



FAKULTET FOR NATURVITENSKAP

Institutt for bioingeniørfag

Norges teknisk- naturvitenskapelige universitet
Norwegian University of Science and Technology (NTNU)

*Ny EU-forordning for In Vitro Diagnostics (IVDR-forordningen):
Gjennomgang av «In house»-unntaket og vurdering av konsekvenser for
familievarianttester ved Avdeling for Medisinsk genetikk, St. Olavs Hospital*

*New EU Regulation for In Vitro Diagnostics (IVDR Regulation):
Review of the "In house" exemption and assessment of consequences for family variant
tests at the Department of Medical Genetics, St. Olavs Hospital*

Av / by

Eline Kaelin Melkild

Marie Kollerud

Trondheim, 2021

Forord

Denne bacheloroppgaven er skrevet i forbindelse med faget HBIO3001 Bachelor i bioingeniørfag ved bioingeniørutdanningen på NTNU og markerer slutten av vår bioingeniørutdanning. Oppgaven er gitt fra Avdeling for medisinsk genetikk ved St. Olavs hospital. Dette har vært en periode med en bratt læringskurve om et fagområde vi hadde lite kjennskap til fra før av. Perioden har vært utfordrende og lærerik.

Vi vil rette en stor takk til vår prosessveilder, førsteamanuensis ved Institutt for bioingeniørfag Kristin Solum Steinsbekk, som har gitt konstruktive og gode tilbakemeldinger underveis i hele prosessen. Takk for all tiden du har satt av i en hektisk hverdag til motiverende samtaler med gode innspill til oppgaven.

Vi vil gjerne rette en takk til de ansatte ved Avdeling for medisinsk genetikk for en spennende oppgave og for veiledning underveis i prosessen. Særlig vil vi rette en takk til våre faglige veiledere fra avdelingen, kvalitetskoordinator Margit Dagsdatter Haugsnes og molekylærgenetiker Eva Svaasand. Takk for god oppfølging underveis, som sikret at vi holdt oss på riktig kurs. Takk for alle faglige innspill og for at dere har bidratt med relevante problemstillinger, litteratur og lest gjennom oppgaven vår.

Til slutt vil vi takke Linda Strand og Cathrine Høgseth Nordhus fra Helse Sør-Øst-prosjektets arbeidsgruppe for å stille til intervju og bidra med faglige innspill på et område der det har vært utfordrende å finne publiserte kilder.



Eline Kaelin Melkild



Marie Kollerud

Trondheim, 2021

Sammendrag

I mai 2017 trådte en ny EU-forordning for in vitro diagnostisk utstyr, *In Vitro Diagnostic Regulation*, i kraft. Denne blir juridisk gjeldende, også i Norge, fra mai 2022. Forordningen skal sikre likt regelverk ved produksjon og omsetting av in vitro-diagnostisk utstyr i hele EU/EØS. Forordningens forord presiserer at helseinstitusjoner skal ha mulighet til å produsere egentilvirket utstyr til internt bruk og artikkel 5 punkt 5, «in house»-unntaket, unntar helseinstitusjoner flere av kravene i forordningen. Denne bacheloroppgaven er gitt av Avdeling for medisinsk genetikk ved St. Olavs hospital. Formålet med oppgaven var å gjennomgå «in house»-unntaket i forordningen og vurdere avdelingens validerings- og dokumentasjonsrutiner for familievariant-test opp mot lovverket.

For å innhente nødvendig informasjon for resultatbehandling ble relevante dokumenter fra Avdeling for medisinsk genetikk, dokumenter utarbeidet av Helse Sør-Øst-prosjektet og EU-forordningen gjennomgått og vurdert. For å få en dypere forståelse for dokumentene ble det gjennomført en observasjonspraksis på Avdeling for medisinsk genetikk og et intervju av prosjektdeltakere fra Helse Sør-Øst-prosjektet.

Egentilvirket medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk er unntatt store deler av den nye forordningen, men må etterleve kravene i artikkel 5 punkt 5 og vedlegg I, *Generelle krav til sikkerhet og ytelse*. Per mai 2021 er det ikke publisert offisielle retningslinjer for hvordan «in house»-unntaket skal tolkes nasjonalt. Det kan være utfordrende å vite hva som kreves for å dokumentere at kravene i forordningen er møtt.

Avdeling for medisinsk genetikk etterlever flere av kravene fra «in house»-unntaket i eksisterende dokumentasjons- og valideringsrutiner for familievariant-tester. Det er oppdaget størst avvik for dokumentasjonskrav som er helt nye fra forordningen i forhold til tidligere lovverk. Dette betyr at avdelingen må utarbeide to nye dokumentasjonsrutiner, markedsundersøkelse og egenerklæring, for å møte kravene i artikkel 5 punkt 5. Forslag til utforming av dokumentasjon slik at avdelingen møter kravene i den nye EU-forordningen er presentert.

