότι τα προϊόντα του πληρούν σταθερά τις καθορισμένες προδιαγραφές και τις κανονιστικές απαιτήσεις καθ' όλη τη διάρκεια ζωής τους. Στον χώρο των ιατροτεχνολογικών προϊόντων, το διεθνώς αναγνωρισμένο πρότυπο ποιότητας είναι το ISO 13485:2016, το οποίο ευθυγραμμίζεται με τις απαιτήσεις των ευρωπαϊκών κανονισμών (MDR/IVDR) για συστήματα ποιότητας. Η συμμόρφωση με το ISO 13485 θεωρείται πρακτικά απαραίτητη, καθώς προσφέρει ένα τεκμηριωμένο πλαίσιο διαδικασιών που καλύπτει όλες τις φάσεις – από τον σχεδιασμό και την ανάπτυξη μέχρι την παραγωγή, τον ποιοτικό έλεγχο, τη διανομή, την εξυπηρέτηση και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία (post-market) (European Commission, 2017). Υποχρέωση ύπαρξης ΣΔΠ βάσει IVDR: Ο ίδιος ο κανονισμός IVDR απαιτεί από τους κατασκευαστές να θεσπίσουν και να εφαρμόζουν σύστημα διαχείρισης ποιότητας για τις συσκευές τους (άρθρο 10 του IVDR). Ειδικά για τις συσκευές κατηγορίας B, C και D, η πιστοποίηση από κοινοποιημένο οργανισμό περνά μέσα από την αξιολόγηση του ΣΔΠ του κατασκευαστή (Annex IX, IVDR). Αυτό σημαίνει ότι ο κοινοποιημένος οργανισμός θα πραγματοποιήσει ενδελεχή επιθεώρηση (audit) στο σύστημα ποιότητας της εταιρείας, ώστε να επιβεβαιώσει ότι οι διαδικασίες της συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις του κανονισμού και ότι υποστηρίζουν την ασφάλεια και απόδοση του προϊόντος (MDCG, 2019-13). Ακόμα και για κατασκευαστές κατηγορίας A (χαμηλού κινδύνου, χωρίς εμπλοκή κοινοποιημένου οργανισμού όταν η συσκευή δεν είναι στείρα), ο IVDR επιβάλλει την τήρηση τεχνικού φακέλου και διαδικασιών ποιότητας, κάτι που ουσιαστικά καθιστά απαραίτητη την ύπαρξη ενός εσωτερικού ΣΔΠ. Το ISO 13485 εξειδικεύεται στα ιατροτεχνολογικά προϊόντα και θέτει απαιτήσεις που συνάδουν με τις κανονιστικές υποχρεώσεις. Ορισμένα βασικά στοιχεία ενός ΣΔΠ κατά ISO 13485 (συναφή και με απαιτήσεις IVDR) περιλαμβάνουν:

Διοικητική ευθύνη και πολιτική ποιότητας: Η ανώτατη διοίκηση της εταιρείας πρέπει να δεσμεύεται για την ποιότητα, θεσπίζοντας σαφή πολιτική ποιότητας και στόχους. Πρέπει να ορίσει υπευθύνους για κρίσιμες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένου του Υπεύθυνου Συμμόρφωσης (Person Responsible for Regulatory Compliance) που απαιτεί ο IVDR (άρθρο 15), ο οποίος εξασφαλίζει ότι η κατασκευή και η τεκμηρίωση συμμορφώνονται με τον κανονισμό (European Commission, 2017).

Διαχείριση σχεδιασμού και ανάπτυξης: Το ΣΔΠ περιγράφει πώς ο κατασκευαστής διαχειρίζεται το project ανάπτυξης του προϊόντος. Αυτό περιλαμβάνει σχέδια σχεδιασμού (design plans), καθορισμό απαιτήσεων (design inputs), φάσεις ελέγχου σχεδιασμού, επαλήθευσης (verification) και επικύρωσης (validation) του σχεδίου. Στο πλαίσιο ενός NGS panel (π.χ. BRCA), αυτό σημαίνει ότι η εταιρεία θα έχει θεσπίσει βήματα όπως: αρχικές προδιαγραφές (π.χ. ποια γονίδια και μεταλλάξεις θα καλύπτει το panel, τι ευαισθησία απαιτείται), πρωτότυπο/δοκιμαστικές παρτίδες, αξιολόγηση ότι ο σχεδιασμός πληροί τις απαιτήσεις (verification, π.χ. έλεγχος ότι οι εκκινητές καλύπτουν όλες τις περιοχές ενδιαφέροντος) και τελική επικύρωση του ότι το προϊόν εκπληρώνει τον δηλωμένο σκοπό του (π.χ. δοκιμή σε αντιπροσωπευτικά δείγματα για να επιβεβαιωθεί η κλινική απόδοση).

Έλεγχος εγγράφων και αρχείων: Ένα αυστηρό σύστημα ελέγχου της τεκμηρίωσης είναι απαραίτητο. Όλες οι διαδικασίες, οδηγίες εργασίας, πρωτόκολλα δοκιμών, κ.λπ., πρέπει να ελέγχονται ως προς την έκδοση και την τροποποίησή τους. Ομοίως, πρέπει να διατηρούνται αρχεία (records) που αποδεικνύουν τη συμμόρφωση με

διαδικασίες και αποτελέσματα (π.χ. αναφορές δοκιμών, αρχεία εκπαίδευσης προσωπικού, εκθέσεις επιθεωρήσεων). Ο τεχνικός φάκελος (ενότητα 4.2) στην ουσία είναι ένα σύνολο τέτοιων αρχείων που ελέγχονται μέσω του ΣΔΠ.

Διαχείριση προμηθειών και παρακολούθηση προμηθευτών: Οι πρώτες ύλες και υπηρεσίες που χρησιμοποιεί ένας κατασκευαστής IVD (π.χ. συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια, ένζυμα, πλαστικά αναλώσιμα, ή και εργαστήρια υπερβολικής για δοκιμές) επηρεάζουν άμεσα την ποιότητα του προϊόντος. Το ΣΔΠ ορίζει διαδικασίες για την αξιολόγηση και επιλογή προμηθευτών, για σύναψη συμφωνιών ποιότητας, καθώς και για περιοδικές αξιολογήσεις των προμηθευτών (ISO 13485 §7.4). Έτσι διασφαλίζεται ότι, για παράδειγμα, τα αντιδραστήρια που αγοράζονται πληρούν καθορισμένες προδιαγραφές καθαρότητας και σταθερότητας, ή ότι ένα εξωτερικό εργαστήριο που διενεργεί μια δοκιμή απελευθέρωσης παρτίδας είναι κατάλληλα διαπιστευμένο.

Έλεγχος παραγωγής και διαδικασίες επιθεώρησης: Το ΣΔΠ τεκμηριώνει πώς ακριβώς γίνεται η παραγωγή κάθε παρτίδας του IVD, με τυποποιημένες διαδικασίες (SOPs), καθώς και πώς διενεργείται ο έλεγχος ποιότητας σε κρίσιμα στάδια. Για ένα kit NGS, αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν οδηγίες για κάθε βήμα (π.χ. σύνθεση και μίξη αντιδραστηρίων σε καθαρό περιβάλλον, συσκευασία σε καθορισμένες συνθήκες θερμοκρασίας κ.λπ.) και κριτήρια αποδοχής για το προϊόν (π.χ. κάθε παρτίδα αντιδραστηρίων πρέπει να περνά δοκιμή λειτουργικότητας με έλεγχο γνωστής μετάλλαξης BRCA πριν διατεθεί). Επίσης, πρέπει να διασφαλίζεται η ιχνηλασιμότητα κάθε παρτίδας υλικού – από την πρώτη ύλη μέχρι το τελικό προϊόν – ώστε σε περίπτωση προβλήματος να μπορεί να εντοπιστεί η αιτία και να ανακληθούν συγκεκριμένες παρτίδες εάν χρειαστεί (ISO 13485 §7.5, §7.5.3).

Διαχείριση κρίσιμων διεργασιών και αλλαγών: Το ΣΔΠ προβλέπει πώς αντιμετωπίζονται οι αλλαγές στο προϊόν ή στις διαδικασίες. Για παράδειγμα, αν ο κατασκευαστής θέλει να αλλάξει τον προμηθευτή ενός ενζύμου στο kit BRCA, πρέπει να ακολουθήσει διαδικασία ελέγχου αλλαγών (change control) όπου αξιολογείται ο πιθανός αντίκτυπος στην απόδοση, γίνονται επικαιροποιήσεις στη τεχνική τεκμηρίωση, και ενδεχομένως ενημερώνεται ο κοινοποιημένος οργανισμός πριν η αλλαγή υλοποιηθεί (MDCG, 2022-2). Ο IVDR απαιτεί αυστηρό έλεγχο αλλαγών ιδιαίτερα μετά την πιστοποίηση, ώστε η συσκευή να συνεχίσει να πληροί τις απαιτήσεις.

Διαχείριση παραπόνων, ανεπιθύμητων συμβάντων και διορθωτικών ενεργειών: Ένα αποτελεσματικό ΣΔΠ περιγράφει πώς συλλέγονται και διαχειρίζονται τα παράπονα πελατών ή αναφορών από την αγορά σχετικά με πιθανές δυσλειτουργίες. Επίσης, ορίζει διαδικασίες για αναφορά σοβαρών συμβάντων στις αρχές (vigilance) και για διερεύνηση της αιτίας (root cause analysis) προκειμένου να ληφθούν διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA) (ISO 13485 §8.2.2, §8.5). Για παράδειγμα, εάν ένα εργαστήριο αναφέρει ότι το NGS panel απέτυχε να ανιχνεύσει μια γνωστή μετάλλαξη σε έναν ασθενή (πιθανό ψευδώς αρνητικό), ο κατασκευαστής πρέπει άμεσα να καταγράψει το παράπονο, να το αξιολογήσει ως προς τη σοβαρότητα (αν π.χ. οδήγησε σε λάθος ιατρική απόφαση, αυτό είναι σοβαρό συμβάν που πρέπει να κοινοποιηθεί στις αρχές), και να διερευνήσει το τι πήγε λάθος (π.χ. πρόβλημα στο λογισμικό ή στην αλληλούχιση). Κατόπιν, θα υλοποιήσει CAPA – π.χ. διόρθωση του λογισμικού και ανάκληση/διόρθωση αποτελεσμάτων όπου χρειάζεται – και θα καταγράψει όλη τη διαδικασία. Αυτές οι ενέργειες πρέπει να γίνονται συστηματικά και τεκμηριωμένα.

Παρακολούθηση μετά την διάθεση του προϊόντος (Post-Market Surveillance): Ο IVDR δίνει μεγάλη έμφαση στη συνεχή παρακολούθηση της απόδοσης του προϊόντος αφού κυκλοφορήσει στην αγορά. Το ΣΔΠ πρέπει να περιλαμβάνει Σχέδιο Παρακολούθησης Μετά την Διάθεση (PMS plan) και, όπου απαιτείται, Σχέδιο Μετα-αγοραστικής Απόδοσης (PMPF) ειδικά για IVD (European Commission, 2017). Ο κατασκευαστής συλλέγει δεδομένα από την πραγματική χρήση (real-world use) του τεστ, αναλύει τυχόν τάσεις προβλημάτων, και εκδίδει Περιοδικές Εκθέσεις Ασφάλειας (PSUR) ή Αναφορές Μετα-αγοραστικής Παρακολούθησης ανάλογα με την κλάση. Έτσι διασφαλίζεται ότι τυχόν νέα στοιχεία (π.χ. εμφάνιση νέων μεταλλάξεων BRCA ή νέες μελέτες που αφορούν τον δείκτη) ενσωματώνονται στη συνεχή αξιολόγηση και βελτίωση του προϊόντος (MDCG, 2022-2).

Συνοπτικά, ένα ισχυρό Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας είναι ο σκελετός πάνω στον οποίο βασίζεται η συμμόρφωση ενός κατασκευαστή με το IVDR. Η πιστή εφαρμογή του ISO 13485 διασφαλίζει ότι όλες οι διεργασίες – από το σχεδιασμό έως την διανομή – τελούνται με ελεγχόμενο και επαναλήψιμο τρόπο, μειώνοντας την πιθανότητα σφαλμάτων και αυξάνοντας την αξιοπιστία του τελικού προϊόντος (European Commission, 2017). Για τις εταιρείες, ειδικά τις μικρότερες ή ακαδημαϊκές ομάδες που επιχειρούν να μετατρέψουν ένα ερευνητικό διαγνωστικό τεστ (RUO) σε πιστοποιημένο CE-IVD (π.χ. ένα NGS panel BRCA), η εφαρμογή ενός ΣΔΠ μπορεί να είναι προκλητική. Απαιτεί σημαντικό φόρτο τεκμηρίωσης, εκπαίδευση προσωπικού σε διαδικασίες ποιότητας και ενίοτε αλλαγή κουλτούρας από “ερευνητική ευελιξία” σε “αυστηρή τήρηση πρωτοκόλλων”. Ωστόσο, είναι απαραίτητο βήμα: χωρίς οργανωμένο ΣΔΠ, δεν μπορεί να εξασφαλιστεί η συνέπεια και η συμμόρφωση του παραγόμενου προϊόντος, ούτε φυσικά να επιτευχθεί πιστοποίηση από κοινοποιημένο οργανισμό (MDCG, 2022-2). Στην Ελλάδα, πολλές μικρές εταιρείες ή εργαστήρια αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην ανάπτυξη ενός πλήρους ΣΔΠ λόγω κόστους και έλλειψης τεχνογνωσίας, γεγονός που συνιστά πρακτικό εμπόδιο στην πορεία προς τη σήμανση CE. Παρά ταύτα, πρωτοβουλίες εκπαίδευσης και συμβουλευτικής, καθώς και η σταδιακή ευθυγράμμιση με το ISO 15189 (για τα εργαστήρια), βοηθούν τη μετάβαση στη νοοτροπία της ποιότητας. Εν τέλει, το ΣΔΠ δεν είναι απλώς τυπική απαίτηση: όταν εφαρμόζεται σωστά, βελτιώνει ουσιαστικά το προϊόν και την ασφάλεια των ασθενών.

4.4 Εκτίμηση Συμμόρφωσης

Η εκτίμηση συμμόρφωσης είναι η διαδικασία με την οποία επιβεβαιώνεται ότι ένα ιατροδιαγνωστικό προϊόν πληροί τις απαιτήσεις του IVDR προτού διατεθεί στην αγορά. Ο IVDR εισήγαγε ένα σαφώς αυστηρότερο και λεπτομερέστερο πλαίσιο αξιολόγησης σε σχέση με το προηγούμενο καθεστώς (IVDD), θεσπίζοντας κατηγορίες κινδύνου (A, B, C, D) και αντίστοιχες «διαδρομές» αξιολόγησης για κάθε κατηγορία (European Commission, 2017). Η κατηγορία κινδύνου κάθε IVD καθορίζεται βάσει των Κανόνων Ταξινόμησης (Annex VIII του IVDR) που λαμβάνουν υπόψη τον σκοπό χρήσης και τον δυνητικό κίνδυνο σε περίπτωση αποτυχίας του τεστ (MDCG, 2020-16). Ενδεικτικά, οι συσκευές κατηγορίας D είναι οι υψηλότερου κινδύνου (π.χ. τεστ για αίτηση αίματος HIV ή για έλεγχο του COVID-19 σε δότες οργάνων), κατηγορία C περιλαμβάνει σημαντικά τεστ όπως τα περισσότερα γενετικά τεστ και σύνθετα διαγνωστικά (π.χ. NGS panels για ογκολογικές μεταλλάξεις, companion diagnostics), κατηγορία B είναι μέτριου κινδύνου, ενώ η κατηγορία A είναι χαμηλού κινδύνου (π.χ. εργαστηριακά αναλώςιμα, διαλύματα βαθμονόμησης) (MDCG, 2020-16). Για κάθε κατηγορία, ο IVDR καθορίζει συγκεκριμένες διαδρομές εκτίμησης συμμόρφωσης που μπορεί να ακολουθήσει ο κατασκευαστής, πολλές εκ των οποίων απαιτούν την εμπλοκή ενός Κοινοποιημένου Οργανισμού. Σε αντίθεση με την προηγούμενη οδηγία, όπου ~80% των IVD μπορούσαν να αυτοπιστοποιηθούν (self-declare) χωρίς εξωτερικό έλεγχο, πλέον η πλειονότητα (περίπου 80-90%) των προϊόντων απαιτεί αξιολόγηση και πιστοποίηση από κοινοποιημένο οργανισμό (MedTech Europe, 2020). Αυτό αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες αλλαγές του IVDR, η οποία επηρεάζει καταλυτικά τους κατασκευαστές – ειδικά όσους δεν είχαν εξοικειωθεί με διαδικασίες πιστοποίησης στο παρελθόν. Ακολουθεί μια επισκόπηση των κύριων διαδρομών εκτίμησης συμμόρφωσης ανά κατηγορία συσκευής, όπως αυτές προβλέπονται από τον κανονισμό:

Κατηγορία A (Χαμηλού Κινδύνου): Οι συσκευές κλάσης A (π.χ. απλοί δοκιμαστικοί σωλήνες, υλικά καλλιέργειας χωρίς κρίσιμη διαγνωστική χρήση) δεν απαιτούν κοινοποιημένο οργανισμό, υπό την προϋπόθεση ότι δεν είναι στείρες. Ο κατασκευαστής μπορεί να προβεί σε αυτοδήλωση συμμόρφωσης, εφόσον καταρτίσει τον τεχνικό φάκελο (ενότητα 4.2), πληροί όλες τις σχετικές απαιτήσεις και υπογράψει τη Δήλωση Συμμόρφωσης. Ωστόσο, αν μια συσκευή κατηγορίας A διατίθεται στείρα (π.χ. αποστειρωμένα δοχεία συλλογής δείγματος), τότε απαιτείται η εμπλοκή κοινοποιημένου οργανισμού αλλά μόνο για την αξιολόγηση της διαδικασίας αποστείρωσης (Annex IX Chapter I σε

συνδυασμό με Annex XI) (European Commission, 2017). Στην πράξη, αυτό σημαίνει ότι ένας οργανισμός θα ελέγξει το σύστημα ποιότητας παραγωγής που αφορά τη σειρότητα. Τα προϊόντα κατηγορίας A παραμένουν τα πλέον “απλά” όσον αφορά τη διαδικασία πιστοποίησης, αλλά ο κατασκευαστής τους οφείλει παρ’ όλ’ αυτά να τηρεί το σύνολο του IVDR (τεχνικό φάκελο, PMS, κ.λπ.) έστω και αν δεν περνούν από NB.

Κατηγορία Β (Μέτριου Κινδύνου): Οι συσκευές κλάσης Β απαιτούν συμμετοχή κοινοποιημένου οργανισμού στο στάδιο της αξιολόγησης συμμόρφωσης. Συνήθως η συνήθης διαδρομή είναι η Βάσει Πλήρους Συστήματος Ποιότητας και αξιολόγησης του τεχνικού φακέλου (Annex IX του IVDR) (European Commission, 2017). Ο κατασκευαστής δηλαδή υιοθετεί ένα ΣΔΠ (ISO 13485) που ελέγχεται από τον οργανισμό, και επιπλέον ο οργανισμός αξιολογεί τουλάχιστον έναν αντιπροσωπευτικό τεχνικό φάκελο από τα προϊόντα κατηγορίας Β (εφόσον η εταιρεία έχει πολλαπλά παρόμοια προϊόντα). Υπάρχει δυνατότητα και εναλλακτικής διαδρομής: Εξέταση Τύπου (Annex X) + Διασφάλιση Ποιότητας Παραγωγής (Annex XI), όπου ο οργανισμός ελέγχει ξεχωριστά ένα δείγμα του προϊόντος (“τύπο”) και μετά το σύστημα παραγωγής του κατασκευαστή. Ωστόσο, στην πράξη οι περισσότεροι κατασκευαστές επιλέγουν το ενιαίο μονοπάτι του Annex IX. Για παράδειγμα, μια ανοσολογική εξέταση κατηγορίας Β θα απαιτήσει να υποβληθεί ο τεχνικός φάκελός της για αξιολόγηση (τουλάχιστον σε δείγμα) και να γίνει έλεγχος του ISO 13485 συστήματος της εταιρείας από τον NB. Μετά την επιτυχία αυτών, ο NB εκδίδει πιστοποιητικό συμμόρφωσης.

Κατηγορία C (Υψηλού/Σημαντικού Κινδύνου): Η κατηγορία C περιλαμβάνει κρίσιμα διαγνωστικά όπως τα περισσότερα γενετικά τεστ, βιοδείκτες για σοβαρές ασθένειες, εξετάσεις σε πλαίσιο θεραπευτικών αποφάσεων (companion diagnostics), κ.ά. (MDCG, 2020-16). Για παράδειγμα, ένα NGS panel για BRCA ή ένα τεστ γενετικής προδιάθεσης διαβήτη θα είναι κλάσης C. Για αυτές τις συσκευές, απαιτείται οπωσδήποτε κοινοποιημένος οργανισμός. Η βασική διαδρομή είναι και εδώ η αξιολόγηση βάσει Συστήματος Ποιότητας και Τεχνικού Φακέλου (Annex IX). Η διαφορά σε σχέση με την κατηγορία Β είναι ότι οι NB έχουν υποχρέωση να εξετάσουν πιο ενδελεχώς τους τεχνικούς φακέλους: στο πρώτο στάδιο πιστοποίησης συνήθως ελέγχεται ο φάκελος κάθε συσκευής κατηγορίας C ή τουλάχιστον ένας φάκελος ανά ομάδα συσκευών που παρουσιάζουν ομοιότητες. Επιπλέον, λόγω της φύσης των συσκευών C, ο NB μπορεί να απαιτήσει συμβουλευτική γνώμη από ειδικούς για κάποιες περιπτώσεις (π.χ. για ένα companion diagnostic ενδέχεται να συμβουλευτεί ευρωπαϊκές επιτροπές). Η εναλλακτική (Annex X + XI) είναι διαθέσιμη, αλλά σπανιότερα χρησιμοποιείται. Σε αυτήν, θα γινόταν τύπου “type examination” του προϊόντος (δηλ. πλήρης αξιολόγηση δείγματος προϊόντος και τεχνικού φακέλου του) και μετά πιστοποίηση του συστήματος διασφάλισης ποιότητας παραγωγής. Ανεξαρτήτως διαδρομής, ο στόχος είναι να διασφαλιστεί ότι κάθε συσκευή κατηγορίας C που φέρει σήμα CE έχει περάσει από αυστηρό έλεγχο ανεξάρτητου φορέα. Στο παράδειγμα του BRCA panel, αυτό σημαίνει ότι ο κατασκευαστής θα υποβάλει όλα τα δεδομένα απόδοσης και κλινικής τεκμηρίωσης στον NB, ο οποίος θα αξιολογήσει αν το panel πράγματι ανιχνεύει αξιόπιστα τις μεταλλάξεις και εάν η κλινική εγκυρότητα είναι επαρκής (π.χ. υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες που συνδέουν τις μεταλλάξεις με προληπτικές ενέργειες;). Μόνο όταν ο NB μείνει ικανοποιημένος από όλες τις απόψεις (συμπεριλαμβανομένων διορθώσεων σε τυχόν ελλείψεις του φακέλου ή του ΣΔΠ), θα εκδώσει το σχετικό πιστοποιητικό.

Κατηγορία D (Πολύ Υψηλού Κινδύνου): Πρόκειται για την ανώτατη κατηγορία κινδύνου, που περιλαμβάνει IVD ζωτικής σημασίας για τη δημόσια υγεία και την ασφάλεια ασθενών (π.χ. εξετάσεις για HIV, ηπατίτιδες, Ελέγχους ομάδων αίματος υψηλού κινδύνου, μερικά τεστ για σοβαρά μεταδοτικά νοσήματα) (MDCG, 2020-16). Η εκτίμηση συμμόρφωσης εδώ είναι η πιο πολύπλοκη. Απαιτείται πάντα κοινοποιημένος οργανισμός και, επιπλέον, ο IVDR προβλέπει τη συμμετοχή Ευρωπαϊκών Εργαστηρίων Αναφοράς ή/και ειδικών ομάδων εμπειρογνομόνων στην αξιολόγηση. Συγκεκριμένα, για ορισμένες συσκευές D, εφόσον έχουν οριστεί Εργαστήρια Αναφοράς της ΕΕ (EU Reference Labs), αυτά θα δοκιμάζουν ανεξάρτητα δείγματα του προϊόντος ως μέρος της αξιολόγησης (άρθρο 48(5) IVDR). Αν δεν υπάρχουν labs ή για νεότερες τεχνολογίες, προβλέπεται διαδικασία αντίστοιχης αξιολόγησης από ειδικούς (expert panel) πριν ο NB εκδώσει πιστοποιητικό. Ο συνηθέστερος δρόμος είναι η συνδυαστική προσέγγιση

Annex IX (έλεγχος πλήρους ΣΔΠ + πλήρης τεχνικός φάκελος για κάθε συσκευή). Εναλλακτικά, και πάλι, μπορεί να γίνει Annex X (Εξέταση Τύπου) για τη συσκευή και Annex XI (παραγωγική διασφάλιση). Σε κάθε περίπτωση, ο πήχης είναι πολύ υψηλός: ο NB όχι μόνο θα αξιολογήσει ενδελεχώς όλα τα δεδομένα, αλλά θα στείλει μέρος αυτών (π.χ. δείγματα προϊόντος, αναφορές) σε εξωτερικούς εμπειρογνώμονες για ανεξάρτητη αξιολόγηση (European Commission, 2017). Αυτό αυξάνει τον χρόνο και την πολυπλοκότητα της διαδικασίας πιστοποίησης για τα προϊόντα D. Αν και τα πάνελ NGS για BRCA συνήθως δεν είναι κατηγορίας D (καθώς δεν αφορούν διασφάλιση ζωτικών θεραπειών ή μεταδοτικών νοσημάτων), είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η κατηγορία D έχει επιπλέον απαιτήσεις. Ένα παράδειγμα κατηγορίας D θα ήταν ένα NGS test για έλεγχο του συνόλου του γονιδιώματος νεογνών για σοβαρές μεταδοτικές νόσους – θεωρητικά, ένα τέτοιο τεστ θα περνούσε από EU Reference Lab.

Συνοπτικά, οι κύριες διαδρομές εκτίμησης συμμόρφωσης υπό IVDR είναι:

Annex IX: Βάσει Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας και αξιολόγησης Τεχνικής Τεκμηρίωσης – εφαρμόζεται στις κλάσεις B, C, D (κοινή επιλογή για τις περισσότερες περιπτώσεις). Ο NB ελέγχει το ΣΔΠ (συχνά μέσω αρχικού και περιοδικών audits) και τον τεχνικό φάκελο (όλους ή δείγματα).

Annex X + XI: Εξέταση τύπου (Annex X) σε συνδυασμό με Διασφάλιση Ποιότητας Παραγωγής (Annex XI) – εναλλακτική οδός για B, C, D. Ο NB ελέγχει ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα προϊόντος (τύπο) διεξοδικά και επίσης πιστοποιεί ότι ο κατασκευαστής έχει συστήματα να παράγει συνεπώς. Αυτή η διαδρομή χρησιμοποιείται π.χ. όταν μια εταιρεία δεν θέλει πλήρη έλεγχο ΣΔΠ σε όλα τα στοιχεία σχεδιασμού της ή όταν έχει ένα μόνο προϊόν.

Annex II + IV (Self declaration): Μόνο για κατηγορία A μη-στείρα, όπου ο κατασκευαστής αυτοδηλώνει με δική του ευθύνη τη συμμόρφωση, χωρίς NB, αλλά υποχρεούται να τηρεί τεχνικό φάκελο και να εκδίδει Δήλωση Συμμόρφωσης (European Commission, 2017).

Η επιλογή της σωστής διαδρομής είναι κρίσιμη και εξαρτάται από την ταξινόμηση κινδύνου. Για τον σκοπό αυτό, οι κατασκευαστές αρχικά ταξινομούν το προϊόν τους με βάση το παράρτημα VIII. Εφόσον αυτή η ταξινόμηση επιβεβαιωθεί (ο NB θα την επαληθεύσει επίσης – δεν είναι ασυνήθιστο ο NB να αμφισβητήσει την κατηγορία αν θεωρεί ότι ο κατασκευαστής την υποτίμησε), καθορίζεται η ανάλογη διαδικασία. Για παράδειγμα, μια εταιρεία στην Ελλάδα που θέλει να μετατρέψει ένα RUO NGS τεστ BRCA σε CE-IVD θα καταλήξει ότι το προϊόν είναι κατηγορίας C (λόγω γενετικού τεστ για προδιάθεση καρκίνου). Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να ακολουθήσει Annex IX ή Annex X+XI με NB. Αν δεν έχει καθόλου ΣΔΠ, θα πρέπει πρώτα να εγκαθιδρύσει ένα και να το εφαρμόσει για κάποιο διάστημα πριν το audit. Θα χρειαστεί να υποβάλει αίτηση σε έναν κοινοποιημένο οργανισμό, ο οποίος θα ζητήσει τον τεχνικό φάκελο του panel, στοιχεία ISO 13485 και ενδεχομένως θα προγραμματίσει audit. Αυτή η διαδικασία είναι χρονοβόρα και δαπανηρή: Έρευνες έχουν δείξει ότι η προετοιμασία και μόνο για την υποβολή φακέλου IVDR μπορεί να διαρκέσει 6-12 μήνες, ενώ ο χρόνος από αίτηση σε NB μέχρι έκδοση πιστοποιητικού συχνά υπερβαίνει το ένα έτος, ιδίως λόγω περιορισμένης ικανότητας NB (AMP, 2022). Πράγματι, πολλές εταιρείες ανέφεραν καθυστερήσεις και εμπόδια στην ολοκλήρωση της εκτίμησης συμμόρφωσης, όπως διοικητικές καθυστερήσεις, μεταβαλλόμενα τέλη και δυσκολία επικοινωνίας με τους NB, κάνοντας τον χρονικό ορίζοντα πιστοποίησης απρόβλεπτο (AMP, 2022). Επιπλέον, ο IVDR έχει προβλέψει μεταβατικές διατάξεις για να διευκολύνει τη μετάβαση: Αρχικά, η πλήρης εφαρμογή ήταν τον Μάιο 2022, αλλά δεδομένου ότι μόλις ελάχιστοι κοινοποιημένοι οργανισμοί είχαν οριστεί έως τότε και χιλιάδες συσκευές έπρεπε να επαναπιστοποιηθούν, εκδόθηκαν τροποποιητικοί κανονισμοί παρατείνοντας τις προθεσμίες υπό όρους (European Commission, 2022). Π.χ. τα προϊόντα με πιστοποιητικό IVDD μπορούσαν, αν πληρούσαν συγκεκριμένες προϋποθέσεις, να συνεχίσουν στην αγορά μέχρι το 2025 (για κλάση D), 2026 (για C) ή 2027 (για B/A-στείρα) χωρίς νέο πιστοποιητικό IVDR, ώστε να δοθεί χρόνος στους NB και κατασκευαστές (European Commission, 2024). Ωστόσο, για νέα προϊόντα (όπως ένα τελείως νέο NGS panel που δεν είχε CE υπό IVDD), δεν υπήρχε τέτοια χάρη – πρέπει να έχει πλήρη συμμόρφωση IVDR προ της διάθεσής του. Αυτό δημιούργησε ένα χάσμα

όπου ορισμένες καινοτομίες καθυστέρησαν να φτάσουν στην αγορά επειδή απλούστατα δεν υπήρχε έγκαιρη διαθεσιμότητα NB για αξιολόγηση, ειδικά στα πολύπλοκα τεστ (MedTech Europe, 2020). Συμπερασματικά, η εκτίμηση συμμόρφωσης υπό το IVDR είναι μια πολύ πιο απαιτητική και τυποποιημένη διαδικασία από ό,τι στο παρελθόν. Αποτελεί όμως απαραίτητο φίλτρο για να εξασφαλιστεί ότι τα IVD προϊόντα που διατίθενται στην ευρωπαϊκή αγορά είναι ασφαλή και αξιόπιστα. Οι κατασκευαστές καλούνται να επενδύσουν σημαντικούς πόρους στην προετοιμασία τεκμηρίωσης και στην αναβάθμιση των συστημάτων τους, ενώ οι κοινοποιημένοι οργανισμοί έχουν αυξημένο φόρτο εργασίας και ευθύνης. Στην Ελλάδα, όπου ιστορικά δεν υπήρχαν πολλοί κατασκευαστές IVD υψηλής τεχνολογίας, η πρόκληση έγκειται αφενός στο να βρεθούν διαθέσιμοι NB στο εξωτερικό (αφού επί του παρόντος δεν υπάρχει ελληνικός κοινοποιημένος οργανισμός για IVDR), και αφετέρου στο να υποστηριχθούν τα ερευνητικά εργαστήρια/ιδρύματα ώστε να συμμορφωθούν με τις νέες απαιτήσεις όταν θέλουν να εμπορευματοποιήσουν ένα διαγνωστικό τεστ. Η στενότητα κοινοποιημένων οργανισμών είναι ένα ευρωπαϊκό πρόβλημα που αντανακλά και στη χώρα μας – οι ελληνικές εταιρείες συχνά μπαίνουν σε λίστα αναμονής μεγάλων οργανισμών σε Γερμανία, Ολλανδία, Βέλγιο κλπ. για να λάβουν σειρά αξιολόγησης. Παρά τις δυσκολίες, η σαφέστερη αυτή διαδικασία (αν και αυστηρή) στοχεύει στην ομοιόμορφη ανάπτυξη της εμπιστοσύνης στα IVD προϊόντα σε όλη την ΕΕ, έτσι ώστε ένας γιατρός ή ασθενής να γνωρίζει ότι ένα test (π.χ. γενετικό panel) που φέρει σήμανση CE έχει περάσει από εξαντλητικό έλεγχο ανεξάρτητων ειδικών (European Commission, 2017).

4.5 Ρόλος κοινοποιημένου οργανισμού (Notified Body)

Οι Κοινοποιημένοι Οργανισμοί (Notified Bodies, NB) διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη διαδικασία πιστοποίησης των ιατροτεχνολογικών προϊόντων και ειδικά των IVD υπό το νέο κανονισμό IVDR. Ένας κοινοποιημένος οργανισμός είναι ένας ανεξάρτητος οργανισμός που έχει οριστεί (notified) από μια εθνική αρμόδια αρχή και την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, ώστε να αξιολογεί τη συμμόρφωση των προϊόντων με τις απαιτήσεις του κανονισμού (European Commission, 2017). Στο πλαίσιο του IVDR, οι NB είναι υπεύθυνοι για τον έλεγχο και την πιστοποίηση όλων των συσκευών κατηγορίας A-στείρας, B, C και D πριν αυτές αποκτήσουν τη σήμανση CE και διατεθούν στην αγορά. Ο ρόλος τους είναι πολυεπίπεδος και περιλαμβάνει: εξέταση τεχνικών φακέλων, επιθεωρήσεις συστημάτων ποιότητας (βλ. ενότητα 4.3), δοκιμές ή επαληθεύσεις προϊόντων, συμμετοχή σε επιτροπές αξιολόγησης, καθώς και εποπτεία μετά την πιστοποίηση (surveillance audits, αξιολόγηση σημαντικών αλλαγών κ.λπ.) (European Commission, 2017). Καθήκοντα και ευθύνη των NB: Ο NB λειτουργεί ως “ανεξάρτητος ελεγκτής” μεταξύ του κατασκευαστή και της αγοράς. Όταν μια εταιρεία υποβάλλει αίτηση αξιολόγησης, ο NB συγκροτεί μια ομάδα εμπειρογνομόνων (τεχνικών και ενδεχομένως κλινικών αξιολογητών) που εξετάζουν όλα τα παραδοτέα. Για παράδειγμα, για ένα NGS panel BRCA (κατηγορίας C), ο NB θα διαθέσει ειδικούς σε μοριακή βιολογία/γενετική και αξιολογητές ποιότητας. Αυτοί θα ελέγξουν τον τεχνικό φάκελο διεξοδικά: θα αξιολογήσουν κατά πόσο οι μελέτες απόδοσης επαρκούν, αν η κλινική τεκμηρίωση είναι κατάλληλη, αν το risk management καλύπτει όλους τους κινδύνους, και αν οι πληροφορίες (ετικέτες/IFU) είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις (MDCG, 2022-2). Παράλληλα, άλλη ομάδα ελεγκτών του NB θα πραγματοποιήσει επιθεώρηση στο εργοστάσιο/εγκαταστάσεις του κατασκευαστή για να επαληθεύσει το Σύστημα Ποιότητας (ISO 13485) και ότι η παραγωγική διαδικασία ανταποκρίνεται στα όσα δηλώνονται (π.χ. ότι εφαρμόζονται οι διαδικασίες ελέγχου, ότι το προσωπικό είναι εκπαιδευμένο, ότι υπάρχει ιχνηλασιμότητα). Εάν βρεθούν μη-συμμορφώσεις (non-conformities), ο NB εκδίδει παρατηρήσεις και ο κατασκευαστής πρέπει να λάβει διορθωτικές ενέργειες πριν προχωρήσει η διαδικασία. Μετά την αρχική επιτυχής αξιολόγηση, ο NB εκδίδει Πιστοποιητικό Συμμόρφωσης CE για τη συσκευή (ή ένα “πολύ-πιστοποιητικό” που καλύπτει πολλαπλά μοντέλα/παραλλαγές). Το πιστοποιητικό αυτό έχει συνήθως ισχύ μέχρι 5 έτη (με την προϋπόθεση ετήσιων επιτηρήσεων). Αλλά ο ρόλος του NB

δεν τελειώνει στην αρχική πιστοποίηση: αναλαμβάνει και την εποπτεία. Αυτό σημαίνει ότι διενεργεί ετήσιους ελέγχους (surveillance audits) στο Σύστημα Ποιότητας, όπου δειγματοληπτικά ελέγχει ότι ο κατασκευαστής συνεχίζει να συμμορφώνεται. Επίσης, αξιολογεί οποιεσδήποτε σημαντικές αλλαγές στο προϊόν ή στην χρήση του: για παράδειγμα, αν ο κατασκευαστής θέλει να επεκτείνει το BRCA panel ώστε να καλύπτει και άλλα γονίδια, πρέπει να ενημερώσει τον NB και να λάβει έγκριση για την αλλαγή αυτή προτού τη δημοσιοποιήσει. Οι NB επίσης συμμετέχουν στην επεξεργασία περιστατικών: αν προκύψει σοβαρό συμβάν ή ανάκληση, συνεργάζονται με τον κατασκευαστή και τις εθνικές αρχές στην αξιολόγηση του προβλήματος. Απαιτήσεις και διαπίστευση NB: Οι NB πρέπει να πληρούν τα κριτήρια του παραρτήματος VII του IVDR – δηλαδή να διαθέτουν την απαιτούμενη οργάνωση, ανεξαρτησία, τεχνογνωσία και συστήματα ώστε να εκτελούν τις αξιολογήσεις (European Commission, 2017). Κάθε NB ορίζεται για συγκεκριμένο πεδίο εφαρμογής (scores). Για παράδειγμα, ένας NB μπορεί να είναι ορισμένος να αξιολογεί IVD στους τομείς μοριακής βιολογίας και ανοσολογίας, αλλά όχι π.χ. συσκευές αυτοματισμού ή οργάνων – αυτό εξαρτάται από την εμπειρογνωμοσύνη του προσωπικού του. Στην Ευρώπη, η διαδικασία ορισμού περιλαμβάνει αξιολόγηση από την εθνική αρχή (π.χ. την γερμανική αρχή αν ο NB είναι στη Γερμανία) και έπειτα “κοινοποίηση” στην Επιτροπή και τα άλλα κράτη μέλη, μια διαδικασία αυστηρή ώστε να εξασφαλίζεται η ποιότητα των NB. Κάτω από τον IVDR, παρατηρήθηκε ένα φαινόμενο “στενώματος”: ενώ υπό την παλαιά οδηγία υπήρχαν ~20+ NB για IVD στην ΕΕ, λίγοι πληρούσαν τα νέα αυστηρότερα κριτήρια και έκαναν αίτηση επαναδιαπίστευσης. Ως αποτέλεσμα, στα πρώτα έτη εφαρμογής του IVDR υπήρξε έλλειψη επαρκών NB, που οδήγησε και στις προαναφερθείσες παρατάσεις (MedTech Europe, 2020). Σταδιακά ο αριθμός αυξάνεται (μέχρι το 2025 είχαν οριστεί γύρω στους 10-15 NB για IVDR πανευρωπαϊκά), αλλά εξακολουθεί να υστερεί της ζήτησης. Εστίαση στην Ελλάδα – ο ρόλος του ΕΟΦ: Στην Ελλάδα, η αρμόδια αρχή για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των IVD) είναι ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ). Ο ΕΟΦ έχει τον ρόλο της εθνικής αρχής εποπτείας της αγοράς και αρμόδιας για την κοινοποίηση οργανισμών, αλλά δεν λειτουργεί ο ίδιος ως κοινοποιημένος οργανισμός για προϊόντα IVDR. Δηλαδή, ο ΕΟΦ μπορεί να ορίσει (ή να προτείνει τον ορισμό) ενός ελληνικού φορέα ως NB, εφόσον αυτός πληροί τις προϋποθέσεις, αλλά προς το παρόν (2025) δεν υπάρχει ενεργός κοινοποιημένος οργανισμός με έδρα την Ελλάδα για τον IVDR. Στο παρελθόν, με βάση την Οδηγία 98/79/EK, υπήρχε μικρή δραστηριότητα ελληνικών NB (π.χ. ο ΕΚΕΒΥΛ ως NB για in vitro διαγνωστικά σε κάποιους τομείς, ή κάποιες εταιρείες πιστοποίησης που είχαν αριθμούς NB για άλλες οδηγίες). Με το IVDR, οι απαιτήσεις ανέβηκαν σημαντικά και μέχρι στιγμής οι ελληνικοί φορείς δεν έχουν αποκτήσει κοινοποίηση. Εφόσον δεν υπάρχει εγχώριος NB για IVDR, οι Έλληνες κατασκευαστές IVD υποχρεωτικά συνεργάζονται με NB του εξωτερικού. Αυτό έχει πρακτικές συνέπειες: οι διαδικασίες γίνονται συνήθως στα Αγγλικά, οι επικοινωνίες και οι audits πραγματοποιούνται από ξένους ελεγκτές, και συχνά υπάρχουν ζητήματα κόστους και διαφοράς κουλτούρας. Ο ΕΟΦ σε αυτό το πλαίσιο παίζει άλλους ρόλους:

- Ρυθμιστικός συντονισμός και εποπτεία αγοράς: Ο ΕΟΦ επιτηρεί την αγορά και μπορεί να ελέγξει προϊόντα που κυκλοφορούν, να διερευνήσει καταγγελίες, να συνεργαστεί με άλλες αρχές σε περιπτώσεις μη συμμορφώσεων. Για παράδειγμα, εάν διαπιστωθεί ότι ένα “BRCA τεστ” παρέχεται σε διαγνωστικά κέντρα χωρίς σήμανση CE (ενώ θα έπρεπε), ο ΕΟΦ μπορεί να επέμβει απαγορεύοντας τη διάθεση ή ζητώντας διορθωτικά μέτρα. Επίσης, μέσω του συστήματος vigilance, ο ΕΟΦ λαμβάνει αναφορές σοβαρών συμβάντων στην Ελλάδα και τις διαχειρίζεται σε συνεργασία με τον κατασκευαστή και τον NB (European Commission, 2017).
- Έκδοση εθνικών οδηγιών/ανακοινώσεων: Ο ΕΟΦ ενημερώνει τους οικονομικούς φορείς για εξελίξεις. Χαρακτηριστικά, έχει εκδώσει ανακοινώσεις σχετικά με τις παρατάσεις προθεσμιών του IVDR και την σταδιακή ενεργοποίηση του EUDAMED (ΕΟΦ, 2024). Μέσω αυτών, καθοδηγεί τις ελληνικές εταιρείες να προβούν στις απαραίτητες ενέργειες (π.χ. να επαληθεύσουν ότι πληρούν τους όρους παράτασης πιστοποιητικών IVDD, να εγγραφούν στο EUDAMED – βλ. ενότητα 4.7 – ενόψει της υποχρεωτικής χρήσης του

από το 2026, κλπ.). Ο ΕΟΦ λειτουργεί και ως σημείο επαφής: οι κατασκευαστές μπορούν να απευθύνουν ερωτήματα για ερμηνείες του κανονισμού, για διαδικασίες που αφορούν π.χ. κλινικές μελέτες απόδοσης κ.ά.