Abstract

In May 2017, a new EU regulation for in vitro diagnostic equipment, In Vitro Diagnostic Regulation, entered into force. This will be legally valid, also in Norway, from May 2022. The regulation will ensure equal regulations for the production and sale of in vitro diagnostic equipment throughout the EU / EEA. The preamble to the regulation emphasizes that health institutions shall have the opportunity to produce self-manufactured equipment for internal use and Article 5 point 5, the "in house" exception, excepts health institutions from several of the requirements in the regulation. This bachelor thesis is given by the Department of Medical Genetics at St. Olav's hospital. The purpose of the thesis is to review the "in house" exception in the ordinance and assess the department's validation and documentation routines for family variant testing against the legislation.

The necessary information for result processing were obtained by analyzing relevant documents from the Department of Medical Genetics, documents prepared by the South-Eastern Norway Regional Health Authority and the EU regulation. In order to gain a deeper understanding of the documents, an observational practice was conducted at the Department of Medical Genetics in addition to an interview of project participants from the South-Eastern Norway Regional Health Authority.

Self-manufactured medical devices for in vitro diagnostics are excepted from large parts of the new regulation, but must comply with the requirements of Article 5 (5) and Annex I, General safety and performance requirements. As of May 2021, no official guidelines have been published for how the "in house" exception is to be interpreted nationally. A potential difficult task is to know how to document that the requirements of the regulation is fulfilled.

The Department of Medical Genetics complies with several of the requirements from the "in-house" exception in existing documentation and validation routines for family variant tests. The largest deviations have been discovered for documentation requirements that are completely new from the regulation in relation to previous legislation. This means that the department must prepare two new documentation routines, market research and self-declaration, in order to meet the requirements in Article 5 point 5. Proposals for designing documentation so that the department meets the requirements of the new EU regulation are presented.

Liste over forkortelser

Tabell 1 viser en oversikt over forkortelser benyttet i oppgaven.

Tabell 1: Forkortelser benyttet i rapporten.

| <i>FORKORTEELSE</i> | <i>FORKLARING</i> |
|----------------------------|---|
| <i>ACMG</i> | American College of Medical Genetics and Genomics |
| <i>AMG</i> | Avdeling for medisinsk genetikk |
| <i>CE</i> | Conformité Européenne (den europeiske samsvarskomiteen) |
| <i>EQS</i> | Extended Quality System |
| <i>EUDAMED</i> | Den europeiske database for medisinsk utstyr |
| <i>EØF</i> | Det europeiske økonomiske fellesskap |
| <i>HSØ-prosjektet</i> | Helse Sør-Øst-prosjekt om IVDR |
| <i>ISO</i> | International Organisation for Standardisation |
| <i>IVD-utstyr</i> | Medisinsk utstyr til in vitro diagnostisk |
| <i>IVDR</i> | In Vitro Diagnostic Regulation |
| <i>MDR</i> | Medical Diagnostic Regulation |
| <i>MEN1</i> | Multipel endokrin neoplasi type 1 |
| <i>MEN1-03-A/S</i> | Multipel endokrin neoplasi type 1, ekson tre, anti-sense/sense primer |
| <i>MGGL</i> | Seksjon medisinsk genetisk laboratorium |
| <i>MGL</i> | Seksjon medisinsk genetikk leger |
| <i>MGP</i> | Seksjon medisinsk genetisk poliklinikk |
| <i>NGS</i> | Next Generation Sequencing |
| <i>NTC</i> | No Template Control |
| <i>PCR</i> | Polymerase Chain Reaction |