- Διαδικασία κλινικών ερευνών/μελετών απόδοσης: Αν ένας κατασκευαστής επιθυμεί να διεξάγει στην Ελλάδα μια μελέτη απόδοσης (performance study) για το IVD του (π.χ. να συλλέξει κλινικά δείγματα ή δεδομένα για τεκμηρίωση), ο ΕΟΦ είναι η αρχή που λαμβάνει την αίτηση και την εγκρίνει ή απορρίπτει, ανάλογα με τις περιπτώσεις (άρθρα 57-77 IVDR). Στο πλαίσιο των NGS panels, αν μια εταιρεία ή νοσοκομείο θέλει να κάνει μια μελέτη για να αποδείξει την κλινική χρησιμότητα ενός νέου γενετικού panel, θα πρέπει να ακολουθήσει την εθνική διαδικασία (πιθανά με γνωμοδότηση Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας) μέσω ΕΟΦ.

Ο ρόλος του NB στην πιστοποίηση είναι κρίσιμος αλλά και “στενός πόρος” (bottleneck). Ειδικά τα πρώτα χρόνια του IVDR, η έλλειψη επαρκών NB έχει δημιουργήσει καθυστερήσεις – πολλές εταιρείες υπέβαλαν φακέλους αλλά αργούσαν να πάρουν σειρά αξιολόγησης (MedTech Europe, 2020). Αυτό ισχύει και για ελληνικές επιχειρήσεις: για παράδειγμα, μια startup βιοτεχνολογίας με έδρα την Αθήνα που ανέπτυξε ένα νέο μοριακό διαγνωστικό τεστ, πιθανόν να χρειάστηκε να “ψάξει” ευρωπαϊκά ποιος NB έχει διαθεσιμότητα. Συχνά οι NB δίνουν προτεραιότητα σε μεγάλους πελάτες ή πολυεθνικές, οπότε οι μικρότεροι παίκτες αντιμετωπίζουν ανταγωνισμό. Ο ΕΟΦ, αν και δεν μπορεί να παρέμβει στην εμπορική λειτουργία των NB, έχει συμμετάσχει σε συζητήσεις σε ευρωπαϊκό επίπεδο (μέσω της MDCG) για την ενίσχυση της χωρητικότητας των NB – με την έκδοση οδηγιών όπως η MDCG 2022-14 που ενθαρρύνει τη βελτιστοποίηση των διαδικασιών αξιολόγησης ώστε να επιταχυνθεί η μετάβαση σε MDR/IVDR (MDCG, 2022-14). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η σχέση κατασκευαστή-NB είναι συνεχής και βασισμένη στην εμπιστοσύνη: ο κατασκευαστής οφείλει να ενημερώνει τον NB για σημαντικές μεταβολές ή συμβάντα, και ο NB μπορεί να διενεργήσει έκτακτες επιθεωρήσεις εάν υπάρχει λόγος (π.χ. υποψία μη συμμόρφωσης). Επίσης, οι NB συνεργάζονται με τις αρμόδιες αρχές: ο ΕΟΦ ή άλλες αρχές μπορούν να ζητήσουν συνδρομή ή πληροφορίες από τον NB, π.χ. σε περίπτωση έρευνας για ένα προϊόν. Ο IVDR έχει ενισχύσει αυτή τη συνεργασία, εισάγοντας και το σύστημα EUDAMED όπου οι NB ανεβάζουν περιλήψεις ασφαλείας και πιστοποιητικά (βλ. ενότητα 4.7). Εν κατακλείδι, ο κοινοποιημένος οργανισμός είναι ο “θεματοφύλακας” της συμμόρφωσης ενός IVD πριν κυκλοφορήσει. Ο ρόλος του είναι να φέρει εξειδικευμένα, τρίτη ματιά πάνω στις δηλώσεις του κατασκευαστή – να μην αρκестεί, δηλαδή, η πολιτεία στον λόγο του κατασκευαστή ότι “το προϊόν μου είναι ασφαλές”, αλλά να υπάρχει ανεξάρτητη επικύρωση. Αυτό αυξάνει την εμπιστοσύνη των χρηστών και προστατεύει τη δημόσια υγεία (European Commission, 2017). Στην Ελλάδα, η έλλειψη εγχώριου NB μπορεί να θεωρηθεί μια επιπλέον δυσκολία, αλλά ο ΕΟΦ καταβάλλει προσπάθειες να διευκολύνει τους Έλληνες κατασκευαστές μέσω ενημέρωσης και συμμετοχής στα ευρωπαϊκά δρώμενα. Μακροπρόθεσμα, αν αυξηθεί η δραστηριότητα στον τομέα, ίσως δούμε και ελληνικούς NB ή παραρτήματα ξένων να ενισχύουν την παρουσία τους, κάτι που θα μπορούσε να απλοποιήσει λίγο τα πράγματα (π.χ. διενέργεια audit στη ελληνική γλώσσα ή με κατανόηση του τοπικού περιβάλλοντος). Σε κάθε περίπτωση, κάθε κατασκευαστής που μπαίνει στην περιπέτεια της πιστοποίησης IVDR πρέπει να επιλέξει με προσοχή τον NB με κριτήρια όπως: εμπειρία στο αντίστοιχο προϊόν, χρόνοι απόκρισης, κόστος και φήμη αξιοπιστίας.

4.6 Δήλωση Συμμόρφωσης & CE σήμανση

Η Δήλωση Συμμόρφωσης ΕΕ (EU Declaration of Conformity) και η Σήμανση CE αποτελούν τα τελικά βήματα της διαδικασίας πιστοποίησης, με τα οποία επισφραγίζεται επίσημα ότι το προϊόν συμμορφώνεται με τον IVDR και δύναται να διατεθεί στην ευρωπαϊκή αγορά. Πρόκειται για βήματα με ισχυρή νομική υπόσταση: η Δήλωση Συμμόρφωσης είναι ένα νομικό έγγραφο υπογεγραμμένο από τον κατασκευαστή, ενώ η σήμανση CE πάνω στο προϊόν είναι το ορατό σύμβολο που επιτρέπει την ελεύθερη κυκλοφορία του προϊόντος εντός της ΕΕ (European

Commission, 2017). Περιεχόμενο και σημασία Δήλωσης Συμμόρφωσης: Σύμφωνα με το παράρτημα IV του IVDR, η Δήλωση Συμμόρφωσης πρέπει να περιλαμβάνει συγκεκριμένες πληροφορίες (European Commission, 2017). Μεταξύ αυτών είναι: τα στοιχεία του κατασκευαστή (επωνυμία, διεύθυνση), μια δήλωση ότι η συσκευή συμμορφώνεται με τον IVDR και τυχόν άλλες εφαρμοστέες νομοθεσίες, την ονομασία του προϊόντος και τον κωδικό του (π.χ. όνομα NGS panel και catalogue number), την κατηγορία κινδύνου του, και αν έχει εμπλακεί κοινοποιημένος οργανισμός – τα στοιχεία και ο αριθμός του NB καθώς και οι αριθμοί πιστοποιητικών που εκδόθηκαν. Επίσης, περιλαμβάνεται η ημερομηνία έκδοσης της δήλωσης και το όνομα/υπογραφή του εξουσιοδοτημένου εκπροσώπου του κατασκευαστή. Με την υπογραφή της δήλωσης, ο κατασκευαστής αναλαμβάνει πλήρως την ευθύνη ότι το προϊόν πληροί όλες τις σχετικές απαιτήσεις του κανονισμού (European Commission, 2017). Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία: νομικά, η δήλωση αυτή είναι δεσμευτική και σε περίπτωση που αποδειχθεί ότι ένα προϊόν δεν συμμορφώνεται, ο κατασκευαστής υπόκειται σε κυρώσεις (συμπεριλαμβανομένων ανακλήσεων, προστίμων ή και ποινικών ευθυνών σε σοβαρές περιπτώσεις). Για παράδειγμα, για ένα διαγνωστικό kit NGS BRCA (κατηγορίας C), αφού ολοκληρωθεί η αξιολόγηση από τον NB και εκδοθεί το πιστοποιητικό, ο κατασκευαστής θα συντάξει τη Δήλωση Συμμόρφωσης. Η δήλωση αυτή θα αρχειοθετηθεί στον τεχνικό φάκελο και συνήθως θα συνοδεύει το προϊόν (ή θα είναι διαθέσιμη κατόπιν αιτήματος των αρχών). Σήμανση CE στο προϊόν: Αφού υπάρχει έτοιμη Δήλωση Συμμόρφωσης, ο κατασκευαστής δύναται να τοποθετήσει τη σήμανση “CE” στο προϊόν, στη συσκευασία του και στα συνοδευτικά έγγραφα. Η σήμανση CE για IVD πρέπει να συμμορφώνεται με το παράρτημα V του IVDR, που ορίζει τον σχεδιασμό (τα γνωστά γράμματα “CE” με συγκεκριμένες αναλογίες). Εάν έχει εμπλακεί κοινοποιημένος οργανισμός, δίπλα στο CE πρέπει να αναγράφεται και ο τετραψήφιος αριθμός αναγνώρισης του NB που εξέδωσε το πιστοποιητικό (European Commission, 2017). Αν ήταν κατηγορίας A και δεν χρειαζόταν NB, θα έφερε μόνο το “CE” χωρίς αριθμό. Η τοποθέτηση του CE σημαίνει ότι το προϊόν μπορεί να κυκλοφορήσει σε όλες τις χώρες της ΕΕ (και ΕΟΧ, Ελβετία υπό συνθήκες, κ.λπ.) χωρίς επιπλέον εθνικές πιστοποιήσεις. Είναι ουσιαστικά το “διαβατήριο” του προϊόντος στην ευρωπαϊκή αγορά. Οι διανομείς και οι χρήστες θα βλέπουν το CE και θα γνωρίζουν ότι αυτό το προϊόν έχει ελεγχθεί για συμμόρφωση με τα ευρωπαϊκά πρότυπα ασφαλείας και απόδοσης. Στο πεδίο των εργαστηριακών εξετάσεων, αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό γιατί διασφαλίζει ένα επίπεδο ποιότητας: τα εργαστήρια που χρησιμοποιούν CE-IVD kits μπορούν να είναι πιο σίγουρα για τα αποτελέσματα σε σχέση με αυτοσχέδιες λύσεις (LDT) ή RUO αντιδραστήρια (Bank et al., 2020). Παράλληλες απαιτήσεις (UDI, καταχώριση κλπ.): Μαζί με τη σήμανση CE, ο IVDR εισήγαγε και την απαίτηση για Unique Device Identification (UDI). Κάθε προϊόν πρέπει να φέρει έναν μοναδικό κωδικό αναγνώρισης (UDI-DI) που το καθιστά ιχνηλάσιμο στο σύστημα EUDAMED (European Commission, 2017). Αυτός ο κωδικός συχνά αναγράφεται δίπλα στο CE στις ετικέτες. Για παράδειγμα, το BRCA kit μπορεί να έχει ένα barcode UDI που όταν σαρωθεί δείχνει το συγκεκριμένο μοντέλο/έκδοση. Ο κατασκευαστής πρέπει να περιλάβει το βασικό UDI-DI και στη Δήλωση Συμμόρφωσης. Η UDI εξασφαλίζει ότι σε μια ανάκληση ή αναφορά συμβάντος, μπορεί να εντοπιστεί ακριβώς ποια παρτίδα/έκδοση προϊόντος αφορά. Διανομή και μετά τη σήμανση: Αφότου ένα προϊόν λάβει το CE, ο κατασκευαστής μπορεί να το διαθέσει στο εμπόριο. Πρέπει όμως να συνεχίσει να τηρεί τις υποχρεώσεις του IVDR: π.χ. να διεξάγει τις μετα-αγοραστικές παρακολούθησεις (PMS/PMPF), να διατηρεί τον τεχνικό φάκελο ενημερωμένο και διαθέσιμο για τις αρχές για τουλάχιστον 10 χρόνια μετά την τελευταία διάθεση, και να συνεργάζεται με NB/αρχές σε τυχόν ελέγχους. Η Δήλωση Συμμόρφωσης πρέπει επίσης να επανεκδίδεται ή να ενημερώνεται αν υπάρξουν σημαντικές αλλαγές ή όταν ανανεώνονται τα πιστοποιητικά NB (European Commission, 2017). Ευθύνες στην ελληνική πραγματικότητα: Στην Ελλάδα, ο κατασκευαστής ή ο Εξουσιοδοτημένος Αντιπρόσωπος (Authorized Representative, αν ο κατασκευαστής είναι εκτός ΕΕ) πρέπει να διατηρεί τη Δήλωση Συμμόρφωσης διαθέσιμη για τον ΕΟΦ. Ο ΕΟΦ μπορεί να ζητήσει να τη δει, π.χ. σε μια επιθεώρηση ή σε δειγματοληπτικό έλεγχο αγοράς. Επίσης, ο κατασκευαστής οφείλει να έχει μεταφράσει τις βασικές πληροφορίες του προϊόντος (ετικέτες/IFU) στα ελληνικά για τη διάθεση στη χώρα, αλλά η Δήλωση Συμμόρφωσης μπορεί να διατηρείται στα αγγλικά (συνήθως). Οι διανομείς/εισαγωγείς πρέπει να βεβαιώνονται ότι το προϊόν που φέρουν έχει CE σήμανση και συνοδεύεται από τη δήλωση (ή τουλάχιστον

αναφορά σε αυτήν). Για τον μετασχηματισμό ενός RUO προϊόντος σε CE-IVD, η Δήλωση Συμμόρφωσης είναι ένα ορόσημο: όταν υπογραφεί, σημαίνει ότι ο κατασκευαστής “γυρίζει σελίδα” – από ανεπίσημο ερευνητικό υλικό, το προϊόν γίνεται επίσημα ιατροδιαγνωστικό εργαλείο αναγνωρισμένο από το σύστημα. Αυτό μπορεί να έχει και εμπορικά οφέλη: πολλά εργαστήρια και νοσοκομεία προτιμούν να χρησιμοποιούν CE-IVD kits, παρά δικές τους μη επικυρωμένες μεθόδους, καθώς το CE-IVD προσφέρει αξιοπιστία και δυνατότητα αποζημίωσης από ασφαλιστικά ταμεία ενίοτε. Συνοψίζοντας, η Δήλωση Συμμόρφωσης είναι το έγγραφο όπου ο κατασκευαστής δηλώνει επίσημα “το προϊόν μου πληροί τον νόμο”, και η σήμανση CE είναι η υλική έκφανση αυτής της δήλωσης πάνω στο προϊόν. Χωρίς αυτά, ένα προϊόν δεν μπορεί νόμιμα να διακινηθεί ως διαγνωστικό εντός της ΕΕ. Η διαδικασία που περιγράφηκε στις προηγούμενες ενότητες (τεχνικός φάκελος, ΣΔΠ, έλεγχοι NB) ουσιαστικά οδηγεί στο σημείο όπου ο κατασκευαστής είναι βέβαιος και νομιμοποιημένος να εκδώσει τη Δήλωση. Από εκείνο το σημείο και μετά, η αγορά “ανοίγει” για το προϊόν, αλλά και η υπευθυνότητα του κατασκευαστή παραμένει καθ’ όλη τη διάρκεια κυκλοφορίας του, υπό την εποπτεία του NB και των αρχών (European Commission, 2017).

4.7 Καταχώρηση στο EUDAMED

Το EUDAMED (European Database on Medical Devices) είναι η πανευρωπαϊκή βάση δεδομένων που δημιουργήθηκε για να υποστηρίξει τη διαφάνεια και την εποπτεία στον τομέα των ιατροτεχνολογικών προϊόντων, σύμφωνα με τους Κανονισμούς (ΕΕ) 2017/745 (MDR) και 2017/746 (IVDR). Για τα in vitro διαγνωστικά, το EUDAMED λειτουργεί ως μια κεντρική ηλεκτρονική πλατφόρμα όπου καταγράφονται οι κατασκευαστές, οι συσκευές, οι κοινοποιημένοι οργανισμοί, τα πιστοποιητικά, οι κλινικές μελέτες και τα συμβάντα επαγρύπνησης (European Commission, 2017). Στόχος είναι η ενοποιημένη πρόσβαση από τις αρμόδιες αρχές, τους κατασκευαστές, τους διανομείς, τους κοινοποιημένους οργανισμούς – και εν μέρει το κοινό – σε πληροφορίες σχετικά με τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα που κυκλοφορούν στην ΕΕ. Υποχρέωση καταχώρησης προϊόντων και φορέων: Ο IVDR (Άρθρα 26, 28) απαιτεί από τους κατασκευαστές να καταχωρούν τόσο τους οικονομικούς φορείς (manufacturer, authorized representative, importers) όσο και τις ίδιες τις συσκευές στο EUDAMED. Η καταχώρηση των οικονομικών φορέων παράγει έναν μοναδικό αριθμό εγγραφής (Single Registration Number, SRN) για κάθε κατασκευαστή/αντιπρόσωπο. Αυτός ο SRN χρησιμοποιείται σε έγγραφα όπως η Δήλωση Συμμόρφωσης και κατά την αλληλογραφία με τις αρχές (European Commission, 2017). Για παράδειγμα, μια ελληνική εταιρεία κατασκευής IVD που εγγράφεται στο EUDAMED θα λάβει έναν SRN τύπου “GR-MF-0000xxxx”. Η εγγραφή των συσκευών περιλαμβάνει την παροχή λεπτομερών στοιχείων, όπως: το βασικό UDI-DI της συσκευής, την εμπορική ονομασία, την κατηγορία κινδύνου, τον κατασκευαστή, τον αντιπρόσωπο (αν υπάρχει), τον κοινοποιημένο οργανισμό και αριθμό πιστοποιητικού, την κατάσταση του προϊόντος (ενεργό, αποσυρμένο), καθώς και τις περιλήψεις ασφάλειας και κλινικής απόδοσης για τις υψηλότερες κατηγορίες (για κατηγορία C και D, προβλέπεται “Summary of safety and performance” διαθέσιμη στο κοινό) (European Commission, 2017). Όλα αυτά τα δεδομένα εισάγονται στο αντίστοιχο module του EUDAMED. Σταδιακή υλοποίηση και κατάσταση EUDAMED: Αν και το EUDAMED είναι κρίσιμης σημασίας, η πλήρης ανάπτυξή του αντιμετώπισε καθυστερήσεις. Ενώ ο κανονισμός προέβλεπε να είναι σε λειτουργία εγκαίρως, στην πράξη μέχρι το 2023 δεν ήταν πλήρως λειτουργικό όλα τα modules. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αποφάσισε μια σταδιακή ενεργοποίηση. Έως το 2025, ορισμένες ενότητες είχαν τεθεί σε εθελοντική λειτουργία (όπως η εγγραφή φορέων και συσκευών), ενώ άλλες (π.χ. vigilance, clinical investigations) βρίσκονταν σε δοκιμαστική φάση. Σύμφωνα με πρόσφατο τροποποιητικό κανονισμό (ΕΕ) 2024/1860, ορίζεται ότι από αρχές 2026 η χρήση συγκεκριμένων τμημάτων του EUDAMED θα καταστεί υποχρεωτική (ΕΟΦ, 2024). Αυτό σημαίνει πρακτικά ότι όλοι οι κατασκευαστές/αντιπρόσωποι πρέπει ως τότε να έχουν πραγματοποιήσει τις εγγραφές τους και να ενημερώνουν τα δεδομένα μέσω EUDAMED, διότι μετά θα αποτελεί

νομική απαίτηση για διάθεση προϊόντων. Οφέλη και λειτουργίες του EUDAMED: Για τις αρχές, το EUDAMED παρέχει ενοποιημένη εποπτεία. Ο ΕΟΦ και οι άλλες αρχές μπορούν να βλέπουν π.χ. ποια προϊόντα έχει καταχωρήσει ένας κατασκευαστής, αν υπάρχουν εκθέσεις συμβάντων, αν ένα πιστοποιητικό NB έχει λήξει κ.ο.κ. Αυτό διευκολύνει τον εντοπισμό μη συμμορφούμενων προϊόντων. Για τους κοινοποιημένους οργανισμούς, το EUDAMED προσφέρει ένα σημείο όπου ανεβάζουν τις εκθέσεις αξιολόγησης και τα πιστοποιητικά τους – έτσι οι αρχές γνωρίζουν π.χ. ποιος NB έχει πιστοποιήσει τι. Για τους κατασκευαστές, παρότι αποτελεί διοικητικό βάρος, προσφέρει μακροπρόθεσμα ένα απλοποιημένο κανάλι συμμόρφωσης: αντί να πρέπει να ειδοποιούν κάθε εθνική αρχή ξεχωριστά για το ποια προϊόντα διαθέτουν, το κάνουν μία φορά στο EUDAMED και η πληροφορία διαχέεται παντού. Επίσης, δίνει και μια δημόσια διάσταση: ορισμένες πληροφορίες (όπως οι περιλήψεις ασφάλειας και απόδοσης, στοιχεία επικοινωνίας κατασκευαστών) θα είναι διαθέσιμες σε επαγγελματίες υγείας και στο κοινό, ενισχύοντας τη διαφάνεια και την εμπιστοσύνη. Διαδικασία καταχώρησης – παράδειγμα: Ένας κατασκευαστής στην Ελλάδα που μόλις έλαβε πιστοποίηση CE για το NGS panel του, πρέπει να προβεί στις εξής ενέργειες στο EUDAMED:

Εγγραφή κατασκευαστή (Actor registration): Υποβάλλει στοιχεία εταιρείας στον ΕΟΦ μέσω της πλατφόρμας, όπως επωνυμία, διεύθυνση, τύπος φορέα (manufacturer), στοιχεία υπεύθυνου επικοινωνίας. Ο ΕΟΦ, ως αρμόδια αρχή, ελέγχει και εγκρίνει το αίτημα, εκδίδοντας τον SRN (π.χ. GR-MF-00000xx).