Innholdsfortegnelse

| | |
|---|------------|
| Forord | II |
| Sammendrag | III |
| Abstract | IV |
| Liste over forkortelser | V |
| 1. Innledning..... | 1 |
| 1.1 Genetikk, genetisk testing og Avdeling for medisinsk genetikk ved St. Olavs hospital | 2 |
| 1.2 Introduksjon og arbeidsflyt for sekvensvariant-/familievariant-test | 4 |
| 1.3 Validering av nye metoder / validering av nye analyser ved AMG..... | 6 |
| 1.4 EU-rettsakter om medisinsk utstyr og formålet med In Vitro Diagnostic Regulation | 6 |
| 1.5 Arbeid med implementering av IVDR i Norge | 8 |
| 1.6 Hensikten med oppgaven..... | 9 |
| 2. Materiale og metode | 10 |
| 2.1 IVDR-forordningen, artikkel 5 punkt 5 og tilhørende vedlegg | 11 |
| 2.2 Høringsnotat for gjennomføring av IVDR-forordningen i Norge med tilhørende hørings svar | 12 |
| 2.3 Veileder for «in house»-unntaket utarbeidet fra Helse-Sørøst prosjektet..... | 12 |
| 2.4 EQS-dokumenter utarbeidet av Avdeling for medisinsk genetikk | 12 |
| 2.5 Observasjonspraksis og diskusjoner med faglige veiledere..... | 13 |
| 2.6 Samtale med deltakere i HSØ-prosjektet..... | 13 |
| 3. Resultat og diskusjon..... | 14 |
| 3.1 Gjennomgang av artikkel 5 punkt 5 – «in house»-unntaket sett i sammenheng med rutiner ved AMG | 14 |
| 3.2 IVDR-forordningens dokumentasjonskrav for IVD-utstyr | 21 |
| 3.2.1 Egenerklæring | 22 |
| 3.2.2 Metodebeskrivelse | 26 |
| 3.2.3 Fremstillingsprosedyre..... | 28 |
| 3.2.4 Valideringsrapport for sekvenseringsprimere..... | 30 |
| 3.2.5 Markedsundersøkelse..... | 37 |
| 4. Oppsummerende diskusjon | 40 |
| 4.1 Betydningen av de viktigste resultatene | 40 |
| 4.2 Begrensninger i resultatene..... | 41 |
| 4.3 Noen fordeler og utfordringer for Avdeling for medisinsk genetikk med nytt lovverk for IVD-utstyr | 42 |
| 5. Konklusjon | 44 |

| | |
|---|-----------|
| 6. Referanser | 45 |
| 7. Vedlegg..... | 47 |
| 7.1 Vedlegg 1 – Utdrag fra «Kvalitetshåndbok - Avdeling for medisinsk genetikk – AMG», ID35577 - EQS. | 49 |
| 7.2 Vedlegg 2 – «Valg, validering og innføring av nye analyser, metoder eller utstyr – AMG», ID 42240 - EQS..... | 53 |
| 7.3 Vedlegg 3 – «Veileder til regelverk for egenfremstilte analyser til in vitro diagnostikk» | 58 |
| 7.4 Vedlegg 4 – Semistrukturert intervjuguide med HSØ-prosjektdeltakere | 84 |
| 7.5 Vedlegg 5 – Utdrag fra «Veileder for egenerklæring for egentilvirket IVD-utstyr brukt ved helseinstitusjon» | 84 |
| 7.6 Vedlegg 6 – «Metode; Sangersekvensering, AMG», ID 27572 - EQS..... | 93 |
| 7.7 Vedlegg 7 – «Primere; mottak og fortykning, MedGen Lab», ID 32567 - EQS..... | 98 |
| 7.8 Vedlegg 8 – Utdrag fra «Veileder for markedsundersøkelse for egentilvirket IVD-utstyr brukt ved helsesituasjoner» | 101 |

1. Innledning

Medisinske laboratorier er pliktige å følge et omfattende regelverk for bruk av medisinsk utstyr. I dag reguleres medisinsk utstyr, alt fra reagenser til hofteproteser, av tre EU-direktiver. For å øke pasientsikkerhet og fremme innovasjon trådte to nye EU-forordninger i kraft den 25. mai 2017. De to EU-forordningene erstatter dagens direktiver og skal regulere bruken av medisinsk utstyr og in vitro medisinsk utstyr. En EU-forordning er gjeldende i sin helhet for alle medlemsland og står over nasjonale lover (1). *Medical Devices Regulation* (MDR) regulerer medisinsk utstyr og blir juridisk gjeldende fra mai 2021. *In Vitro Diagnostics Regulation* (IVDR) regulerer in vitro medisinsk utstyr og blir juridisk gjeldende fra mai 2022. De to nye forordningene blir gjeldende for alle i hele EU/EØS. Norge er gjennom EØS-avtalen forpliktet å inkorporere forordningene i norsk rett (2). De nye forordningene får dermed konsekvenser for alle medisinske laboratorier i Norge, inkludert Avdeling for medisinsk genetikkk ved St. Olavs hospital (AMG). IVDR-forordningen omhandler produksjon og bruk av in vitro medisinsk utstyr (IVD-utstyr), som inkluderer reagenser, og er hovedfokuset i denne oppgaven.

Denne bacheloroppgaven er gitt av Avdeling for medisinsk genetikkk ved St. Olavs hospital. AMG utfører molekylærgenetiske analyser der hensikten enten er å bidra til å stille sykdomsdiagnoser eller å prediktere sykdomsrisiko (3). Et eksempel på sistnevnte analysetype er familievariant-tester. En familievariant-test er en test som tilbys familiemedlemmer av en syk pasient, som har påvist en sykdomsassosiert sekvensvariant i sitt genom. For familievariant-test benytter AMG egentilvirket IVD-utstyr. For at helseinstitusjoner skal ha mulighet til å produsere og bruke egentilvirket IVD-utstyr er det lagt inn et unntak i den nye IVDR-forordningen. Artikkel 5 punkt 5 i IVDR-forordningen dekker hvilke krav som stilles for egentilvirket IVD-utstyr og kalles for «in house»-unntaket.

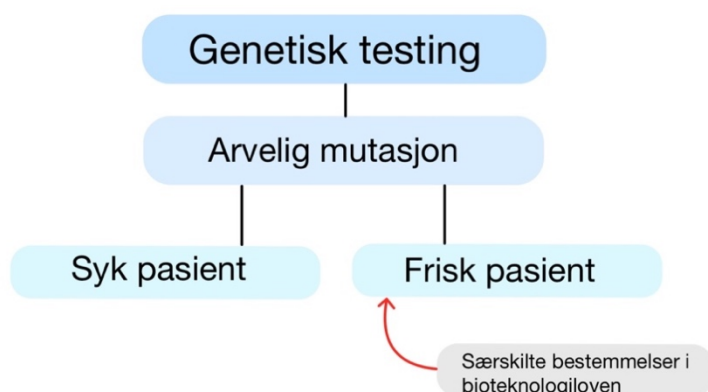
Hensikten med oppgaven er å gjennomgå kravene i «in house»-unntaket og vurdere dokumentasjons- og valideringsrutiner for familievariant-tester ved AMG opp mot kravene, for deretter å komme med forslag til tiltak for å etterleve kravene. For å kunne vurdere dokumentasjons- og valideringsrutiner for familievariant-tester ved AMG blir først avdelingen og deres arbeidsflyt for familievariant-tester presentert i detalj. Deretter presenteres IVDR-forordningen og implementeringen av lovverket i Norge.

1.1 Genetikk, genetisk testing og Avdeling for medisinsk genetikk ved St. Olavs hospital

Genomet er den totale mengde genetisk informasjon i en organisme og hvis den samme nukleotidsekvensen i genomet til to mennesker sammenliknes, varierer det normalt med 0,1% (4). Alle mennesker har variasjoner i genomet, som oppstår på grunn av mutasjoner. En mutasjon er en permanent endring av nukleotidsekvensen i genomet, og det kan oppstå ulike former for mutasjoner. Eksempler på ulike mutasjoner er punktmutasjoner, som er utbytting av en nukleotid, delesjoner eller insersjoner, som er tap eller tilførsel av flere nukleotider eller kromosommutasjoner, som er endring i kromosomenes antall eller struktur (4).

Noen varianter kan gi eller føre til økt risiko for sykdommer eller syndromer og andre varianter er normale i befolkningen. Siden varianter nødvendigvis ikke fører til sykdom, er genetiske miljøer forsiktige med å bruke begrepet mutasjon om genetiske endringer, siden begrepet ofte brukes om en sykdomsassosiert variant (5). Sykdomsassosierte varianter kan enten være somatisk eller arvelig. Somatiske varianter er genetiske endringer som oppstår spontant og kan føre til sykdom, deriblant kreftutvikling. Varianter kan skyldes ytre faktorer, som stråling og kjemiske stoffer eller indre faktorer, som feil ved kopiering av DNA før celledeling. Somatiske varianter kan påvises gjennom sekvensering av DNA isolert kun fra celler med slike varianter, for eksempel fra en biopsi av kreftceller. Denne varianten vil ikke overføres til neste generasjon. Arvelige varianter vil i de fleste tilfeller eksistere i alle kroppens celler. Arvelige varianter i en pasient sine gener kan derfor påvises med genetisk testing ved å sekvensere DNA isolert fra for eksempel blod (4).