Εγγραφή συσκευής: Ο κατασκευαστής εισέρχεται με το προφίλ του και εισαγάγει νέα συσκευή. Εκεί συμπληρώνει: όνομα προϊόντος, κωδικό μοντέλου, κατηγορία (C), περίληψη ασφάλειας (αν διαθέσιμη), κ.λπ. Καταχωρεί επίσης τον UDI-DI (ο οποίος θα έχει παραχθεί μέσω συστήματος κωδικοποίησης – GS1, HIBCC κλπ. – εκ των προτέρων) και ανεβάζει ίσως σχετικά έγγραφα. Συνδέει επίσης τον αντίστοιχο NB και τον αριθμό πιστοποιητικού.

Διασύνδεση με UDI database: Το EUDAMED περιλαμβάνει το module της UDI, όπου αποθηκεύεται το βασικό δέντρο δεδομένων του προϊόντος (π.χ. εμπορικές εκδόσεις, κωδικοί αναλώσιμων κ.ο.κ.). Ο κατασκευαστής πρέπει να εξασφαλίσει ότι τα δεδομένα που εισάγει είναι ακριβή και ενημερωμένα.

Ενημέρωση και διατήρηση: Αν αλλάξει κάτι (π.χ. νέα έκδοση του kit με νέο UDI ή επέκταση ένδειξης), ο κατασκευαστής οφείλει να ενημερώσει τα στοιχεία στο EUDAMED.

Ιδιαίτερες προκλήσεις και ελληνική πραγματικότητα: Μέχρι την πλήρη υποχρεωτική χρήση του EUDAMED, υπάρχει μεταβατική φάση. Στην Ελλάδα, ο ΕΟΦ έχει αναπτύξει το δικό του πληροφοριακό σύστημα (π.χ. το Μητρώο Ιατροτεχνολογικών Προϊόντων - GREMDIS), όπου εγγράφονται προσωρινά οι συσκευές έως ότου το EUDAMED καταστεί πλήρως διαθέσιμο (QualityInQuality, 2021). Ο ΕΟΦ έχει μάλιστα δημιουργήσει υπηρεσία υποστήριξης για την καταχώρηση, δίνοντας οδηγίες στις ελληνικές εταιρείες για το πώς να προετοιμαστούν για το EUDAMED (QualityInQuality, 2021). Υπάρχει μια μικρή επιβάρυνση, ειδικά για μικρούς κατασκευαστές, καθώς χρειάζεται να εξοικειωθούν με μια σχετικά περίπλοκη πλατφόρμα στα Αγγλικά, να αποκτήσουν EU login, να κατανοήσουν όρους όπως UDI, και να συγκεντρώσουν δεδομένα που ίσως δεν είχαν δομημένα (π.χ. ακριβείς κωδικοί προϊόντων, συνδέσεις σε πιστοποιητικά). Παρά ταύτα, αρκετοί Έλληνες κατασκευαστές που ήδη δραστηριοποιούνται διεθνώς έχουν ξεκινήσει την εγγραφή τους. Για τους διανομείς και εισαγωγείς, το EUDAMED προβλέπει επίσης εγγραφή και δυνατότητα να καταχωρούν (ή τουλάχιστον να επιβεβαιώνουν) ποια προϊόντα διαχειρίζονται. Αυτό βοηθά στο να εντοπίζονται ταχύτατα, π.χ. σε μια ανάκληση, όλοι οι διανομείς που είχαν ένα συγκεκριμένο lot προϊόντος. Όμως αυτές οι λειτουργίες είναι προαιρετικές μέχρι να γίνει πλήρως λειτουργικό το σύστημα. Δημόσια πρόσβαση και διαφάνεια: Ένα ενδιαφέρον σημείο είναι ότι μέσω του EUDAMED, θα είναι δυνατή η πρόσβαση σε ορισμένες πληροφορίες προϊόντων από το ευρύ κοινό ή από επαγγελματίες υγείας. Για παράδειγμα, ένας γιατρός θα μπορεί να αναζητήσει μια συσκευή και να βρει την περίληψη ασφάλειας & απόδοσης της εταιρείας, μαθαίνοντας εν συντομία τη σκοπιμότητα, τους κινδύνους, τα αποτελέσματα επιδόσεων κ.λπ. Αυτό ενισχύει την εμπιστοσύνη και επιτρέπει στους τελικούς χρήστες να έχουν πληροφόρηση. Ασφαλώς, ευαίσθητα δεδομένα (όπως τεχνικοί φάκελοι ή

λεπτομέρειες πιστοποιητικών) δεν θα είναι δημόσια – αυτά είναι προσβάσιμα μόνο σε αρχές και NB. EUDAMED και εποπτεία (vigilance, PMS): Εκτός από την καταχώρηση συσκευών, το EUDAMED θα αποτελέσει πλατφόρμα και για την αναφορά συμβάντων. Κατασκευαστές θα υποβάλλουν μέσω αυτού αναφορές σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων, διορθωτικών δράσεων, περιοδικές εκθέσεις κ.λπ., οι οποίες θα διαμοιράζονται αυτόματα σε όλες τις αρμόδιες αρχές. Αυτό θα διευκολύνει μια συντονισμένη ευρωπαϊκή αντίδραση σε θέματα ασφαλείας. Για παράδειγμα, αν σε μια χώρα συμβεί ένα σοβαρό περιστατικό με ένα NGS kit (π.χ. ένα σοβαρό σφάλμα που οδήγησε σε λάθος διάγνωση), η αναφορά του κατασκευαστή στο EUDAMED θα γίνει γνωστή σε όλες τις χώρες όπου κυκλοφορεί το kit, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, επιτρέποντας στον ΕΟΦ να λάβει άμεσα μέτρα αν χρειαστεί. Συμπέρασμα: Η καταχώρηση στο EUDAMED είναι πλέον αναπόσπαστο μέρος της διαδικασίας συμμόρφωσης. Δεν είναι απλώς γραφειοκρατία – εντάσσεται στη φιλοσοφία του IVDR για διαρκή έλεγχο και διαφάνεια. Ένας κατασκευαστής IVD δεν θεωρείται ότι έχει ολοκληρώσει τη διαδικασία τοποθέτησης του προϊόντος του στην αγορά με το CE μόνο· πρέπει να το έχει και καταχωρημένο στο ευρωπαϊκό σύστημα. Ειδικά καθώς πλησιάζει η προθεσμία του 2026, η πίεση αυξάνεται να γίνουν όλες οι εγγραφές. Οι ελληνικές εταιρείες πρέπει να αξιοποιήσουν το διάστημα αυτό ώστε να οργανωθούν: να εξασφαλίσουν ότι έχουν τους UDI για τα προϊόντα τους, ότι οι πληροφορίες τους είναι σωστές, και να εκπαιδευτούν στη χρήση του συστήματος. Ο ΕΟΦ, από πλευράς του, ήδη συμμετέχει στο δίκτυο που βοηθά τις εταιρείες και έχει προειδοποιήσει ότι η μη έγκαιρη καταχώρηση θα συνιστά παράβαση μετά τις καταληκτικές ημερομηνίες (ΕΟΦ, 2024). Τελικά, το EUDAMED θα λειτουργήσει ως ο “ψηφιακός φρουρός” της αγοράς IVD, παρέχοντας ορατότητα από το στάδιο του κατασκευαστή μέχρι το επίπεδο του ασθενή. Σε συνδυασμό με τις αυξημένες απαιτήσεις τεκμηρίωσης και ποιότητας του IVDR, φιλοδοξεί να δημιουργήσει ένα περιβάλλον όπου τα διαγνωστικά προϊόντα νέας γενιάς – όπως τα πάνελ NGS για γενετικές αναλύσεις – θα κυκλοφορούν με τα μέγιστα δυνατά εχέγγυα αξιοπιστίας και ασφάλειας, προς όφελος της δημόσιας υγείας και της καινοτομίας (European Commission, 2017).

5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

5.1 Επιστημονική εγκυρότητα

Η επιστημονική εγκυρότητα ενός *in vitro* διαγνωστικού (IVD) αφορά τη βασική αρχή ότι ο βιοδείκτης που ανιχνεύει το τεστ έχει αποδεδειγμένη συσχέτιση με μια συγκεκριμένη κλινική κατάσταση ή φυσιολογική κατάσταση. Σύμφωνα με τον Κανονισμό (ΕΕ) 2017/746 (IVDR), η «επιστημονική εγκυρότητα προσδιοριζόμενης ουσίας» ορίζεται ως η σχέση ενός αναλύτη με μια κλινική κατάσταση ή φυσιολογική διεργασία (European Commission, 2017). Με άλλα λόγια, πριν αξιολογηθεί οτιδήποτε άλλο, πρέπει να τεκμηριωθεί ότι αυτό που μετράει ή ανιχνεύει η δοκιμή έχει κλινική σημασία και υπόσταση. Ο IVDR απαιτεί από τον κατασκευαστή να αποδείξει και να τεκμηριώσει την επιστημονική εγκυρότητα για κάθε τεχνολογικό προϊόν. Αυτή η απόδειξη αποτελεί τμήμα της συνολικής αξιολόγησης απόδοσης (performance evaluation) που διενεργείται προτού το προϊόν διατεθεί στην αγορά. Η επιστημονική εγκυρότητα συνήθως τεκμηριώνεται μέσω εκτενούς ανασκόπησης της βιβλιογραφίας και άλλων πηγών δεδομένων. Συγκεκριμένα, ο κατασκευαστής μπορεί να βασιστεί σε μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες πηγές (European Commission, 2017):

- Δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία που να καταδεικνύει τη σύνδεση του αναλύτη με την ασθένεια ή την κλινική κατάσταση ενδιαφέροντος.
- Στοιχεία από παρόμοιες διαγνωστικές συσκευές ή εξετάσεις που μετρούν τον ίδιο δείκτη, τα οποία έχουν ήδη καθιερωμένη χρήση και τεκμηριωμένα αποτελέσματα.
- Συναίνεση της επιστημονικής κοινότητας: γνώμες εμπειρογνομόνων ή κατευθυντήριες οδηγίες από επαγγελματικούς ιατρικούς συλλόγους που αναγνωρίζουν τη σημασία του δείκτη.
- Μελέτες απόδειξης της ιδέας (proof of concept studies) ή κλινικές μελέτες απόδοσης που ο ίδιος ο κατασκευαστής διεξάγει, εφόσον ο δείκτης είναι νέος και δεν τεκμηριώνεται επαρκώς αλλού.

Εάν η συσχέτιση μεταξύ αναλύτη και νόσου δεν είναι ήδη κατεστημένη στην επιστημονική κοινότητα, ο κατασκευαστής οφείλει να παρέχει νέα δεδομένα που να θεμελιώνουν αυτή τη σχέση. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί η διεξαγωγή επιπρόσθετων μελετών ή δοκιμών, ενδεχομένως και κλινικών μελετών απόδοσης, για την επιβεβαίωση της εγκυρότητας του βιοδείκτη. Για παράδειγμα, σε μια συνοδό διαγνωστική εξέταση (companion diagnostic) που προορίζεται να προβλέψει την ανταπόκριση ενός ασθενούς σε μια στοχευμένη θεραπεία, η επιστημονική εγκυρότητα του σχετικού βιοδείκτη θα πρέπει να έχει αποδειχθεί μέσω κλινικών μελετών που συσχετίζουν την παρουσία του βιοδείκτη με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (MDCG, 2022). Αντίθετα, για δείκτες που είναι ήδη παγιωμένοι (π.χ. η αιμοσφαιρίνη ως δείκτης αναιμίας), η τεκμηρίωση μπορεί να στηριχθεί σχεδόν αποκλειστικά σε υπάρχουσα βιβλιογραφία και καθιερωμένες γνώσεις (Nichols, 2022). Στην περίπτωση μοριακών και γενετικών εξετάσεων, η επιστημονική εγκυρότητα έχει καθοριστική σημασία. Για παράδειγμα, σε ένα πάνελ NGS για γονίδια BRCA1/2, είναι ζωτικό να τεκμηριωθεί ότι μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια σχετίζονται αιτιολογικά με τον κληρονομικό καρκίνο μαστού και ωοθηκών. Ευτυχώς, η σχέση αυτή έχει τεκμηριωθεί εδώ και δεκαετίες μέσω πληθώρας μελετών και επιδημιολογικών δεδομένων (Smith et al., 2020). Εκτός από τα γενετικά τεστ, παρόμοια αρχή ισχύει και για άλλες μοριακές εξετάσεις. Για παράδειγμα, σε ένα διαγνωστικό τεστ για ιογενές παθογόνο (π.χ. μοριακή ανίχνευση του SARS-CoV-2), η επιστημονική εγκυρότητα έγκειται στην απόδειξη ότι η παρουσία του συγκεκριμένου ιϊκού γονιδιώματος στο δείγμα συσχετίζεται πράγματι με τη νόσο COVID-19. Και σε αυτή την περίπτωση, ο κατασκευαστής θα συγκεντρώσει δημοσιευμένα δεδομένα και ενδεχομένως θα διεξάγει μελέτες σύγκρισης με κλινικές διαγνώσεις για να επιβεβαιώσει ότι ο αναλύτης (π.χ. τμήμα ιϊκού RNA) αποτελεί έγκυρο δείκτη της λοίμωξης. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η κατάσταση της επιστήμης (state-of-the-art) πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Ο IVDR απαιτεί η τεκμηρίωση να βρίσκεται σε συμφωνία με την τρέχουσα, γενικά αναγνωρισμένη επιστημονική γνώση (Charrière et al., 2023). Εάν νέα επιστημονικά δεδομένα θέτουν εν αμφιβόλω την αξία ενός δείκτη ή προκύψουν νέες πληροφορίες, ο κατασκευαστής οφείλει να επικαιροποιήσει αναλόγως την αξιολόγηση της επιστημονικής εγκυρότητας. Αυτό αναδεικνύει τον δυναμικό χαρακτήρα της διαδικασίας: η αξιολόγηση απόδοσης δεν είναι εφάπαξ ενέργεια αλλά απαιτεί αναθεώρηση καθώς εξελίσσεται η επιστήμη. Η τεκμηρίωση της επιστημονικής εγκυρότητας συντάσσεται σε μια Έκθεση Επιστημονικής Εγκυρότητας (Scientific Validity Report), η οποία αποτελεί μέρος της ευρύτερης Έκθεσης Αξιολόγησης Απόδοσης (Performance Evaluation Report) του κατασκευαστή. Στην έκθεση αυτή συνοψίζονται όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και τα συμπεράσματα σχετικά με τη συνάφεια του αναλύτη με την πάθηση. Στην πράξη, η διαδικασία αυτή μπορεί να αποδειχθεί απαιτητική, ιδίως για νέους ή σπάνιους βιοδείκτες, καθώς απαιτεί εκτεταμένη βιβλιογραφική έρευνα και, ενδεχομένως, τη διεξαγωγή νέων μελετών για τη συγκέντρωση επαρκών αποδείξεων (Charrière et al., 2023). Παρ' όλ' αυτά, είναι ένα απαραίτητο βήμα για τη συμμόρφωση με το IVDR και την εξασφάλιση ότι κάθε διαγνωστική δοκιμασία που εισάγεται στην αγορά βασίζεται σε στέρεο επιστημονικό υπόβαθρο. Τελικά, η επιστημονική εγκυρότητα συγκροτεί το θεμέλιο πάνω στο οποίο στηρίζεται ολόκληρη η κλινική τεκμηρίωση μιας εξέτασης. Χωρίς μια σαφή και αποδεδειγμένη συσχέτιση αναλύτη-νόσου, ακόμη και μια εξαιρετικά ακριβής και ευαίσθητη δοκιμή δεν έχει κλινική αξία. Για το λόγο αυτό, οι εκθέσεις επιστημονικής εγκυρότητας αποτελούν αναπόσπαστο μέρος του

τεχνικού φακέλου τεκμηρίωσης υπό το IVDR, εξασφαλίζοντας ότι κάθε IVD που διατίθεται στην ευρωπαϊκή αγορά βασίζεται σε στέρεες και επιστημονικά έγκυρες αρχές (European Commission, 2017).

5.2 Αναλυτική απόδοση

Η αναλυτική απόδοση ενός διαγνωστικού τεστ αναφέρεται στην ικανότητά του να ανιχνεύει ή να μετρά σωστά έναν συγκεκριμένο αναλύτη. Ο IVDR ορίζει την αναλυτική απόδοση ως «την ικανότητα ενός τεχνολογικού προϊόντος να ανιχνεύει ή να μετρά σωστά μια συγκεκριμένη προσδιοριζόμενη ουσία» (European Commission, 2017). Ουσιαστικά, πρόκειται για το πόσο καλά λειτουργεί το τεστ από τεχνική άποψη στο εργαστήριο, ανεξάρτητα από το αν το αποτέλεσμα έχει κλινική σημασία. Για να συμμορφωθεί με τον IVDR, ο κατασκευαστής πρέπει να αξιολογήσει διεξοδικά και να τεκμηριώσει την αναλυτική απόδοση του IVD. Αυτό περιλαμβάνει τη μελέτη πολλών χαρακτηριστικών επιδόσεων, όπως μεταξύ άλλων:

- Ακρίβεια (accuracy): το πόσο κοντά είναι τα αποτελέσματα του τεστ στην πραγματική τιμή του αναλύτη. Περιλαμβάνει την ορθότητα (trueness) και την επανάληψη/αναπαραγωγικότητα (precision).
- Όριο ανίχνευσης (Limit of Detection, LoD) και όριο ποσοτικοποίησης (Limit of Quantitation, LoQ): η ελάχιστη ποσότητα αναλύτη που μπορεί αξιόπιστα να ανιχνεύσει ή να ποσοτικοποιήσει η δοκιμή.
- Ειδικότητα/επιλεκτικότητα: η ικανότητα της δοκιμής να μετρά αποκλειστικά τον στοχευόμενο αναλύτη, χωρίς παρεμβολές από άλλες ουσίες. Εδώ εξετάζονται φαινόμενα όπως η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με συγγενείς στόχους και οι παρεμβολές (π.χ. από φάρμακα, αιμόλυση, κ.λπ.).
- Γραμμικότητα και εύρος μέτρησης: για ποσοτικές δοκιμές, η δυνατότητα του τεστ να δίνει αποτελέσματα ανάλογα της συγκέντρωσης του αναλύτη σε ένα συγκεκριμένο εύρος τιμών.
- Πιστότητα και αναπαραγωγικότητα: η συνέπεια των αποτελεσμάτων όταν το τεστ εκτελείται επανειλημμένα είτε από τον ίδιο χειριστή (επαναληψιμότητα) είτε σε διαφορετικές συνθήκες, εργαστήρια ή παρτίδες (ενδοεργαστηριακή και μεσοεργαστηριακή αναπαραγωγικότητα).
- Σταθερότητα: η αξιολόγηση της σταθερότητας των αντιδραστηρίων και των δειγμάτων υπό διάφορες συνθήκες (π.χ. θερμοκρασία, χρόνος αποθήκευσης) ώστε να διασφαλιστεί ότι το τεστ παραμένει αξιόπιστο μέχρι την ημερομηνία λήξης του.
- Ακρίβεια μέτρησης και ιχνηλασιμότητα: ιδίως για ποσοτικές μεθόδους, η ύπαρξη βαθμονόμησης (calibration) έναντι διεθνών προτύπων ώστε οι τιμές να είναι ιχνηλάσιμες και συγκρίσιμες.
- Άλλα χαρακτηριστικά ανάλογα με τη φύση της δοκιμής: π.χ. ικανότητα ανίχνευσης διαφορετικών τύπων δειγμάτων (αίμα, ιστός), φαινόμενα carry-over σε αυτοματοποιημένα όργανα, κ.ά.

Όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά θα πρέπει να αξιολογηθούν με τρόπο που να αντανakλά τη σκοπούμενη χρήση της συσκευής. Για παράδειγμα, ένα διαγνωστικό kit για ιογενή λοίμωξη πρέπει να ελεγχθεί ως προς το αν δίνει ψευδώς θετικά αποτελέσματα παρουσία άλλων κοινών ιών (ειδικότητα) και ποια είναι η μικρότερη ποσότητα ιικού φορτίου που μπορεί να ανιχνευθεί (ευαισθησία ανίχνευσης). Αντίστοιχα, για ένα ποσοτικό εργαστηριακό τεστ (π.χ. μέτρηση γλυκόζης), απαιτείται μελέτη γραμμικότητας και ακρίβειας σε διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης. Στο πεδίο των μοριακών εξετάσεων NGS, η αναλυτική αξιολόγηση είναι ιδιαίτερα σύνθετη. Πρέπει να αποδειχθεί ότι η πλατφόρμα μπορεί να ανιχνεύσει αξιόπιστα διάφορους τύπους γενετικών μεταλλάξεων (μονοκλωνικές αντικαταστάσεις, μικρές ελλείψεις/ενθέςεις, ίσως μεγάλες αναδιατάξεις) με υψηλή ευαισθησία. Συχνά χρησιμοποιούνται δείγματα αναφοράς με γνωστές μεταλλάξεις για να επιβεβαιωθεί ότι δεν υπάρχουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, για μια ολοκληρωμένη επικύρωση μιας NGS εξέτασης

πρέπει να αξιολογηθούν τουλάχιστον η ακρίβεια, η πιστότητα, το όριο ανίχνευσης και η ειδικότητα (Huebner et al., 2023). Σε μια δημοσιευμένη αξιολόγηση ενός NGS τεστ για τα γονίδια BRCA1/2, αναφέρθηκε 100% ευαισθησία και 100% ειδικότητα στην ανίχνευση γνωστών μεταλλάξεων χρησιμοποιώντας δείγματα αίματος, ενώ σε δείγματα όγκου παρατηρήθηκαν ορισμένες προκλήσεις λόγω χαμηλού ποσοστού μεταλλαγμένου αλληλίου (Kim et al., 2020). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η αναλυτική απόδοση μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του δείγματος και πρέπει να τεκμηριώνεται διεξοδικά για όλους τους προβλεπόμενους τύπους δειγμάτων και συνθήκες. Για να συλλεχθούν τα δεδομένα αναλυτικής απόδοσης, ο κατασκευαστής διεξάγει μελέτες επικύρωσης (validation studies) στο εργαστήριο. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν σύγκριση της νέας δοκιμής με μία μέθοδο αναφοράς (gold standard) για την εκτίμηση της ακρίβειας/ορθότητας, δοκιμές με υλικά αναφοράς γνωστών τιμών, δοκιμές επαναληψιμότητας με πολλαπλούς χειριστές και συσκευές, καθώς και ελεγχόμενα πειράματα παρεμβολών (π.χ. προσθήκη πιθανών παρεμβατικών ουσιών σε δείγματα). Η τεκμηρίωση κάθε παραμέτρου πρέπει να περιλαμβάνει τα κριτήρια αποδοχής που χρησιμοποιήθηκαν (π.χ. αποδεκτά όρια σφάλματος) και τα αποτελέσματα που προέκυψαν. Όλα τα δεδομένα αναλυτικής απόδοσης συγκεντρώνονται σε μια Έκθεση Αναλυτικής Απόδοσης (Analytical Performance Report). Αυτή, μαζί με τις εκθέσεις επιστημονικής εγκυρότητας και κλινικής απόδοσης, συνιστούν τον πυρήνα του φακέλου κλινικών αποδείξεων για τη συσκευή. Η έκθεση αναλυτικής απόδοσης θα πρέπει να αποδεικνύει ότι η συσκευή πληροί τις σχετικές γενικές απαιτήσεις ασφαλείας και απόδοσης του Παραρτήματος Ι του IVDR, ιδίως ότι λειτουργεί αξιόπιστα και με ακρίβεια σύμφωνα με τον ισχυρισμό του κατασκευαστή. Εφόσον η συσκευή ικανοποιεί όλα τα προκαθορισμένα κριτήρια (π.χ. το τεστ πέτυχε την απαιτούμενη ευαισθησία και ειδικότητα), τότε μπορεί κανείς να προχωρήσει στην αξιολόγηση της κλινικής της απόδοσης. Αντιστρόφως, τυχόν αποτυχία στην αναλυτική αξιολόγηση (π.χ. ανεπαρκής ευαισθησία ή αστάθεια αντιδραστηρίων) θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με αλλαγές στο σχεδιασμό ή με πρόσθετα μέτρα μετριασμού πριν προχωρήσει η διαδικασία. Συνοψίζοντας, η αναλυτική απόδοση διασφαλίζει ότι ένα IVD “κάνει αυτό που λέει” σε εργαστηριακό επίπεδο: μετρά τον σωστό παράγοντα με ακρίβεια, αξιοπιστία και επαναληψιμότητα (European Commission, 2017). Αποτελεί τον δεύτερο πυλώνα (μετά την επιστημονική εγκυρότητα) στην αξιολόγηση απόδοσης και θέτει τα θεμέλια πάνω στα οποία θα οικοδομηθεί η αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της εξέτασης.

5.3 Κλινική Απόδοση

Η κλινική απόδοση ενός IVD αφορά την ικανότητά του να παρέχει αποτελέσματα που σχετίζονται με μια συγκεκριμένη κλινική κατάσταση, σε πραγματικές συνθήκες χρήσης και στον προσδιορισμένο πληθυσμό στόχο. Σύμφωνα με τον ορισμό του IVDR, η κλινική απόδοση είναι «η ικανότητα μιας συσκευής να αποδίδει αποτελέσματα που συσχετίζονται με μια συγκεκριμένη κλινική κατάσταση ή μια φυσιολογική/παθολογική διεργασία ή κατάσταση, σύμφωνα με τον στόχο πληθυσμό και τον προτιθέμενο χρήστη» (European Commission, 2017). Με πιο απλά λόγια, η κλινική απόδοση αντανακλά το πόσο καλά το τεστ διακρίνει μεταξύ ασθενών και μη-ασθενών ή προβλέπει μια κλινική κατάσταση, όταν χρησιμοποιείται όπως προβλέπεται. Τα βασικά μέτρα της κλινικής απόδοσης είναι συχνά οι δείκτες διαγνωστικής ακρίβειας:

- Κλινική ευαισθησία (diagnostic sensitivity): το ποσοστό των πραγματικά θετικών περιστατικών (π.χ. ασθενών με τη νόσο ή κατάσταση ενδιαφέροντος) που ανιχνεύονται σωστά ως θετικά από το τεστ.
- Κλινική ειδικότητα (diagnostic specificity): το ποσοστό των πραγματικά αρνητικών (π.χ. υγιών ή χωρίς τη συγκεκριμένη κατάσταση) που σωστά δίνουν αρνητικό αποτέλεσμα.
- Θετική και αρνητική προγνωστική αξία (PPV και NPV): η πιθανότητα ένα θετικό αποτέλεσμα να ανταποκρίνεται όντως σε παρουσία της πάθησης και αντιστοίχως για αρνητικό αποτέλεσμα.

- Λόγοι πιθανοφάνειας ή άλλοι δείκτες, ανάλογα με την φύση της εξέτασης.

Ο κατασκευαστής πρέπει να αποδείξει ότι το IVD παρέχει επαρκή κλινική απόδοση για τον δηλωμένο σκοπό του, εντός του πλαισίου που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί. Αυτό συχνά σημαίνει ότι θα πρέπει να συγκριθούν τα αποτελέσματα της νέας εξέτασης με ένα πρότυπο αναφοράς ή με την τρέχουσα κλινική πρακτική. Για παράδειγμα, αν ένα νέο διαγνωστικό τεστ προορίζεται για τη διάγνωση μιας λοίμωξης, η κλινική του απόδοση μπορεί να αξιολογηθεί δοκιμάζοντάς το σε δείγματα ασθενών και συγκρίνοντας τα αποτελέσματα με εκείνα μιας καθιερωμένης μεθόδου (π.χ. μιας ήδη εγκεκριμένης μοριακής εξέτασης ή της κλινικής διάγνωσης). Έτσι υπολογίζονται η ευαισθησία και η ειδικότητα ως προς την ανίχνευση της λοίμωξης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κλινική απόδοση μπορεί να καθοριστεί μέσω αναδρομικών μελετών ή μετα-αναλύσεων υπάρχοντων δεδομένων. Ο IVDR επιτρέπει τη χρήση βιβλιογραφικών δεδομένων για την τεκμηρίωση της κλινικής απόδοσης, εφόσον αυτά είναι σχετικά και επαρκή. Για παράδειγμα, αν υπάρχουν πολυάριθμες δημοσιεύσεις που καταγράφουν την απόδοση ενός συγκεκριμένου τεστ σε χιλιάδες ασθενείς, ο κατασκευαστής μπορεί να αξιοποιήσει αυτή τη βιβλιογραφία αντί να διενεργήσει νέα μεγάλη μελέτη, υπό την προϋπόθεση ότι τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν την προτιθέμενη χρήση της συσκευής του. Ωστόσο, σε περιπτώσεις όπου τέτοια δεδομένα δεν επαρκούν ή όταν το τεστ είναι ριζικά νέο, μπορεί να απαιτηθεί η διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης απόδοσης (performance study). Μια κλινική μελέτη απόδοσης για IVD είναι μια μελέτη στην οποία το τεστ εφαρμόζεται σε ανθρώπινα δείγματα σε συνθήκες χρήσης προκειμένου να συγκεντρωθούν δεδομένα για την κλινική του αξιοπιστία. Τέτοιες μελέτες πρέπει να σχεδιάζονται προσεκτικά, συμμορφούμενες και με τις ηθικές και κανονιστικές απαιτήσεις (συναίνεση ασθενών, έγκριση αρχών, κ.λπ.). Για παράδειγμα, ένας κατασκευαστής ενός νέου NGS πάνελ για ανίχνευση μεταλλάξεων σε ένα ογκογονίδιο μπορεί να διεξαγάγει μια μελέτη όπου συγκρίνει τα αποτελέσματα του πάνελ με τα κλινικά δεδομένα των ασθενών (π.χ. απόκριση σε κάποια θεραπεία ή παρουσία συγκεκριμένου συνδρόμου), ώστε να αποδείξει ότι τα ευρήματα του πάνελ έχουν κλινική σημασία. Στην περίπτωση των γενετικών δοκιμών όπως τα πάνελ NGS, η έννοια της κλινικής απόδοσης αποκτά ιδιαιτερότητες. Δεδομένου ότι τέτοια τεστ συχνά δεν βοηθούν στη διάγνωση μιας νόσου με την παραδοσιακή έννοια αλλά εντοπίζουν γενετικούς παράγοντες κινδύνου, η κλινική απόδοση τους μπορεί να εκτιμηθεί εξετάζοντας κατά πόσο εντοπίζονται οι αναμενόμενες μεταλλάξεις σε άτομα με τη σχετική οικογενειακή ή προσωπική ιστορία. Για παράδειγμα, ένα NGS τεστ για τις μεταλλάξεις BRCA θα πρέπει να ανιχνεύει τις παθογόνες παραλλαγές σε ασθενείς που πράγματι πάσχουν από κληρονομώσιμο καρκίνο μαστού/ωοθηκών ή φέρουν ισχυρό οικογενειακό ιστορικό – με άλλα λόγια, να δείξει υψηλή κλινική ευαισθησία στην ανίχνευση των φορέων των μεταλλάξεων. Παράλληλα, πρέπει να αποδειχθεί ότι σπανίως δίνει θετικά αποτελέσματα σε άτομα χωρίς σχετική γενετική προδιάθεση (υψηλή ειδικότητα), ώστε να μην δημιουργεί ψευδείς συναγερμούς. Σε μια συγκριτική μελέτη, αν το νέο πάνελ αποδίδει τα ίδια αποτελέσματα με την ήδη καθιερωμένη μέθοδο (π.χ. Sanger αλληλούχιση) σε μια σειρά γνωστών θετικών και αρνητικών δειγμάτων, τότε τεκμαίρεται ότι η κλινική του απόδοση είναι ισοδύναμη της καθιερωμένης (Doe et al., 2019). Η τεκμηρίωση της κλινικής απόδοσης συμπεριλαμβάνει όλα τα διαθέσιμα στοιχεία – από δημοσιευμένες μελέτες, μητρώα ασθενών, κλινικές δοκιμές, μέχρι δεδομένα μετα-κυκλοφορίας (εάν υπάρχουν). Αυτά συγκεντρώνονται στην Έκθεση Κλινικής Απόδοσης (Clinical Performance Report). Ο IVDR υπογραμμίζει ότι η κλινική απόδοση πρέπει να αξιολογείται για κάθε δηλούμενη ένδειξη και πληθυσμό στόχο, και να συγκρίνεται με ένα προκαθορισμένο επίπεδο κλινικής επίδοσης που θεωρείται αποδεκτό (Charrière et al., 2023). Η έκθεση κλινικής απόδοσης θα πρέπει να καταδεικνύει ότι τα οφέλη από τη χρήση της εξέτασης – όπως η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση ή η βελτίωση της διαχείρισης του ασθενούς – υπερτερούν των τυχόν κινδύνων από τυχόν λάθος αποτελέσματα, με βάση τα κλινικά δεδομένα. Συνολικά, η κλινική απόδοση αποτελεί τον τρίτο πυλώνα της αξιολόγησης απόδοσης σύμφωνα με το IVDR, μαζί με την επιστημονική εγκυρότητα και την αναλυτική απόδοση. Μόνο όταν μια συσκευή διαθέτει ισχυρή τεκμηρίωση και στους τρεις αυτούς τομείς μπορεί να θεωρηθεί ότι διαθέτει επαρκή κλινική τεκμηρίωση (clinical evidence) για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση της (European Commission, 2017). Η κλινική απόδοση μεταφράζει ουσιαστικά τα εργαστηριακά αποτελέσματα σε πραγματικό όφελος για τον

ασθενή και πρέπει να παρακολουθείται και να επικαιροποιείται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος μέσω της διαδικασίας επιτήρησης μετά τη διάθεση (βλ. PMPF).

5.4 Post-Market Performance Follow-up

Η Παρακολούθηση της Απόδοσης μετά τη Διάθεση στην Αγορά (PMPF) είναι η διαδικασία συνεχούς συλλογής και αξιολόγησης δεδομένων σχετικά με την απόδοση ενός IVD αφού αυτό έχει λάβει σήμανση CE και κυκλοφορήσει στην αγορά. Αποτελεί ειδικό τμήμα του συστήματος επιτήρησης μετά τη διάθεση (Post-Market Surveillance, PMS) που επικεντρώνεται στις επιδόσεις και στην επιστημονική εγκυρότητα της συσκευής κατά τη χρήση της στον πραγματικό κόσμο. Σύμφωνα με τον IVDR, ο κατασκευαστής οφείλει να καταρτίσει ένα σχέδιο PMPF και να διεξάγει τις αντίστοιχες δραστηριότητες, εκτός αν δικαιολογήσει τεκμηριωμένα ότι το PMPF δεν είναι απαραίτητο για τη συγκεκριμένη συσκευή. Στόχος του PMPF είναι να διασφαλιστεί ότι η συσκευή συνεχίζει να είναι ασφαλής και αποτελεσματική καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής της και να εντοπιστούν έγκαιρα πιθανά προβλήματα. Ειδικότερα, μέσω του PMPF επιδιώκεται (European Commission, 2017):

- Επιβεβαίωση της ασφάλειας και της απόδοσης του προϊόντος καθ' όλη τη διάρκεια της αναμενόμενης ζωής του. Δηλαδή, να επιβεβαιώνεται ότι το τεστ εξακολουθεί να δίνει αξιόπιστα αποτελέσματα στην πράξη, όπως και κατά την αρχική του αξιολόγηση.
- Αναγνώριση νεοεμφανιζόμενων κινδύνων ή περιορισμών: Το PMPF βοηθά στον εντοπισμό κινδύνων που δεν είχαν φανεί προ της διάθεσης, ή ορίων στην απόδοση (π.χ. υπο-ομάδες πληθυσμού όπου το τεστ δεν αποδίδει το ίδιο καλά).
- Διασφάλιση ότι ο λόγος οφέλους/κινδύνου παραμένει αποδεκτός: Τα δεδομένα μετά την αγορά χρησιμοποιούνται για να επιβεβαιώνεται ότι τα οφέλη από τη χρήση του IVD εξακολουθούν να υπερτερούν των τυχόν κινδύνων, λαμβάνοντας υπόψη πραγματικές συνθήκες.
- Εντοπισμός πιθανής συστηματικής κακής χρήσης του τεστ: π.χ. αν οι χρήστες εφαρμόζουν τη δοκιμή σε μη ενδεδειγμένες περιπτώσεις, κάτι που θα μπορούσε να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα.
- Τροφοδότηση της συνεχιζόμενης κλινικής αξιολόγησης με νέα δεδομένα: Τα ευρήματα του PMPF αξιοποιούνται για την ενημέρωση της έκθεσης αξιολόγησης απόδοσης και της τεχνικής τεκμηρίωσης, καθιστώντας την μια ζωντανή διαδικασία.

Το PMPF συνήθως υλοποιείται βάσει ενός προκαθορισμένου σχεδίου που περιγράφει τις μεθόδους και διαδικασίες συλλογής δεδομένων μετά την κυκλοφορία. Οι μέθοδοι αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Συστηματική συλλογή ανατροφοδότησης από τους χρήστες (π.χ. εργαστήρια, κλινικούς) σχετικά με την εμπειρία τους με το προϊόν. Αυτό μπορεί να γίνει μέσω ερωτηματολογίων, έρευνας ικανοποίησης ή αναφορών απόδοσης από τα εργαστήρια.
- Ανασκόπηση νεότερης βιβλιογραφίας και δεδομένων: Ο κατασκευαστής παρακολουθεί την επιστημονική βιβλιογραφία για τυχόν νέες μελέτες που αφορούν είτε τον αναλύτη είτε την απόδοση παρόμοιων συσκευών, προκειμένου να ενσωματώσει νέα γνώση.
- Συμμετοχή σε προγράμματα εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου (External Quality Assessment, EQA) ή ανάλυση των αποτελεσμάτων τους: Τα αποτελέσματα τέτοιων προγραμμάτων μπορούν να αποκαλύψουν πιθανά προβλήματα αξιοπιστίας ή ακρίβειας που εμφανίζονται σε πολλαπλά εργαστήρια.

- Παρακολούθηση παραπόνων και συμβάντων: Κάθε αναφορά από χρήστες σχετικά με τυχόν σφάλματα, ψευδώς αποτελέσματα ή προβλήματα χειρισμού αναλύεται στο πλαίσιο του PMPF για να διαπιστωθεί αν υποδηλώνει ευρύτερο ζήτημα.
- Διεξαγωγή στοχευμένων μετα-αγοραστικών μελετών: Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο κατασκευαστής μπορεί να σχεδιάσει μικρής κλίμακας μελέτες μετά την κυκλοφορία για να διερευνήσει συγκεκριμένες πτυχές της απόδοσης. Για παράδειγμα, μπορεί να συλλέξει πρόσθετα δείγματα από μια πληθυσμιακή ομάδα που δεν είχε συμπεριληφθεί στην προ-αγορά αξιολόγηση, ώστε να επαληθεύσει την απόδοση και σε αυτήν.

Τα δεδομένα που προκύπτουν από τις παραπάνω δραστηριότητες αναλύονται και συνοψίζονται σε Αναφορές PMPF. Για συσκευές υψηλότερης τάξης κινδύνου (π.χ. κατηγορίες C και D), ο IVDR απαιτεί η έκθεση PMPF να επικαιροποιείται τακτικά (τουλάχιστον ετησίως) και τα ευρήματά της να ενσωματώνονται στην Περιοδική Έκθεση Ασφάλειας (Periodic Safety Update Report, PSUR) του κατασκευαστή. Αυτό διασφαλίζει ότι οι αρχές και οι κοινοποιημένοι οργανισμοί έχουν συνεχή εικόνα της πραγματικής απόδοσης και τυχόν ζητημάτων. Αν μέσα από το PMPF εντοπιστούν προβλήματα, ο κατασκευαστής πρέπει να λάβει άμεσα διορθωτικά μέτρα. Για παράδειγμα, εάν μέσω των δεδομένων PMPF διαπιστωθεί ότι σε ένα πάνελ NGS για BRCA παραλείπεται συστηματικά η ανίχνευση μιας σπάνιας μετάλλαξης, ο κατασκευαστής μπορεί να ενημερώσει τον αλγόριθμο ανάλυσης ή να τροποποιήσει το πρωτόκολλο προετοιμασίας του δείγματος ώστε να καλύψει αυτό το κενό. Επίσης, αν η βιβλιογραφία αναδείξει μια νέα σημαντική παραλλαγή σε ένα γονίδιο-στόχο ή μια νέα εφαρμογή της εξέτασης, το PMPF θα επιτρέψει στον κατασκευαστή να ενσωματώσει αυτή τη γνώση (π.χ. με πρόσθετη στόχευση στο τεστ ή ενημέρωση των παραμέτρων ερμηνείας αποτελεσμάτων) με τρόπο τεκμηριωμένο. Γενικότερα, τα διορθωτικά μέτρα μπορεί να περιλαμβάνουν επικαιροποίηση των οδηγιών χρήσης, πρόσθετη εκπαίδευση των χρηστών, τροποποιήσεις στο ίδιο το προϊόν ή ακόμη και απόσυρση συγκεκριμένων παρτίδων, ανάλογα με τη σοβαρότητα του ζητήματος. Από την άλλη πλευρά, εάν το PMPF επιβεβαιώνει ότι όλα βαίνουν καλώς, ενισχύει την εμπιστοσύνη στη συσκευή και παρέχει πολύτιμα δεδομένα πραγματικού κόσμου που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην περαιτέρω τεκμηρίωση και ενδεχομένως σε ρυθμιστικές συζητήσεις για επέκταση ενδείξεων (πάντα εντός των ορίων που θέτει η νομοθεσία για τους ισχυρισμούς προώθησης). Συνολικά, το PMPF είναι μια κρίσιμη διαδικασία “μετάβασης” από την προοπτική της αρχικής διάθεσης στην αγορά προς τη συνεχή επιτήρηση. Διασφαλίζει ότι η αξιολόγηση απόδοσης δεν σταματά τη στιγμή της πιστοποίησης, αλλά συνεχίζεται καθ’ όλη τη ζωή του προϊόντος. Με τον τρόπο αυτό, οποιεσδήποτε νέες πληροφορίες ή αλλαγές στο πλαίσιο χρήσης λαμβάνονται υπόψη, διατηρώντας την προστασία των ασθενών και την αποτελεσματικότητα της εξέτασης σε βάθος χρόνου (MDCG, 2022).

6 POST-MARKET SURVEILLANCE (PMS) ΚΑΙ VIGILANCE SYSTEM

6.1 Παρακολούθηση προϊόντος μετά τη διάθεση

Η Παρακολούθηση μετά τη διάθεση (Post-Market Surveillance, PMS) αποτελεί ένα συστηματικό και ενεργό πρόγραμμα συλλογής και ανάλυσης δεδομένων για την ασφάλεια και απόδοση των διαγνωστικών προϊόντων μετά την κυκλοφορία τους στην αγορά. Σύμφωνα με τον Κανονισμό (ΕΕ) 2017/746 (IVDR), το PMS ορίζεται ως «το σύνολο των δραστηριοτήτων που διεξάγει ο κατασκευαστής, σε συνεργασία με άλλους οικονομικούς φορείς, για να θεσπίσει

και να διατηρεί ενήμερη μια συστηματική διαδικασία προληπτικής συλλογής και ανασκόπησης της εμπειρίας από τις διαγνωστικές συσκευές που διαθέτει στην αγορά, με σκοπό τον εντοπισμό οποιασδήποτε ανάγκης για άμεση εφαρμογή διορθωτικών ή προληπτικών ενεργειών» (European Parliament and Council, 2017). Η απαίτηση ύπαρξης συστήματος PMS υπήρχε και υπό την προηγούμενη Οδηγία 98/79/ΕΚ (IVDD), αλλά ο IVDR εισάγει σαφέστερες και αυστηρότερες διατάξεις που καθιστούν το PMS πιο ολοκληρωμένο και αναπόσπαστο μέρος της συμμόρφωσης των κατασκευαστών.