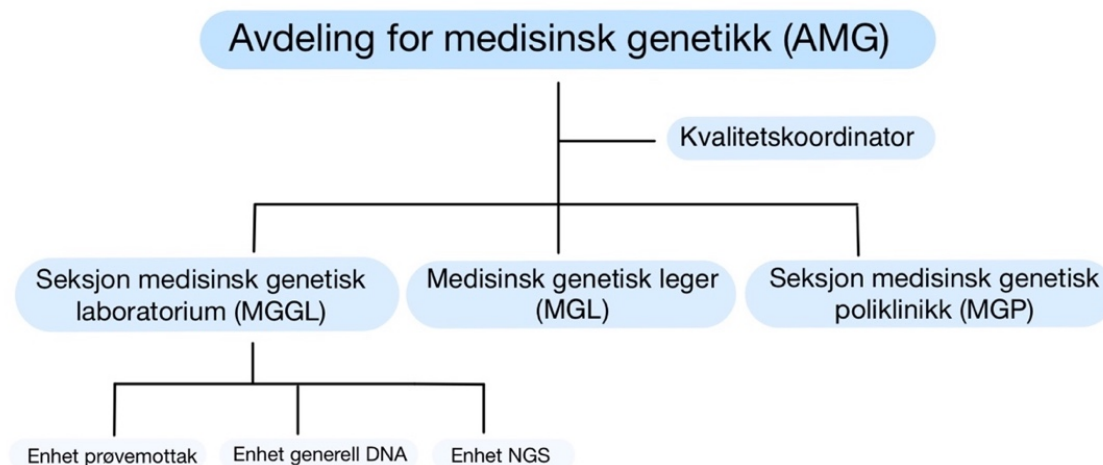
Genetisk testing innen medisin og helse er regulert av *Lov om humanetisk bruk av bioteknologi (Bioteknologiloven)*, § 5 – *genetisk undersøkelse av fødte*. § 5-1 skiller blant annet analyser der hensikten er å stille sykdomsdiagnose og analyser der hensikten er å prediktere sykdomsrisiko. Skillet er illustrert i figur 1.



Figur 1: Inndeling av genetisk testing etter årsak. Syke pasienter kan få tilbud om en diagnostisk gentest for å undersøke om sykdommen skyldes arvelig sekvensvariant. Friske pasienter kan i visse tilfeller få tilbud om gentest for å undersøke risiko for fremtidig sykdom.

Grunnen til at disse undersøkelsene skilles er blant annet at det skal utføres genetisk veiledning og innhente samtykke hvis den molekylærbiologiske testen undersøker sykdomsgivende sekvensvariant hos antatt frisk pasient (6). Veiledning utføres for at pasienten skal forberedes og forstå hva analysesvaret kan bety og hvordan det kan påvirke pasienten. Svaret forteller om pasienten har økt risiko for å bli syk i fremtiden eller er bærer av sekvensvariant som kan gi sykdom i senere generasjoner. Svar på en genetisk test kan ha stor innvirkning på en enkelt person sitt liv, men også for en hel familie og i flere generasjoner fordi sekvensvarianten kan være arvelig. Avdeling for medisinsk genetikk på St. Olavs hospital undersøker slike arvelige sekvensvarianter.

Avdeling for medisinsk genetikk (AMG) på St. Olavs hospital er organisert med seksjon medisinsk genetikk leger (MGL), seksjon medisinsk genetisk poliklinikk (MGP), seksjon medisinsk genetisk laboratorium (MGGL), samt kvalitetskoordinator. MGP utreder og veileder pasienter for genetiske sykdommer eller syndromer. MGGL utfører molekylærgenetiske analyser som bidrar til å diagnostisere eksisterende sykdommer/syndromer eller prediktere sykdomsrisiko hos en pasient eller familiemedlemmer (3). MGGL er organisert med tre underliggende enheter. Enhet for prøvemottak isolerer DNA/RNA og utfører fosterdiagnostikk. Enhet for generell DNA utfører PCR, sangersekvensering, kopitallsanalyser og RNA-analyser. Enhet for Next Generation Sequencing (NGS) utfører kreftpanel samt panel for noen arvelige syndromer. Organiseringen av AMG med alle underliggende seksjoner og enheter er illustrert i figur 2.



Figur 2: AMG er organisert med underliggende seksjoner. Videre er MGGL organisert med underliggende enheter.