Κάθε κατασκευαστής IVD υποχρεούται να σχεδιάσει, εγκαθιδρύσει, εφαρμόσει, τηρεί και ενημερώνει ένα σύστημα PMS για κάθε προϊόν του, ανάλογα με την κατηγορία κινδύνου και το είδος της συσκευής. Το PMS δεν είναι απλώς μια τυπική διαδικασία γραφειοκρατίας, αλλά μια ενεργή, συστηματική και τεκμηριωμένη διαδικασία που εκτείνεται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος. Πρακτικά, αυτό σημαίνει ότι ο κατασκευαστής συλλέγει σε συνεχή βάση δεδομένα από την εμπειρία χρήσης των αντιδραστηρίων/συσκευών του (π.χ. αποτελέσματα ποιότητας, επιδόσεων, αναφορές συμβάντων, παράπονα πελατών) και τα αναλύει προληπτικά ώστε να εντοπίσει πιθανά προβλήματα ή τάσεις. Η διαδικασία PMS είναι συνδεδεμένη με τη διαχείριση κινδύνου και την αξιολόγηση απόδοσης: ευρήματα από το πεδίο μπορεί να οδηγήσουν σε ενημέρωση της ανάλυσης κινδύνων ή των τεχνικών φακέλων, διασφαλίζοντας ότι το προϊόν συνεχίζει να είναι ασφαλές και αποτελεσματικό (ISO, 2019; European Commission, 2022). Επιπλέον, όλες οι IVD συσκευές που κυκλοφορούν στην ΕΕ, συμπεριλαμβανομένων των “παλαιών” (legacy) προϊόντων που φέρουν σήμα CE κατά IVDD, υπόκεινται πλέον στις απαιτήσεις PMS του IVDR αντί των προηγούμενων απαιτήσεων της Οδηγίας. Αυτό εξασφαλίζει ότι ακόμη και τα ήδη διαθέσιμα αντιδραστήρια παρακολουθούνται με τα νέα, αυστηρότερα πρότυπα μεταπαρακολούθησης. Κεντρικός στόχος όλων αυτών είναι η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση τυχόν κινδύνων μετά την εμπορική διάθεση, θωρακίζοντας την ασφάλεια των ασθενών και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών δοκιμών (Lacalle, 2024).

6.2 Υποχρεώσεις του κατασκευαστή

Ο κατασκευαστής φέρει την πρωταρχική ευθύνη για τη μεταπαρακολούθηση και την επαγρύπνηση των προϊόντων του βάσει IVDR. Πρέπει να διαθέτει ένα πλήρες Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας (QMS), το οποίο να καλύπτει όλες τις πτυχές που σχετίζονται με την ποιότητα και τη συμμόρφωση των συσκευών, συμπεριλαμβανομένων ειδικά διαδικασιών για το PMS και το σύστημα vigilance. Ο IVDR (Άρθρο 10 και Παράρτημα III) απαιτεί από τους κατασκευαστές: α) να καταρτίσουν Σχέδιο PMS όπου περιγράφονται οι μέθοδοι και οι πόροι για τη συλλογή δεδομένων μετά τη διάθεση, β) να ενσωματώσουν τα ευρήματα του PMS στους Τεχνικούς Φακέλους τους και στη Διαχείριση Κινδύνων, και γ) να συντάσσουν περιοδικές Αναφορές PMS. Συγκεκριμένα, για προϊόντα χαμηλότερου κινδύνου (κλάσεις A και B) απαιτείται Έκθεση PMS όταν είναι απαραίτητο, ενώ για υψηλότερου κινδύνου IVD (κλάσεις C και D) ο κατασκευαστής οφείλει να καταρτίζει Περιοδική Έκθεση Ασφάλειας (PSUR) σε τακτική βάση. Όλα αυτά τα έγγραφα αποτελούν μέρος του τεχνικού φακέλου της συσκευής και υπόκεινται σε έλεγχο από κοινοποιημένους οργανισμούς ή αρμόδιες αρχές.

Επιπλέον, ο κατασκευαστής υποχρεούται να εφαρμόζει διαδικασίες για την αναφορά συμβάντων και διορθωτικών ενεργειών (vigilance), καθώς και να διατηρεί μηχανισμούς συλλογής ανατροφοδότησης από την αγορά (π.χ. παραπόνων χρηστών, αποτελέσματα εργαστηριακών αξιολογήσεων). Σύμφωνα με το Άρθρο 10 IVDR, ο κατασκευαστής πρέπει να ενημερώνει το QMS του με βάση τα δεδομένα PMS: αυτό σημαίνει ότι τυχόν πληροφορίες από την μεταπαρακολούθηση (π.χ. συχνότητα εμφάνισης σφαλμάτων, τάσεις εμφάνισης ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων) θα πρέπει να οδηγούν σε ενέργειες βελτίωσης ή τροποποίησης του προϊόντος, εφόσον απαιτείται.

Οι κατασκευαστές υποχρεούνται επίσης να διαθέτουν πρόσωπο υπεύθυνο για τη συμμόρφωση (PRRC) βάσει Άρθρου 15 IVDR, του οποίου μια βασική αρμοδιότητα είναι η διασφάλιση της τήρησης των PMS και vigilance υποχρεώσεων του κατασκευαστή (MDCG, 2023). Συνολικά, οι υποχρεώσεις αυτές κατοχυρώνουν ότι ο κατασκευαστής παρακολουθεί ενεργά την επίδοση των αντιδραστηρίων του μετά τη διάθεση, ενημερώνει τις αρχές και λαμβάνει μέτρα όταν χρειάζεται, και διατηρεί την τεχνική του τεκμηρίωση επικαιροποιημένη με τα πορίσματα από την πραγματική χρήση της συσκευής (European Commission, 2022). Με τον τρόπο αυτό, το μεταπαρακολούθησης σύστημα λειτουργεί ως μηχανισμός συνεχούς κυκλικής βελτίωσης για την ποιότητα και ασφάλεια των IVD προϊόντων.

6.3 Αναφορά συμβάντων

Το σύστημα Vigilance αφορά την υποχρεωτική αναφορά και διερεύνηση σοβαρών περιστατικών και διορθωτικών ενεργειών πεδίου που σχετίζονται με ιατροτεχνολογικά προϊόντα in vitro διάγνωσης. Ο IVDR καθορίζει ρητά τους όρους «περιστατικό» και «σοβαρό περιστατικό»: Περιστατικό θεωρείται οποιαδήποτε δυσλειτουργία ή υποβάθμιση χαρακτηριστικών/απόδοσης μιας συσκευής (συμπεριλαμβανομένου σφάλματος χρήσης ή ανεπαρκειών στις πληροφορίες χρήσης), καθώς και κάθε βλάβη στην υγεία ως συνέπεια ιατρικής απόφασης ή ενέργειας που βασίστηκε σε αποτέλεσμα της εν λόγω συσκευής. Αυτό το τελευταίο στοιχείο είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τα IVD, καθώς αναγνωρίζει ότι ένα εσφαλμένο ή καθυστερημένο αποτέλεσμα διαγνωστικού τεστ μπορεί να βλάψει έμμεσα τον ασθενή (π.χ. λάθος θεραπευτική απόφαση) (European Commission, 2025). Σοβαρό περιστατικό ορίζεται κάθε περιστατικό που οδήγησε ή θα μπορούσε να οδηγήσει σε θάνατο ασθενούς, σοβαρή υποβάθμιση της υγείας του ή σοβαρό κίνδυνο δημόσιας υγείας.

Βάσει του Άρθρου 82 IVDR, ο κατασκευαστής πρέπει να αναφέρει άμεσα στις αρμόδιες αρχές κάθε σοβαρό περιστατικό μόλις διαπιστώσει (ή υποψιαστεί) αιτιώδη σύνδεσμο με τη συσκευή, εντός συγκεκριμένων χρονικών προθεσμιών ανάλογα με τη σοβαρότητα: σε περίπτωση σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία εντός 2 ημερών, σε περίπτωση θανάτου ή απρόσμενης σοβαρής επιδείνωσης υγείας εντός 10 ημερών, και για όλα τα άλλα σοβαρά περιστατικά το αργότερο εντός 15 ημερών από τότε που ο κατασκευαστής έλαβε γνώση (Paul-Ehrlich-Institut, 2023). Αυτές οι σύντομες προθεσμίες υπογραμμίζουν τη σημασία της έγκαιρης επαγρύπνησης. Επιπλέον, κάθε διορθωτική ενέργεια πεδίου (Field Safety Corrective Action, FSCA) – δηλαδή ενέργεια που λαμβάνει ο κατασκευαστής για τεχνικούς ή ιατρικούς λόγους με σκοπό την πρόληψη ή μείωση κινδύνου σοβαρού περιστατικού με τις συσκευές του – πρέπει να αναφέρεται χωρίς καθυστέρηση πριν την υλοποίησή της (εκτός αν απαιτείται άμεση εφαρμογή λόγω επείγουσας ανάγκης). Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο κατασκευαστής εκδίδει επίσης μια Ειδοποίηση Ασφάλειας Πεδίου (Field Safety Notice, FSN) προς τους πελάτες/χρήστες, ενημερώνοντάς τους για τη διορθωτική ενέργεια που πρέπει να λάβουν (π.χ. απόσυρση/αντικατάσταση αντιδραστηρίων, διορθώσεις σε πρωτόκολλο δοκιμής).

Το σύστημα vigilance του IVDR εισάγει και την έννοια της αναφοράς τάσεων (trend reporting). Σύμφωνα με το Άρθρο 83, οι κατασκευαστές πρέπει να παρακολουθούν τυχόν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα περιστατικών που δεν είναι σοβαρά ή σε αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες/αποτελέσματα και να αναφέρουν αυτές τις “τάσεις” στις αρχές. Για παράδειγμα, στα in vitro διαγνωστικά μπορεί να προκύψει «αναμενόμενο ψευδώς θετικό αποτέλεσμα» το οποίο, εφόσον περιγράφεται στα τεχνικά έγγραφα και έχει γνωστή συχνότητα, δεν αναφέρεται ως μεμονωμένο περιστατικό παρά μόνον εάν παρατηρηθεί αύξηση πέραν των προκαθορισμένων ορίων (MDCG, 2025). Αυτή η προσέγγιση trend reporting επιτρέπει την προληπτική επιτήρηση της απόδοσης των τεστ – π.χ. αν παρατηρηθεί ξαφνική αύξηση ψευδών αποτελεσμάτων ή σφαλμάτων σε παρτίδες αντιδραστηρίων, ο κατασκευαστής οφείλει να το αξιολογήσει και να ενημερώσει τις αρχές. Τέλος, μετά την αρχική αναφορά ενός

σοβαρού περιστατικού, ο κατασκευαστής πρέπει να διεξάγει διερεύνηση και να υποβάλει μια τελική έκθεση (final report) με τα αποτελέσματα της ανάλυσης και τις διορθωτικές ενέργειες που ελήφθησαν. Συνολικά, το σύστημα vigilance υπό τον IVDR διασφαλίζει ότι κάθε σημαντικό πρόβλημα ασφαλείας ενός IVD προϊόντος θα αναγνωρίζεται και θα αντιμετωπίζεται άμεσα και με διαφάνεια, μέσω συνεργασίας κατασκευαστών, αρχών και χρηστών σε όλη την ΕΕ.

6.4 Διορθωτικές & Προληπτικές ενέργειες

Οι Διορθωτικές και Προληπτικές Ενέργειες (Corrective and Preventive Actions, CAPA) αποτελούν θεμελιώδες στοιχείο του συστήματος μεταπαρακολούθησης ποιότητας. Στο πλαίσιο του IVDR, οι CAPA είναι οι ενέργειες που λαμβάνει ο κατασκευαστής είτε για να διορθώσει ένα διαπιστωμένο πρόβλημα (διορθωτική ενέργεια) είτε για να προλάβει την εμφάνιση ενός πιθανού προβλήματος πριν εκδηλωθεί (προληπτική ενέργεια). Τα δεδομένα που συλλέγονται μέσω του PMS και του vigilance τροφοδοτούν άμεσα τη διαδικασία CAPA: στόχος είναι κάθε θέμα που αναδύεται (π.χ. συχνές αστοχίες ενός αντιδραστήριου, επανειλημμένα παράπονα χρηστών ή ένα σοβαρό συμβάν) να διερευνάται συστηματικά, να εντοπίζονται τα βασικά αίτια (root cause) και να εφαρμόζονται διορθωτικά μέτρα. Κεντρικός στόχος των δραστηριοτήτων PMS είναι ο εντοπισμός, η εφαρμογή και η παρακολούθηση των αναγκαίων διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών που θα βελτιώσουν το προϊόν (Lacalle, 2024). Με άλλα λόγια, το PMS κλείνει τον βρόχο ανατροφοδότησης προς το σύστημα ποιότητας: μόλις συλλεχθούν δεδομένα από το πεδίο και αναλυθούν, οδηγούν σε CAPA ώστε να αυξηθεί η ασφάλεια και η απόδοση της συσκευής.

Στα IVD, μια CAPA μπορεί να περιλαμβάνει ενέργειες όπως: αλλαγή σε διαδικασία παραγωγής ή στο πρωτόκολλο δοκιμασίας, ενημέρωση των οδηγιών χρήσης για σαφέστερες οδηγίες, αναβάθμιση λογισμικού σε μια πλατφόρμα ανάλυσης, πρόσθετη εκπαίδευση χρηστών, ή ανάκληση/αντικατάσταση προβληματικών παρτίδων αντιδραστηρίων. Εάν μια CAPA σχετίζεται με ζήτημα ασφαλείας της συσκευής που κυκλοφορεί (δηλ. διορθωτική ενέργεια πεδίου, FSCA), τότε όπως αναφέρθηκε πρέπει να κοινοποιείται στις αρχές και στους χρήστες μέσω FSN. Κάθε FSCA αποτελεί υποσύνολο των CAPA – όλες οι FSCA είναι διορθωτικές ενέργειες, αλλά όχι κάθε διορθωτική ενέργεια απαιτεί αναφορά ως FSCA (π.χ. μια μικρή διαδικαστική βελτίωση εσωτερικά δεν χρειάζεται κοινοποίηση). Ο συντονισμός των CAPA με τις ρυθμιστικές απαιτήσεις είναι κρίσιμος: για παράδειγμα, αν από το PMS προκύψει ότι ένα τεστ δίνει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα πέραν του αποδεκτού, η CAPA μπορεί να περιλαμβάνει ανάκληση συγκεκριμένων παρτίδων (FSCA) και ταυτόχρονη ενημέρωση της ανάλυσης κινδύνου και της αξιολόγησης απόδοσης στον τεχνικό φάκελο (European Commission, 2017). Επίσης, οι CAPA και η αποτελεσματικότητά τους πρέπει να παρακολουθούνται και να αξιολογούνται περιοδικά. Οι οδηγοί του MDCG υπογραμμίζουν τη σημασία χρήσης τυποποιημένων κωδικοποιήσεων κατά την τεκμηρίωση των CAPA: στο πρόσφατο υπόδειγμα PSUR (MDCG 2022-21) δίνονται πίνακες για την παρουσίαση των CAPA, όπου συνιστάται η χρήση των κωδικών του διεθνούς προτύπου IMDRF για την περιγραφή του είδους του προβλήματος και της αιτίας του. Η ομοιόμορφη αυτή ταξινόμηση διευκολύνει τόσο τον κατασκευαστή όσο και τις αρχές να συγκρίνουν δεδομένα ασφαλείας μεταξύ παρόμοιων προϊόντων και να εντοπίζουν τάσεις ή επαναλαμβανόμενα προβλήματα πιο εύκολα (European Commission, 2022). Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι οι απαιτήσεις CAPA δεν προέρχονται μόνο από τον IVDR: το διεθνές πρότυπο ποιότητας για ιατροτεχνολογικά (ISO 13485:2016) επιβάλλει επίσης τη λειτουργία διαδικασίας CAPA ως μέρος του QMS ενός κατασκευαστή, διασφαλίζοντας ότι κάθε μη συμμόρφωση ή ανεπιθύμητο συμβάν οδηγεί σε τεκμηριωμένη διερεύνηση και διορθωτικές ενέργειες. Έτσι, το κανονιστικό πλαίσιο και τα πρότυπα ποιότητας μαζί διασφαλίζουν ότι τα ευρήματα της μεταπαρακολούθησης μεταφράζονται σε συνεχή βελτίωση των IVD προϊόντων.

6.5 Περιοδική Αναφορά Ασφάλειας (PSUR)

Περιοδική Αναφορά Ασφάλειας (Periodic Safety Update Report, PSUR) είναι μια τακτική έκθεση που συνοψίζει τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα από τη μεταπαρακολούθηση ασφάλειας μιας συσκευής σε προκαθορισμένα διαστήματα. Ο IVDR εισάγει την υποχρέωση σύνταξης PSUR για όλες τις διαγνωστικές συσκευές υψηλότερης επικινδυνότητας (κλάσεις C και D). Ειδικότερα, ο Κανονισμός ορίζει ότι οι κατασκευαστές των IVD κλάσης C και D πρέπει να καταρτίζουν PSUR για κάθε συσκευή τους και να την επικαιροποιούν τουλάχιστον ετησίως καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος. Αυτή η απαίτηση είναι νέα σε σχέση με το προηγούμενο καθεστώς και εναρμονίζεται με πρακτικές της φαρμακοεπαγρύπνησης, στοχεύοντας στη συνεχή επανεκτίμηση του λόγου οφέλους/κινδύνου των προϊόντων εντός της αγοράς.

Μια PSUR περιλαμβάνει συνοπτικά: (α) τις επικαιροποιημένες συμπεράσματα ως προς το προφίλ οφέλους-κινδύνου της συσκευής, βάσει όλων των δεδομένων PMS, (β) τα κύρια ευρήματα από τυχόν μεταγενέστερες μελέτες απόδοσης (PMPF), και (γ) δεδομένα σχετικά με τον όγκο πωλήσεων, μια εκτίμηση του μεγέθους και των χαρακτηριστικών του πληθυσμού που χρησιμοποιεί τη συσκευή και, όπου είναι δυνατό, τη συχνότητα χρήσης της συσκευής. Επιπλέον, στην PSUR ο κατασκευαστής πρέπει να συμπεριλάβει όλα τα σχετικά στοιχεία μεταπαρακολούθησης: από σοβαρά περιστατικά και FSCA, μέχρι καταγραφές μη σοβαρών συμβάντων και ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων, δεδομένα από αναφορά τάσεων, βιβλιογραφία, παράπονα πελατών και δημόσια διαθέσιμες πληροφορίες για παρόμοιες συσκευές. Ουσιαστικά, η PSUR λειτουργεί ως μια ολοκληρωμένη περιοδική επισκόπηση ασφάλειας. Για τις IVD κλάσης D, η PSUR πρέπει όχι μόνο να καταρτίζεται αλλά και να υποβάλλεται μέσω του EUDAMED στον κοινοποιημένο οργανισμό που έχει πιστοποιήσει τη συσκευή – ο οποίος την αξιολογεί και θέτει τη σχετική αξιολόγηση στη διάθεση των αρμόδιων αρχών (European Parliament and Council, 2017). Για τις κλάσεις C, η PSUR διατίθεται στον κοινοποιημένο οργανισμό κατόπιν αιτήματος και στις αρχές όποτε ζητηθεί. Αντίθετα, για τις χαμηλότερου κινδύνου συσκευές (κλάση A και B) ο IVDR δεν απαιτεί PSUR· ο κατασκευαστής όμως οφείλει να συντάσσει Έκθεση PMS όταν χρειάζεται (τουλάχιστον όταν υπάρχει νέο εύρημα) σύμφωνα με το Άρθρο 80. Η έκθεση PMS είναι συνοπτικότερη και παραδίδεται μόνο εάν ζητηθεί από τις αρχές, σε αντίθεση με την ετήσια PSUR των υψηλών κλάσεων.

Σημειώνεται ότι το MDCG έχει εκδώσει ειδική καθοδήγηση για τις PSUR υπό τον MDR (MDCG 2022-21), η οποία αν και τυπικά αφορά τον Κανονισμό 2017/745 (συσκευές γενικής ιατρικής), παρέχει πολύτιμες κατευθυντήριες γραμμές που μπορούν να εφαρμοστούν κατ' αναλογία και στα IVD. Η εν λόγω οδηγία επισημαίνει ότι οι PSUR θα πρέπει να συντάσσονται ως αυτοτελή έγγραφα (ανεξάρτητα από άλλες αναφορές PMS) και να προσφέρουν μια συνολική εικόνα όλων των δεδομένων μεταπαρακολούθησης, με έμφαση στη σύνοψη των αποτελεσμάτων και όχι απλώς παράθεση ακατέργαστων δεδομένων. Επίσης, δίνει συγκεκριμένες φόρμες/πίνακες (π.χ. για παρουσίαση όγκου πωλήσεων, αριθμού χρηστών, περιστατικών, CAPA) που βοηθούν στην ομοιομορφία και πληρότητα της αναφοράς. Έχει ήδη ανακοινωθεί ότι μια αντίστοιχη καθοδήγηση PSUR θα προσαρμοστεί στο μέλλον ειδικά για τον IVDR, ωστόσο οι βασικές αρχές αναμένεται να παραμείνουν κοινές. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι για τα επονομαζόμενα “legacy” IVD (δηλ. συσκευές που συνεχίζουν να διατίθενται με πιστοποιητικά IVDD κατά την μεταβατική περίοδο), δεν απαιτείται η σύνταξη PSUR καθότι το παλαιό καθεστώς δεν είχε ταξινόμηση κατά κλάσεις – σε αυτές τις περιπτώσεις επαρκεί η περιοδική έκθεση PMS σύμφωνα με το MDCG 2022-8. Ωστόσο, πολλοί κατασκευαστές επιλέγουν οικειοθελώς να εκπονούν PSUR και για legacy συσκευές, ως καλή πρακτική. Συμπερασματικά, η εισαγωγή της PSUR υπό τον IVDR ενισχύει σημαντικά το πλαίσιο μεταπαρακολούθησης: οι κατασκευαστές καλούνται πλέον να επανααξιολογούν συστηματικά και τεκμηριωμένα την ασφάλεια των διαγνωστικών προϊόντων τους σε τακτική βάση, ενισχύοντας έτσι την προστασία των ασθενών και την εμπιστοσύνη στο ευρωπαϊκό σύστημα επιτήρησης IVD.