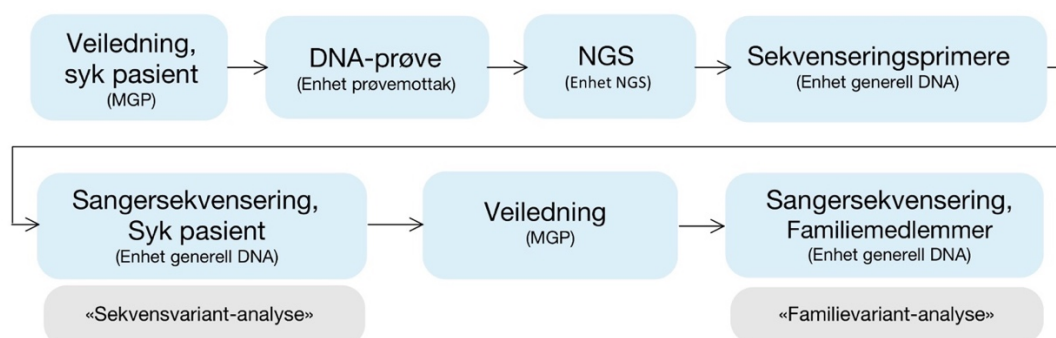
På St. Olavs hospital har hver avdeling ansvar for at det finnes oppdaterte prosedyrer som beskriver avdelingens arbeidsoppgaver. For å sikre sporbarhet samt analytisk kvalitet benytter St. Olavs hospital Extended Quality System (EQS) som kvalitetssikringssystem (vedlegg 1). EQS lagrer de historiske versjonene av prosedyrene, og kvalitetssikringssystemet inneholder de aktuelle retningslinjene og

prosedyrene som skal følges til enhver tid. I tillegg til EQS har MGGL et lokalt lagringsområde, strukturert for lagring av analysedata. To av arbeidsoppgavene ved MGGL som krever flere prosedyrer lagret i EQS er sekvensvariant-test og familievariant-test.

1.2 Introduksjon og arbeidsflyt for sekvensvariant-/familievariant-test

En syk pasient som har flere familiemedlemmer med samme krefttype eller har et familiemedlem som fikk kreft i ung alder, kan tilbys gentest for å undersøke om sykdommen kan skyldes en sykdomsassosiert sekvensvariant. Ved funn av en sykdomsassosiert sekvensvariant kan familiemedlemmer til den syke pasienten få tilbud om «familievariant-test». Familievariant-testen undersøker om de har den samme sekvensvarianten i sitt genom og dermed prediktere sykdomsrisiko. Det er hensikten med undersøkelsen, diagnostisk eller prediktiv, som skiller «sekvensvariant-test» og «familievariant-test». En viktig forutsetning for å undersøke en spesifikk sekvensvariant er å ha tilgang på primere som binder og amplifiserer et ønsket område av DNA.

Når pasienter skal utredes for å undersøke om de har en sykdomsassosiert sekvensvariant i sitt genom er hele seksjon for medisinsk genetisk laboratorium (MGGL), med alle underliggende enheter, involvert med ulike molekylærgenetiske metoder. En syk pasient henvises til laboratoriet for diagnostikk etter genetisk veiledning fra lege eller genetisk veileder (3). MGGL mottar prøvemateriale og DNA blir isolert og fortynnet før NGS-analyse. Dersom NGS-analysen påviser en sekvensvariant forbundet med økt risiko for sykdom, må påvist variant verifiseres med sangersekvensering. Sekvenseringen utføres av enhet for generell DNA som benytter **egentilvirkede primere spesifikt for sekvensvarianten**. Når verifiseringen av sekvensvarianten bekrefter funnet fra NGS tilbys syke og friske familiemedlemmer familievariant-test. Familiemedlemmene må på forhånd og i etterkant få genetisk veiledning. Flyten i arbeidstrinnene, samt hvilken enhet eller avdeling som utfører trinnet, er illustrert i figur 3.

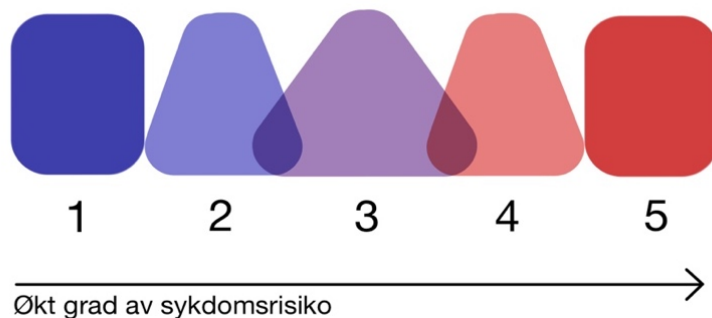


Figur 3: Figuren viser arbeidsflyten som leder opp til familievariant-test. Syk pasient får først veiledning hos MGP. Videre mottas og isoleres DNA-prøven hos enhet prøvemottak før utførelse av NGS. Funn av sykdomsassosiert sekvensvariant fører til validering av spesifikke primere. Til slutt verifiseres eventuelle funn med sangersekvensering og pasienten får prøvesvaret på veiledningstime hos MGP. Resterende familiemedlemmer får tilbud om genetisk veiledning og en prediktiv gentest for familievarianten.