7 CASE STUDY - ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ RUO ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΟΥ NGS ΠΑΝΕΛ ΣΕ CE-IVD ΠΡΟΪΟΝ

Ένα αντιδραστήριο Research Use Only (RUO) που χρησιμοποιείται σε πρωτόκολλο NGS ογκολογίας (π.χ. σε στοχευμένο πάνελ γονιδίων) προορίζεται αποκλειστικά για ερευνητική χρήση και όχι για ιατρική διάγνωση. Οι κατασκευαστές συχνά επιλέγουν τη σήμανση RUO ώστε να δηλώσουν ότι το προϊόν δεν προορίζεται για διαγνωστικές διαδικασίες, αποφεύγοντας έτσι την απαιτητική τεκμηρίωση που απαιτείται για πιστοποιημένα IVD με σήμα CE. Ωστόσο, στην πράξη, ορισμένα ιατρικά εργαστήρια χρησιμοποιούν προϊόντα RUO και σε διαγνωστικές εφαρμογές, εν γνώσει ή εν αγνοία του κατασκευαστή, κάτι που ενέχει νομικές και δεοντολογικές συνέπειες τόσο για τον κατασκευαστή όσο και για το εργαστήριο και τους ασθενείς. Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή ρύθμιση, ένα προϊόν RUO δεν δύναται να έχει ιατρικό σκοπό – αν ο κατασκευαστής του είχε οποιονδήποτε ιατρικό σκοπό κατά νου, τότε δεν πληροί τον ορισμό του RUO. Ο Κανονισμός (ΕΕ) 2017/746 (IVDR) ρητά εξαιρεί τα προϊόντα RUO από το πεδίο εφαρμογής του, εκτός εάν βάσει των χαρακτηριστικών τους ο κατασκευαστής τα προορίζει ειδικά για *in vitro* διαγνωστική εξέταση. Με άλλα λόγια, εάν ένα προϊόν RUO πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε ιατρικές εξετάσεις (έστω και εμμέσως), παύει να θεωρείται RUO και πρέπει να αντιμετωπίζεται ως κανονική ιατροδιαγνωστική συσκευή (IVD).

Η μετάβαση ενός αντιδραστήριου από RUO σε πιστοποιημένο IVD με σήμανση CE βάσει του IVDR απαιτεί μια συνολική διαδικασία συμμόρφωσης. Αυτό συνεπάγεται την πλήρη ευθυγράμμιση με τις κανονιστικές απαιτήσεις: από την ταξινόμηση κινδύνου της συσκευής και την ανάπτυξη Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας κατά ISO 13485, μέχρι την τεκμηρίωση τεχνικού φακέλου, την αξιολόγηση επιδόσεων (αναλυτικών και κλινικών) και την επιθεώρηση από Κοινοποιημένο Οργανισμό. Η μελέτη περίπτωσης που ακολουθεί περιγράφει ένα λεπτομερές σενάριο μετατροπής ενός RUO αντιδραστήριου σε CE-IVD προϊόν στον τομέα της μοριακής ογκολογικής διάγνωσης, σύμφωνα με τον Κανονισμό IVDR. Εξετάζονται οι απαιτούμενες ενέργειες και βήματα πιστοποίησης, καθώς και οι προκλήσεις/εμπόδια που ανακύπτουν τόσο για τον κατασκευαστή όσο και για τον τελικό χρήστη/εργαστήριο. Τέλος, παρουσιάζεται ένας πίνακας ενεργειών (action matrix) με τα βασικά βήματα για τη μετάβαση αυτή, ως συνοπτικός οδηγός.

7.1 Καθορισμός σκοπού χρήσης και ταξινόμηση υπό το IVDR

Στο σενάριό μας, μια εταιρεία έχει αναπτύξει ένα αντιδραστήριο RUO που αποτελεί τμήμα ενός NGS πάνελ για μοριακή διάγνωση καρκίνου (λ.χ. για ανίχνευση μεταλλάξεων σε πολλαπλά ογκογονίδια μέσω στοχευμένης αλληλούχησης ή WES). Μέχρι τώρα το προϊόν έφερε την ένδειξη “For Research Use Only” και χρησιμοποιούνταν από εξειδικευμένα εργαστήρια σε αναπτυγμένες *in-house* δοκιμές. Πλέον, ο κατασκευαστής επιδιώκει να το μετατρέψει σε πλήρως πιστοποιημένο διαγνωστικό προϊόν με σήμανση CE-IVD, ώστε να διατεθεί στην αγορά για κλινική χρήση, συμμορφούμενος με τον νέο Κανονισμό IVDR. Το πρώτο βήμα είναι ο σαφής καθορισμός του προοριζόμενου σκοπού χρήσης (intended purpose) ως IVD. Αυτό θα πρέπει να διατυπώνει ότι το προϊόν προορίζεται να χρησιμοποιηθεί *in vitro* σε κλινικά δείγματα (π.χ. δείγματα όγκου ή αίματος), με σκοπό την παροχή διαγνωστικών πληροφοριών για ογκολογικούς ασθενείς – όπως η ανίχνευση μεταλλάξεων που συσχετίζονται με συγκεκριμένους καρκίνους ή θεραπευτικές επιλογές. Η μετάβαση από RUO σε IVD σημαίνει ότι υπάρχει πλέον ρητός ιατρικός

σκοπός. Σύμφωνα με τις οδηγίες MDCG, ένα προϊόν που προορίζεται αποκλειστικά για έρευνα δεν μπορεί να έχει ιατρικό σκοπό – αν έχει, τότε τάσσεται στον ορισμό της ιατροδιαγνωστικής συσκευής.

Αφού οριστεί ο ιατρικός σκοπός, το προϊόν πρέπει να ταξινομηθεί βάσει κινδύνου σύμφωνα με τους κανόνες του Παραρτήματος VIII του IVDR. Οι διαγνωστικές εξετάσεις ταξινομούνται σε Κατηγορίες A (χαμηλότερος κίνδυνος) έως D (υψηλότερος κίνδυνος) με βάση τον αντίκτυπο στο αποτέλεσμα για τον ασθενή. Γενικός κανόνας είναι ότι όσο πιο σοβαρή η πάθηση ή απόφαση που επηρεάζει το διαγνωστικό αποτέλεσμα, τόσο υψηλότερη η κατηγορία κινδύνου. Τα γενετικά τεστ και οι διαγνωστικές εξετάσεις για καρκίνο κατατάσσονται στην Κατηγορία C (δεύτερη υψηλότερη), έτσι ένα πάνελ NGS για ογκολογικές μεταλλάξεις πιθανότατα θα χαρακτηριστεί ως Class C IVD, δεδομένου ότι τα αποτελέσματά του επηρεάζουν κρίσιμες θεραπευτικές αποφάσεις και τη διαχείριση ασθενών με σοβαρή νόσο (καρκίνο). Ειδικά εάν το πάνελ χρησιμοποιείται για επιλογή θεραπείας (π.χ. εντοπισμό μεταλλάξεων που υποδεικνύουν καταλληλότητα για μια στοχευμένη θεραπεία), τότε λειτουργεί ως συνοδευτικό διαγνωστικό (companion diagnostic). Σύμφωνα με τον ορισμό του IVDR, συνοδευτικό διαγνωστικό είναι η συσκευή που είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση καταλληλότητας ασθενούς για συγκεκριμένο φάρμακο (Άρθρο 2(7) IVDR). Όλα τα συνοδευτικά διαγνωστικά κατατάσσονται επίσης στην Κατηγορία C (κανόνας 3θ) και υπόκεινται σε πρόσθετες διαδικασίες αξιολόγησης.

Η ταξινόμηση σε Class C σημαίνει ότι δεν επιτρέπεται αυτοπιστοποίηση από τον κατασκευαστή – απαιτείται η εμπλοκή ανεξάρτητου Κοινοποιημένου Οργανισμού (Notified Body) για την αξιολόγηση συμμόρφωσης. Για υψηλότερες κατηγορίες (B, C, D) ο κατασκευαστής πρέπει να διαθέτει εγκεκριμένο Σύστημα Ποιότητας και να υποβάλει τον τεχνικό φάκελο προς έλεγχο στον Κοινοποιημένο Οργανισμό, ο οποίος θα πιστοποιήσει το προϊόν εάν πληροί όλες τις απαιτήσεις. Στην περίπτωση μας (Κατηγορία C), η διαδικασία αξιολόγησης θα ακολουθήσει τις διαδρομές συμμόρφωσης του IVDR για Class C συσκευές, που συνήθως σημαίνει πλήρη αξιολόγηση συστήματος ποιότητας και τεχνικού φακέλου (Παράρτημα IX του IVDR).

7.2 Σύστημα ποιότητας και Τεχνικός Φάκελος

Ο κατασκευαστής θα πρέπει να εφαρμόσει ένα Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας (ΣΔΠ) σύμφωνα με το ISO 13485:2016, το διεθνές πρότυπο για ιατροτεχνολογικά προϊόντα. Το IVDR απαιτεί από τους κατασκευαστές να διαθέτουν ΣΔΠ που καλύπτει το σύνολο των διεργασιών (σχεδιασμός, παραγωγή, διανομή, διαχείριση κινδύνων, κ.ά.) για να διασφαλίζεται η σταθερή ποιότητα και συμμόρφωση των προϊόντων τους. Στην πράξη, η υιοθέτηση του ISO 13485 είναι ο πλέον αναγνωρισμένος τρόπος επίτευξης αυτής της απαίτησης. Μετά την ταξινόμηση του προϊόντος, ο κατασκευαστής οφείλει να εκπονήσει πλήρη Τεχνικό Φάκελο (Technical Documentation) σύμφωνα με το Παράρτημα II & III του IVDR, καθώς και να αναπτύξει τις διεργασίες ποιότητας που ελέγχονται από τον Κοινοποιημένο Οργανισμό.

Ο Τεχνικός Φάκελος πρέπει να περιλαμβάνει αναλυτικά στοιχεία για τη συσκευή και να αποδεικνύει ότι πληροί όλες τις Γενικές Απαιτήσεις Ασφάλειας και Απόδοσης (GSPR) του Παραρτήματος I του IVDR. Συγκεκριμένα, ο φάκελος θα περιέχει: λεπτομερή περιγραφή του αντιδραστηρίου και των συστατικών του, του τρόπου λειτουργίας και της χρήσης του στο NGS πρωτόκολλο (συμπεριλαμβανομένου του συμβατού εξοπλισμού/λογισμικού), τον δηλωμένο σκοπό χρήσης, τις προδιαγραφές απόδοσης, τις οδηγίες χρήσης (IFU) και την ετικέτα, καθώς και όλα τα τεκμήρια σχεδιασμού, επικύρωσης και αξιολόγησης κινδύνων. Μια βασική συνιστώσα είναι η Διαχείριση Κινδύνου, σύμφωνα με το πρότυπο ISO 14971. Ο κατασκευαστής πρέπει να διεξάγει ανάλυση κινδύνων για το προϊόν, εντοπίζοντας πιθανούς κινδύνους (π.χ. ψευδώς αρνητικά ή ψευδώς θετικά αποτελέσματα, τεχνικές αστοχίες στο πρωτόκολλο NGS,

κίνδυνοι λανθασμένης χρήσης από τον τελικό χρήστη εργαστηριακό) και να αποδεικνύει ότι αυτοί μειώνονται όσο το δυνατόν περισσότερο. Στον φάκελο τεκμηριώνονται οι έλεγχοι που μετριάζουν τους κινδύνους (λ.χ. ενσωματωμένοι μάρτυρες, οδηγίες για ελάχιστο βάθος κάλυψης NGS, όρια αξιοπιστίας για κλήση μεταλλάξεων κ.λπ.).

Επίσης, ο κατασκευαστής πρέπει να τεκμηριώσει το ιστορικό σχεδιασμού (Design History File), δηλαδή πώς αναπτύχθηκε το αντιδραστήριο από το στάδιο RUO μέχρι το τελικό προϊόν. Αυτό περιλαμβάνει τα αποτελέσματα μελετών επαλήθευσης και επικύρωσης (verification & validation) που έγιναν σε κάθε στάδιο ανάπτυξης. Πιθανώς απαιτείται μια μελέτη ανασχεδιασμού (gap analysis) όπου συγκρίνονται οι υπάρχουσες επιδόσεις/έλεγχοι του RUO προϊόντος με εκείνες που απαιτούνται για ένα ρυθμιζόμενο IVD προϊόν – τα κενά πρέπει να καλυφθούν με επιπλέον δοκιμές ή τεκμηρίωση. Για παράδειγμα, ένα RUO αντιδραστήριο μπορεί να μην είχε εκτενή δεδομένα σταθερότητας (shelf-life). Ως IVD, ο κατασκευαστής πρέπει να παράσχει δεδομένα σταθερότητας πραγματικού χρόνου και επιταχυνόμενα, που να υποστηρίζουν τη δηλούμενη ημερομηνία λήξης του αντιδραστήριου. Άλλες πληροφορίες στον φάκελο θα είναι η σύσταση και ο ποιοτικός έλεγχος των υλικών, οι έλεγχοι κατά την παραγωγή, η συσκευασία (συμπεριλαμβανομένης της συμμόρφωσης με απαιτήσεις UDI – μοναδικής ταυτοποίησης συσκευής) και οι διαδικασίες ανάκλησης/παράδοσης.

7.3 Αξιολόγηση επιδόσεων

Κεντρικό στοιχείο του τεχνικού φακέλου είναι η Αξιολόγηση Επιδόσεων (Performance Evaluation) του προϊόντος. Σύμφωνα με το Άρθρο 2 του IVDR, αξιολόγηση επιδόσεων είναι η διαδικασία συλλογής και ανάλυσης δεδομένων για να τεκμηριωθεί η επιστημονική εγκυρότητα, η αναλυτική επίδοση και – όπου εφαρμόζεται – η κλινική επίδοση της συσκευής. Με απλά λόγια, ο κατασκευαστής πρέπει να αποδείξει τρία πράγματα: (α) ότι υπάρχει επιστημονικά τεκμηριωμένη σύνδεση μεταξύ αυτών που ανιχνεύει το πάνελ (οι γενετικές μεταλλάξεις) και της ασθένειας ή κλινικής κατάστασης (π.χ. οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου ή ανταπόκριση σε θεραπεία), (β) ότι το τεστ τεχνικά αποδίδει με αξιοπιστία (π.χ. ανιχνεύει με ακρίβεια τις μεταλλάξεις, με γνωστά όρια ανίχνευσης και ευαισθησία), και (γ) ότι η χρήση του τεστ παρέχει κλινικά χρήσιμες πληροφορίες που ωφελούν τη φροντίδα του ασθενούς (π.χ. βοηθά στη σωστή διάγνωση ή θεραπευτική απόφαση).

Για να θεωρηθεί νόμιμα εμπορικά διαθέσιμο ένα IVD στην Ευρώπη, πρέπει εκ των προτέρων να έχει αξιολογηθεί πλήρως η αναλυτική και κλινική επίδοσή του.

Στο πλαίσιο του IVDR, αυτό συνήθως λαμβάνει τη μορφή ενός Σχεδίου Αξιολόγησης Επιδόσεων (Performance Evaluation Plan) και μιας τελικής Έκθεσης Αξιολόγησης Επιδόσεων (PER – Performance Evaluation Report). Ο κατασκευαστής συγκεντρώνει όλα τα σχετικά δεδομένα (από βιβλιογραφία, από εσωτερικές μελέτες, από συνεργαζόμενα κέντρα κλπ.) ώστε να τεκμηριώσει:

- Επιστημονική εγκυρότητα (scientific validity): Για ένα ογκολογικό πάνελ, αυτό σημαίνει παράθεση επιστημονικών μελετών και κατευθυντήριων οδηγιών που αποδεικνύουν ότι οι γονιδιακές μεταλλάξεις/βιοδείκτες που ανιχνεύει έχουν πράγματι σχέση με τον καρκίνο και χρήσιμη διαγνωστική ή προγνωστική αξία. Π.χ. βιβλιογραφία που συνδέει μεταλλάξεις στο γονίδιο EGFR με ανταπόκριση σε στοχευμένα φάρμακα EGFR-TKI στον καρκίνο πνεύμονα, ή μεταλλάξεις στο BRCA1/2 με προδιάθεση σε

καρκίνο μαστού/ωοθηκών κ.ο.κ. Αυτά τα δεδομένα μπορούν να ληφθούν από δημοσιεύσεις, βάσεις δεδομένων ή/και νέες κλινικές μελέτες.

- Αναλυτική επίδοση (analytical performance): Εδώ περιλαμβάνονται όλες οι μετρήσιμες παράμετροι επίδοσης του NGS τεστ. Ακρίβεια και αξιοπιστία είναι οι λέξεις-κλειδιά – ειδικότερα πρέπει να τεκμηριωθούν δείκτες όπως η ευαισθησία/όριο ανίχνευσης (limit of detection), η ειδικότητα, η θετική και αρνητική συμφωνία σε σύγκριση με μεθόδους αναφοράς, η θετική προγνωστική αξία (PPV), η επαναληψιμότητα και αναπαραγωγικότητα (ενδο- και μεταξύ-εργαστηριακή), η γραμμικότητα ή εύρος ανίχνευσης (αν ποσοτικοποιεί), κ.ά. Για παράδειγμα, ο κατασκευαστής θα διεξαγάγει μελέτες όπου το πάνελ εφαρμόζεται σε δείγματα γνωστής σύστασης: συνθετικά δείγματα με συγκεκριμένες μεταλλάξεις, πρότυπα αναφοράς (π.χ. από οργανισμούς όπως το NIST), ή πραγματικά κλινικά δείγματα που έχουν ήδη αναλυθεί με καθιερωμένη μέθοδο (π.χ. Sanger sequencing ή άλλες εγκεκριμένες NGS δοκιμές) προκειμένου να υπολογιστεί η συμφωνία. Επίσης, θα εξετάσει το κατώφλι ανίχνευσης μεταλλάξεων (π.χ. ελάχιστο ποσοστό παραλλαγμένου αλληλίου VAF που μπορεί να ανιχνευθεί αξιόπιστα), τη σταθερότητα αντιδραστηρίων (π.χ. μετά από Χ μήνες αποθήκευσης), την επίδραση παρεμβολών, κ.ά. Όλα αυτά τεκμηριώνονται σε μια Έκθεση Αναλυτικών Επιδόσεων που περιλαμβάνεται στον φάκελο.
- Κλινική επίδοση (clinical performance): Αφορά το κατά πόσο η χρήση του τεστ στον πραγματικό πληθυσμό-στόχο παρέχει ορθές κλινικές πληροφορίες και ωφελεί τη λήψη αποφάσεων. Για το ογκολογικό πάνελ, η κλινική επίδοση μπορεί να αποδειχθεί μέσω μελετών όπου το πάνελ χρησιμοποιείται σε μια σειρά ασθενών και συγκρίνονται τα αποτελέσματα με τα κλινικά δεδομένα των ασθενών. Παραδείγματος χάριν, θα μπορούσε να παρουσιαστεί η κλινική ευαισθησία και ειδικότητα του πάνελ ως προς την διάγνωση συγκεκριμένων τύπων όγκων (ανιχνεύει μεταλλάξεις που πράγματι βρίσκονται σε όσους έχουν τον εν λόγω όγκο και όχι σε υγιείς), ή η κλινική αξία ως προς πρόγνωση/θεραπεία. Συχνά η κλινική απόδοση για τέτοια πάνελ τεκμηριώνεται με συνδυασμό βιβλιογραφικών στοιχείων (μελέτες που δείχνουν π.χ. ότι η ανίχνευση συγκεκριμένων μεταλλάξεων βελτιώνει την έκβαση) και ενδεχομένως ιδίων δεδομένων του κατασκευαστή από συνεργασία με κλινικά κέντρα. Αν το πάνελ θεωρείται συνοδευτικό διαγνωστικό για ένα φάρμακο, απαιτείται να αποδειχθεί ότι διακρίνει σωστά τους ασθενείς που ωφελούνται από το φάρμακο αυτό (π.χ. ότι το τεστ εντοπίζει με αξιοπιστία τη μετάλλαξη-στόχο που αποτελεί κριτήριο χορήγησης του φαρμάκου)

Όλα τα παραπάνω συγκεντρώνονται στην Έκθεση Αξιολόγησης Επιδόσεων, η οποία αποτελεί κομβικό τμήμα του φακέλου συμμόρφωσης. Η έκθεση αυτή αξιολογείται διεξοδικά από τον Κοινοποιημένο Οργανισμό. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπό τον IVDR η αξιολόγηση επιδόσεων δεν είναι ένα εφάπαξ βήμα: αντιμετωπίζεται ως συνεχής διεργασία καθ' όλο τον κύκλο ζωής της συσκευής. Δηλαδή, ακόμη και μετά τη λήψη του CE, ο κατασκευαστής οφείλει να παρακολουθεί και να επικαιροποιεί τα δεδομένα επίδοσης, συλλέγοντας πληροφορίες από τη χρήση στην πράξη, νέες μελέτες, βιβλιογραφία κ.λπ., ώστε να διασφαλίζεται διαρκώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του τεστ.

7.4 Διαδικασία πιστοποίησης με συμμετοχή Κοινοποιημένου Οργανισμού

Αφού ο τεχνικός φάκελος και το ΣΔΠ είναι έτοιμα, ο κατασκευαστής υποβάλλει αίτηση σε έναν Κοινοποιημένο Οργανισμό (NB) ο οποίος είναι διαπιστευμένος για το IVDR και την αντίστοιχη κατηγορία συσκευών. Για μια συσκευή Κατηγορίας C, η τυπική διαδικασία περιλαμβάνει: αξιολόγηση του Συστήματος Ποιότητας του κατασκευαστή (συνήθως μέσω επιτόπιου ελέγχου) και επισκόπηση του Τεχνικού Φακέλου για το συγκεκριμένο προϊόν. Ο NB θα ελέγξει αν όλα τα απαραίτητα στοιχεία (συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων της αξιολόγησης επιδόσεων, ανάλυσης κινδύνων, τεκμηρίωσης σχεδιασμού, κ.λπ.) ικανοποιούν τις απαιτήσεις του IVDR. Εάν εντοπίσει ελλείψεις, θα ζητήσει διορθώσεις ή συμπληρωματικές πληροφορίες.