Det første molekylærbiologiske trinnet i en sekvensvariant-analyse er Next Generation Sequencing (NGS). Bakgrunn for NGS er kliniske opplysninger som innhentes av genetiske veiledere. Genetiske veiledere avgjør hvilke(t) gen-panel pasientens gener skal analyseres for. Et gen-panel er sammensatt av en rekke gener assosiert med en aktuell diagnose og gir informasjon om et bredt spekter i DNA-et. Etter at pasientens DNA har blitt isolert, målt og fortynnet utføres bibliotekspreparering. Målet med biblioteksprepareringen er å fragmentere og merke DNA, slik at man får et bibliotek med gener. Genene vil videre amplifiseres og renses, og vil være klart for sekvensering på en flowcelle. Etter sekvensering må resultatene fra de aktuelle genene som er rekvirert av lege eller genetisk veileder analyseres. Sekvenserings-instrumentet har programvare som identifiserer nukleotider. Nukleotidrekkefølgen til hver analysert sekvens tolkes mot en referansesekvens. En uoverensstemmelse mellom pasientens nukleotid-rekkefølge og referanse-rekkefølgen defineres som en variant (7).

For å undersøke om varianten er sykdomsassocisert, tolkes og klassifiseres varianten etter standarder og retningslinjer gitt av *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG). En variant blir klassifisert til en av totalt fem klasser, illustrert i figur 4. Klasse en defineres som nøytral sekvensvariant, klasse to er sannsynlig nøytral sekvensvariant, klasse tre er sekvensvariant av usikker klinisk betydning, klasse fire er mulig patogen sekvensvariant og klasse fem defineres som patogen sekvensvariant (8).

Fem sekvensvariantklasser:



Figur 4: Klassifisering av sekvensvarianter. Klasse en defineres som nøytral sekvensvariant, klasse to defineres som sannsynlig nøytral sekvensvariant, klasse tre defineres som sekvensvariant av usikker klinisk betydning, klasse fire defineres som mulig patogen sekvensvariant og klasse fem defineres som patogen sekvensvariant. Klassene illustrert med rødt er sykdomsassosierte sekvensvarianter.

Når en variant blir klassifisert som mulig patogen sekvensvariant eller patogen sekvensvariant verifiseres funnet med en sekundær metode. Sangersekvensering benyttes for å verifisere funn på NGS og klargjøre familievariant-test. Når avdelingen på et senere tidspunkt tilbyr familiemedlemmer familievariant-test er det ikke hensiktsmessig å utføre sekvensering med NGS da det kun er en spesifikk variant som undersøkes og NGS er omfattende og kostbart. Sangersekvensering benyttes derfor til å bestemme nukleotidrekkefølgen i en avgrenset DNA-sekvens. Som en del av

prøveopparbeidelsen før sekvensering, må DNA-sekvensen amplifiseres opp til et signifikant antall for at DNA-et skal kunne detekteres. Dette gjøres ved bruk av Polymerase Chain Reaction (PCR). Om avdelingen ikke har eksisterende primere som amplifiserer ønsket område, designes spesifikke primere som kun undersøker et avgrenset området som dekker sekvensvarianten. For hver PCR-reaksjon kreves et primerpar, som består av en sense og en anti-sense primer som binder til hver sin DNA tråd, heretter omtalt som *sekvenseringsprimere*. Etter PCR-reaksjonen blir dobbeltrådet DNA denaturert til enkeltrådet og det blir tilsatt kjedeterminerende nukleotider med flourokrom, i tillegg til nukleotider, DNA-polymerase og sekvenseringsprimere. Kjedeterminerende nukleotider vil føre til at sekvensen blir kopiert i forskjellige lengder. Sekvensene avleses og nukleotidrekkefølgen bestemmes (4). Før sekvenseringsprimere kan bli tatt i bruk som en del av rutinediagnostikken på avdelingen må de valideres.