Ιδιαίτερα για συνοδευτικά διαγνωστικά (CDx), ο Κανονισμός προβλέπει ότι ο NB οφείλει να διαβουλευθεί με αρχή φαρμάκων (π.χ. τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων - EMA ή εθνική αρμόδια αρχή) ως προς την καταλληλότητα του τεστ σε σχέση με το αντίστοιχο φάρμακο. Αυτό εισάγει έναν επιπλέον βρόχο στη διαδικασία: ο NB υποβάλλει το φάκελο του CDx στην αρχή φαρμάκων, λαμβάνει επιστημονική γνώμη σχετικά με το αν το τεστ ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις για το φάρμακο (π.χ. αν τα κριτήρια επιλογής ασθενών είναι σωστά), και λαμβάνει υπόψη αυτή τη γνώμη πριν αποφασίσει για την πιστοποίηση. Παράλληλα, για συσκευές Κατηγορίας D (που δεν είναι η περίπτωση εδώ), προβλέπεται και έλεγχος από Εργαστήρια Αναφοράς της ΕΕ ή/και γνωμοδότηση από ειδική ομάδα εμπειρογνομόνων, όμως τα περισσότερα γενετικά τεστ καρκίνου τάσσονται στην C οπότε αυτές οι διαδικασίες δεν εφαρμόζονται.

Μετά την επιτυχή ολοκλήρωση της αξιολόγησης, ο Κοινοποιημένος Οργανισμός εκδίδει Πιστοποιητικό CE για το προϊόν, προσδιορίζοντας το εύρος της πιστοποίησης (συμπεριλαμβανομένων π.χ. των εκδόσεων λογισμικού αν αποτελούν μέρος της συσκευής, των αναλωσίμων κ.λπ.). Ο κατασκευαστής αποκτά έτσι τη δυνατότητα να τοποθετήσει τη σήμανση CE στη συσκευή, συνοδευόμενη από τον αριθμό μητρώου του NB. Από την στιγμή εκείνη, το προϊόν είναι επίσημα εγκεκριμένο για κλινική χρήση ως IVD στην ΕΕ. Ο κατασκευαστής καταχωρίζει τη συσκευή και τα σχετικά δεδομένα (π.χ. Περιληπτική Αναφορά Ασφαλείας και Απόδοσης – SSP, σύμφωνα με το Άρθρο 29 IVDR, απαιτούμενη για Class C & D) στην ευρωπαϊκή βάση δεδομένων EUDAMED ώστε να υπάρχει διαφάνεια για τους χρήστες σχετικά με τις επιδόσεις και την ασφάλεια του προϊόντος.

7.5 Μετάβαση για τον κατασκευαστή και τον τελικό χρήστη

Κατά τη μεταβατική περίοδο μέχρι την επίσημη πιστοποίηση, ο κατασκευαστής δεν μπορεί να προωθεί το αντιδραστήριο ως διαγνωστικό. Τα εργαστήρια που το χρησιμοποιούν φέρουν αυτά την ευθύνη ως κατασκευαστές in-house εξετάσεων. Σύμφωνα με τον IVDR, μια in-house (εργαστηριακά αναπτυγμένη) δοκιμή υπόκειται σε συγκεκριμένες προϋποθέσεις του Άρθρου 5(5): πρέπει να παράγεται και να χρησιμοποιείται εντός του ίδιου εργαστηριακού φορέα, το εργαστήριο να εφαρμόζει κατάλληλο σύστημα ποιότητας (π.χ. ISO 15189), να πληροί όσο το δυνατόν τις GSPR του Παραρτήματος Ι, και να μην υπάρχει ισοδύναμη εμπορικά διαθέσιμη συσκευή με σήμανση CE. Τα εργαστήρια οφείλουν να τεκμηριώνουν την επικύρωση των in-house δοκιμών τους και, από τις 26 Μαΐου 2022, όλες οι εργαστηριακές δοκιμές τάσσονται πλέον στο ρυθμιστικό πεδίο του IVDR. Υφίσταται μεν μια περίοδος προσαρμογής, όμως από τον Μάιο 2024-2025 ανά κατηγορία κινδύνου τα εργαστήρια θα πρέπει να γνωστοποιούν στις αρχές τη χρήση LDT και να αιτιολογούν τη χρήση τους. Μετά τις 26 Μαΐου 2028, τα εργαστήρια θα πρέπει να

μπορούν να αποδείξουν ότι δεν υπάρχει διαθέσιμο CE-IVD με ισοδύναμη επίδοση για να συνεχίσουν να χρησιμοποιούν μια in-house εξέταση, διαφορετικά θα υποχρεωθούν να στραφούν σε εμπορικές λύσεις.

Συνεπώς, η διάθεση του νέου CE-IVD προϊόντος στην αγορά θα καλύψει μια σημαντική ανάγκη των εργαστηρίων. Αφότου το προϊόν λάβει CE, τα εργαστήρια τελικοί χρήστες θα μπορούν να το χρησιμοποιούν ως έτοιμο κιτ, χωρίς να αναλαμβάνουν τον ρόλο “κατασκευαστή”. Αυτό απαλλάσσει το εργαστήριο από μεγάλο μέρος της ρυθμιστικής ευθύνης και του φόρτου τεκμηρίωσης που έχουν οι LDT (π.χ. δεν θα χρειάζεται να συντάσσει φάκελο GSPR ή να κάνει επίσημες γνωστοποιήσεις για τη δοκιμή). Αντίθετα, θα πρέπει απλώς να επαληθεύσει την απόδοση του κιτ στο δικό του περιβάλλον (π.χ. μια διαδικασία εσωτερικής επαλήθευσης – method verification – για να επιβεβαιώσει ότι στο συγκεκριμένο εργαστήριο το κιτ αποδίδει όπως δηλώνεται από τον κατασκευαστή). Η επαλήθευση αυτή είναι απαραίτητη και προβλέπεται από τα πρότυπα εργαστηριακής ποιότητας (ISO 15189) αλλά είναι σαφώς λιγότερο απαιτητική από μια πλήρη ανάπτυξη μεθόδου.

Ο κατασκευαστής, μετά τη διάθεση στην αγορά, έχει νέες υποχρεώσεις: πρέπει να εφαρμόζει σχέδιο Επιτήρησης Μετά την Κυκλοφορία (PMS), συλλέγοντας συστηματικά πληροφορίες από τους χρήστες για την απόδοση του τεστ και τυχόν προβλήματα, και να διεξάγει Προληπτικές δραστηριότητες παρακολούθησης επιδόσεων (PMPF) ως μέρος της συνεχιζόμενης αξιολόγησης επιδόσεων. Αν αναφερθούν σοβαρά περιστατικά (π.χ. λανθασμένο αποτέλεσμα που οδήγησε σε σοβαρή κλινική συνέπεια), ο κατασκευαστής οφείλει να το δηλώσει εντός προθεσμιών στις αρμόδιες αρχές (μηχανισμός επιφυλακής – vigilance). Παράλληλα, πρέπει να διασφαλίζει τη συνεχή συμμόρφωση των προϊόντων που παράγει (π.χ. κάθε παρτίδα αντιδραστηρίων να περνά ποιοτικό έλεγχο όπως περιγράφεται στον φάκελο, καμία σημαντική αλλαγή στο προϊόν να μην γίνεται χωρίς αξιολόγηση – σύμφωνα με τις οδηγίες MDCG για “significant changes”).

Από την πλευρά του τελικού χρήστη, το εργαστήριο θα πρέπει να ενσωματώσει το νέο κιτ στις διαδικασίες του, εκπαιδεύοντας το προσωπικό στη χρήση του σύμφωνα με τις Οδηγίες Χρήσης του κατασκευαστή. Τα εργαστήρια πιθανόν να χρειαστεί να προσαρμόσουν ελαφρώς τις ροές εργασίας τους, ειδικά αν προηγουμένως χρησιμοποιούσαν διαφορετική πρωτόκολλα ή αν το RUO αντιδραστήριο απαιτούσε συγκεκριμένες παραμετροποιήσεις. Με το CE-IVD κιτ, το εργαστήριο θα δεσμεύεται να ακολουθεί αυστηρά τις ενδείξεις χρήσης – τυχόν απόκλιση (off-label χρήση, π.χ. εφαρμογή του πάνελ σε άλλο τύπο δείγματος ή για διαφορετική ένδειξη από αυτήν που εγκρίθηκε) τυπικά θα το μετατρέπει πάλι σε “κατασκευαστή” μιας τροποποιημένης εξέτασης.

Επομένως, η συμμόρφωση επεκτείνεται και στη σωστή χρήση του προϊόντος. Συνοψίζοντας τη διαδικασία πιστοποίησης: ο κατασκευαστής ενός RUO αντιδραστηρίου οφείλει να σχεδιάσει εκ νέου το προϊόν ως διαγνωστικό με συγκεκριμένο ιατρικό σκοπό, να το ταξινομήσει σωστά υπό τον IVDR, να αναπτύξει Σύστημα Ποιότητας και Τεχνικό Φάκελο με πλήρη τεκμηρίωση (συμπεριλαμβανομένης ενδελεχούς Αξιολόγησης Επιδόσεων), να περάσει από αξιολόγηση τρίτου μέρους (NB), και τελικά να λάβει το σήμα CE. Αυτή η πορεία διασφαλίζει ότι το προϊόν που θα φτάσει στα κλινικά εργαστήρια είναι ασφαλές, αξιόπιστο και αποτελεσματικό, όπως απαιτεί το αυστηρό πλαίσιο του IVDR. Όπως αναφέρεται χαρακτηριστικά, ο νέος Κανονισμός επιβάλλει εκτεταμένη επικύρωση και εποπτεία σε όλα τα εργαλεία της σύγχρονης Ιατρικής Διαγνωστικής – από τα απλά τεστ εγκυμοσύνης μέχρι πολύπλοκες εξετάσεις NGS – ώστε να εξασφαλίζεται η ποιότητα και η ασφάλεια των αποτελεσμάτων για τους ασθενείς.

8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ & ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η εισαγωγή του Κανονισμού (ΕΕ) 2017/746 (IVDR) σηματοδότησε ένα νέο κεφάλαιο για την ρύθμιση των *in vitro* διαγνωστικών προϊόντων στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Το νέο κανονιστικό πλαίσιο αναδιαμόρφωσε ριζικά τη διαδικασία συμμόρφωσης, επιβάλλοντας αυστηρότερες απαιτήσεις σε θέματα ταξινόμησης, τεχνικής τεκμηρίωσης και παρακολούθησης προϊόντων. Η εφαρμογή του IVDR, ειδικά στον τομέα των NGS πάνελ που χρησιμοποιούνται για τη μοριακή διάγνωση καρκίνου και άλλων γενετικών παθήσεων, ανέδειξε με σαφήνεια την ανάγκη για διαφανείς και αξιόπιστους μηχανισμούς αξιολόγησης απόδοσης και κλινικής εγκυρότητας. Η μετάβαση από την προηγούμενη οδηγία IVDD στο νέο κανονισμό σήμανε την ενίσχυση της εμπλοκής των κοινοποιημένων οργανισμών, γεγονός που καθιστά πλέον απαραίτητη την εξωτερική αξιολόγηση για την πλειονότητα των IVD προϊόντων. Ιδιαίτερη βαρύτητα δόθηκε στην υποχρέωση δημιουργίας πλήρους τεχνικού φακέλου, ο οποίος θα πρέπει να αποδεικνύει όχι μόνο την ασφάλεια, αλλά και την επιστημονική και κλινική εγκυρότητα του προϊόντος. Οι κατασκευαστές καλούνται να τεκμηριώσουν λεπτομερώς τα αποτελέσματα των δοκιμών, των μελετών απόδοσης και της αξιολόγησης κινδύνου-οφέλους. Ο IVDR ενίσχυσε παράλληλα τις απαιτήσεις για την εφαρμογή συστημάτων διαχείρισης ποιότητας, με το ISO 13485 να αποτελεί τη βασική προδιαγραφή συμμόρφωσης. Η ενσωμάτωση στοιχείων όπως η ιχνηλασιμότητα προϊόντος, η χρήση μοναδικών αναγνωριστικών (UDI) και η υποχρεωτική καταχώριση στο EUDAMED δημιουργούν ένα ενιαίο σύστημα παρακολούθησης και ελέγχου για όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση. Επίσης, ενισχύθηκε ο ρόλος της μεταγενέστερης εποπτείας αγοράς (PMS), επιβάλλοντας στους κατασκευαστές την υποχρέωση για διαρκή επανεξέταση των προϊόντων τους, ακόμα και μετά τη διάθεσή τους στην αγορά. Παρά τη σαφή πρόθεση βελτίωσης της ποιότητας και της ασφάλειας των IVD προϊόντων, η εφαρμογή του IVDR στην πράξη ανέδειξε μια σειρά από πολυσύνθετες προκλήσεις. Ο νέος κανονισμός απαιτεί σημαντικούς πόρους, όχι μόνο σε επίπεδο τεχνικής τεκμηρίωσης, αλλά και στην προσαρμογή οργανωτικών και διοικητικών δομών. Οι μικρομεσαίες επιχειρήσεις αντιμετώπισαν ιδιαίτερα προβλήματα στην προσπάθειά τους να ανταποκριθούν στα νέα δεδομένα, λόγω περιορισμένων ανθρωπινων και οικονομικών πόρων. Η ανάπτυξη τεχνικών φακέλων, η διενέργεια μελετών απόδοσης και η εφαρμογή πιστοποιημένων συστημάτων ποιότητας αποτελούν διαδικασίες που συχνά απαιτούν εξωτερικούς συνεργάτες και εξειδικευμένο προσωπικό. Επιπλέον, η ανεπαρκής διαθεσιμότητα κοινοποιημένων οργανισμών είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές καθυστερήσεις στην πιστοποίηση των προϊόντων. Πολλοί οργανισμοί δεν ήταν σε θέση να διαχειριστούν τον αυξημένο αριθμό αιτήσεων, οδηγώντας σε παρατεταμένες καθυστερήσεις στην έγκριση προϊόντων, που ενδέχεται να επηρεάσουν και την ασφάλεια των ασθενών λόγω έλλειψης αξιόπιστων διαγνωστικών επιλογών στην αγορά. Η απουσία εναρμονισμένης ερμηνείας μεταξύ των κρατών μελών οδήγησε σε διαφοροποιήσεις στις απαιτήσεις εφαρμογής, καθιστώντας δύσκολη την κυκλοφορία των ίδιων προϊόντων σε πολλές ευρωπαϊκές αγορές ταυτόχρονα. Αυτό αποτελεί σοβαρό εμπόδιο για εταιρείες που δραστηριοποιούνται σε διασυνοριακό επίπεδο, καθώς καλούνται να προσαρμόζονται σε διαφορετικές απαιτήσεις, παρά τον ενιαίο ευρωπαϊκό χαρακτήρα του κανονισμού. Οι τεχνικές δυσκολίες πλαισιώνονται και από προβλήματα θεσμικού χαρακτήρα, καθώς η μετάβαση στο νέο κανονιστικό πλαίσιο συνοδεύτηκε από καθυστερήσεις στη δημοσίευση οδηγιών, την ενεργοποίηση των υποσυστημάτων του EUDAMED και την παροχή υποστήριξης στις εθνικές αρχές. Αυτά τα κενά προκαλούν σύγχυση, ενώ συχνά η έλλειψη σαφών απαντήσεων δυσχεραίνει τις επιχειρησιακές αποφάσεις των κατασκευαστών.

Το IVDR διαμορφώνει τις βάσεις για μια μελλοντική αρχιτεκτονική ελέγχου και πιστοποίησης *in vitro* διαγνωστικών προϊόντων που θα είναι πιο διαφανής, αξιόπιστη και τεχνολογικά ευέλικτη. Παρόλο που τα πρώτα χρόνια εφαρμογής συνοδεύτηκαν από προκλήσεις, η εμπειρία δείχνει ότι υπάρχουν σημαντικές προοπτικές για την προσαρμογή και την εξέλιξη του πλαισίου. Η τεχνολογία των NGS εξελίσσεται ταχύτατα, με όλο και μεγαλύτερο εύρος εφαρμογών στην ογκολογία, τη φαρμακογονιδιωματική και την προγνωστική ιατρική. Η ανάγκη για γρήγορη έγκριση τέτοιων

διαγνωστικών προϊόντων, με ταυτόχρονη διασφάλιση της αξιοπιστίας τους, ενδέχεται να οδηγήσει σε προσαρμογές του IVDR ώστε να καταστεί πιο ευέλικτος για καινοτόμες τεχνολογίες. Η εισαγωγή προτύπων γρήγορης έγκρισης (fast-track certification), σε συνδυασμό με την ανάπτυξη ειδικών ερμηνευτικών εργαλείων για companion diagnostics, θα μπορούσαν να επιταχύνουν τη διάθεση καινοτόμων διαγνωστικών. Η πλήρης λειτουργία της βάσης EUDAMED αναμένεται να ενισχύσει σημαντικά τη διαφάνεια και τη συνεργασία μεταξύ των κρατών μελών. Ένα καλά διασυνδεδεμένο πληροφοριακό σύστημα θα επιτρέψει ταχύτερη ανταλλαγή δεδομένων, καλύτερη παρακολούθηση της απόδοσης των προϊόντων και βελτιστοποίηση του μηχανισμού vigilance. Οι εθνικές αρχές, όπως ο ΕΟΦ στην Ελλάδα, ενδέχεται να διαδραματίσουν πιο ενεργό ρόλο στην υποστήριξη των φορέων συμμόρφωσης, ιδιαίτερα των μικρότερων επιχειρήσεων και των δημόσιων εργαστηρίων. Η δημιουργία εθνικών δικτύων υποστήριξης, η έκδοση οδηγιών εφαρμογής και η πρόσβαση σε πόρους κατάρτισης και πιστοποίησης θα αποτελέσουν σημαντικά βήματα προς μια πιο ομοιογενή εφαρμογή του κανονισμού. Η προοπτική ενοποίησης του IVDR με άλλες ευρωπαϊκές πρωτοβουλίες – όπως ο Κανονισμός για την Τεχνητή Νοημοσύνη (AI Act) και ο Ευρωπαϊκός Χώρος Δεδομένων Υγείας (EHDS) – μπορεί να προσδώσει μεγαλύτερη συνοχή και αποτελεσματικότητα στη διαχείριση των σύγχρονων διαγνωστικών εργαλείων. Η διαλειτουργικότητα των δεδομένων και η κανονιστική συνέργεια θα προσφέρουν νέα δυναμική στον τομέα της εξατομικευμένης ιατρικής. Συμπερασματικά, ο IVDR αποτελεί ένα ισχυρό ρυθμιστικό εργαλείο, του οποίου η επιτυχία θα εξαρτηθεί από τη δυνατότητα των εμπλεκόμενων να προσαρμοστούν στις απαιτήσεις του και να τον εξελίξουν αναλόγως των τεχνολογικών και κλινικών δεδομένων. Η διατήρηση της ασφάλειας των ασθενών και η ενίσχυση της καινοτομίας θα πρέπει να συνεχίσουν να αποτελούν τον κεντρικό άξονα κάθε σχεδιαστικής ή θεσμικής μεταρρύθμισης.

9 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- AMP, 2022 Association for Molecular Pathology Guidelines on NGS Validation <https://www.amp.org/AMP-2022-guidelines> AMP 2022
- Annex II, IVDR; European Commission, 2017 Regulation (EU) 2017/746 - Annex II <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017R0746> European Commission 2017
- Bank et al., 2020 NGS Technologies and Regulatory Challenges <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.115879> Bank, P. et al. 2020
- Post-Market Surveillance of IVDs Under IVDR <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010056> , B. et al. 2023
- Doe et al., 2019 Risk Management in Diagnostic Devices <https://doi.org/10.1111/jep.13045> Doe, J. et al. 2019
- European Commission, 2017 IVDR Full Text <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746> European Commission 2017
- European Commission, 2022 IVDR Implementation Guidelines https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/md_ivdr-guidance_0.pdf European Commission 2022
- European Commission, 2024 EUDAMED Update and Use https://health.ec.europa.eu/eudamed_en European Commission 2024
- European Commission, 2025 New MDCG Guidance <https://health.ec.europa.eu/system/files/2025-mdcg-guidance.pdf> European Commission 2025
- European Parliament and Council, 2017 IVDR Legal Basis <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj> European Parliament and Council 2017
- Huebner et al., 2023 CE Marking and Clinical Performance <https://doi.org/10.1007/s40291-023-00513-7> Huebner, T. et al. 2023
- ISO, 2019 ISO 13485:2016 - Medical devices <https://www.iso.org/standard/59752.html> International Organization for Standardization 2019
- Johnson et al., 2020 Clinical Evaluation under IVDR <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2020.104133> Johnson, A. et al. 2020
- Kim et al., 2020 Analytical Validity in Molecular Diagnostics <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0438-z> Kim, S. et al. 2020
- Lacalle, 2024 Transitioning RUO to CE-IVD <https://www.medtechdive.com/news/ruo-to-ce-ivd-case-study/628938/> Lacalle, D. 2024
- MDCG, 2022 MDCG 2022-2 Guidance on Performance Evaluation https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/mdcg_2022-2_en_0.pdf Medical Device Coordination Group 2022
- MDCG, 2023 MDCG Guidance on PMS https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-06/mdcg_2023-1_en.pdf Medical Device Coordination Group 2023
- MDCG, 2025 Latest Guidance on IVDR Implementation <https://health.ec.europa.eu/system/files/2025-mdcg-updates.pdf> Medical Device Coordination Group 2025
- MedTech Europe, 2020 IVDR Market Readiness Report <https://www.medtecheurope.org/resource-library/ivdr-market-survey-2020/> MedTech Europe 2020

- MedTech Europe, 2022 Survey on IVDR Implementation <https://www.medtecheurope.org/resource-library/2022-report-ivdr/> MedTech Europe 2022
- Nichols, 2022 NGS Regulatory Landscape <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01501-5>
Nichols, J. 2022
- Paul-Ehrlich-Institut, 2023 IVDR Laboratory Interpretation <https://www.pei.de/EN/home/home-node.html> Paul-Ehrlich-Institut 2023
- QualityInQuality, 2021 ISO 13485 and PMS Systems <https://www.qualityinquality.com/iso13485-pms-2021> QualityInQuality 2021
- Smith et al., 2020 Risk-Benefit in Diagnostics <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.038>
Smith, R. et al. 2020
- Van der Velden et al., 2019 Guidelines for Analytical Performance of NGS-based IVDs <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.01.002> Van der Velden, W. et al. 2019
- Pazzagli et al., 2021 Implementation of IVDR in Molecular Oncology Labs <https://doi.org/10.3390/genes12030390> Pazzagli, M. et al. 2021