1.3 Validering av nye metoder / validering av nye analyser ved AMG

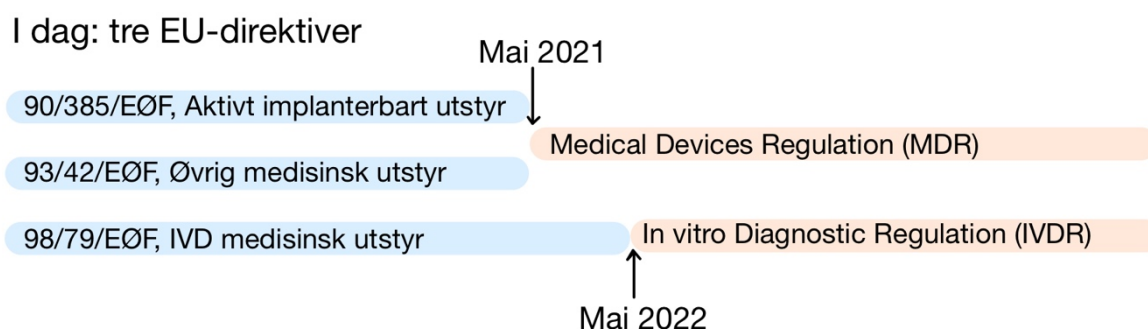
For validering av nye analyser, metoder og utstyr, som familievariant-test, benytter AMG EQS-prosedyre ID 42240 «*Valg, validering og innføring av nye analyser, metoder eller utstyr – AMG*» (vedlegg 2). Formålet med prosedyren er å sikre at nye analyser, utstyr eller andre produkter blir vurdert, validert og innført på en hensiktsmessig måte. Prosedyren inneholder informasjon om forhåndsvurdering, planlegging, valideringsrapport og valideringsprosess. Under arbeidet av validering av en ny analyse skal det føres en valideringsrapport. Valideringsrapport-mal for familievariant-test er et vedlegg i EQS-prosedyre ID 42240. Valideringsrapporten skal dokumentere valideringen av sekvenseringsprimere. Per mai 2021 blir dokumentasjon om validering av nye analyser regulert av EU-direktiv «*98/79/EØF medisinsk utstyr til in vitro diagnostisk*» (2). Direktivet blir erstattet av ny forordning i mai 2022, som kan påvirke de gjeldende rutinene til AMG.

1.4 EU-rettsakter om medisinsk utstyr og formålet med In Vitro Diagnostic Regulation

I den Europeiske union blir det utarbeidet felles juridiske bestemmelser som er gjeldende for alle medlemsland inkludert medlemmer av EØS. EU benytter seg av forskjellige rettsakter, der hovedforskjellene er hvor strengt rettsakten skal følges og hvordan innholdet skal innføres i nasjonale rettsakter (1). EU-rettsaktene omtalt videre i rapporten er forordning og direktiv. En forordning sikrer et likt regelverk i alle medlemslandene, i EU og EØS, og skal inkorporeres i nasjonalt lovverk i sin helhet. Et direktiv derimot fastsetter mål alle medlemslandene skal oppnå, der det er opp til hvert enkelt land å utforme innhold i nasjonale rettsakter for å sørge for at målene blir oppnådd (1). Gjennom EØS-avtalen er Norge knyttet til EUs indre marked. Det indre markedet innebærer et felles regelverk for alle medlemslandene. Som en del av EØS-avtalen er Norge forpliktet å gjennomføre EU-rettsakter som innlemmes i EØS-avtalen i norsk rett.

Produksjon, bruk og håndtering av medisinsk utstyr blir per dags dato regulert av tre ulike EU-direktiver. De tre direktivene er «90/385/EØF, aktivt implanterbart utstyr», «93/42/EØF, øvrig medisinsk utstyr» og «98/79/EØF, IVD medisinsk utstyr». Det er opp til produsentene av medisinsk utstyr å sørge for at de opprettholder kravene i direktivene. Statens Legemiddelverk har ansvaret for å føre kontroll på utstyr som plasseres på det norske markedet (9). EU-kommisjonen gjennomførte en offentlig høring på direktivene i 2008 og i 2010, der det ble identifisert flere svakheter (10). Noen av svakhetene som ble identifisert omhandlet sporbarhet og sikkerhet etter at utstyret er publisert på markedet. Etter høringen startet arbeidet med et nytt regelverk for medisinsk utstyr. 25. mai 2017 ble arbeidet ferdigstilt og det trådte i kraft to nye EU-forordninger, én for medisinsk utstyr (MDR) og én for in-vitro medisinsk utstyr (IVDR). MDR og IVDR har som formål å sikre pasientsikkerheten og sørge for et enhetlig regelverk for alle EU/EØS-statene. De to nye forordningene skal sikre et velfungerende indre marked, sørge for økt pasientsikkerhet og bidra til innovasjon (2).

For å gi medlemslandene tid til å tilpasse seg de nye forordningene ble det besluttet at det skulle være en overgangsperiode før regelverket blir juridisk gjeldende. MDR blir juridisk gjeldende fra mai 2021 og IVDR blir juridisk gjeldende fra mai 2022 (2). 13. desember 2019 ble det besluttet å endre EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering) kapittel XXX (Medisinsk utstyr), for å innlemme MDR og IVDR i avtalen. Følgelig kreves det at Norge tar i bruk de nye forordningene (2). Statens legemiddelverk er ansvarlig for å innføre, oversette og tilrettelegge for de nye forordningene i Norge og betegnes som fag- og tilsynsmyndighet (9). Figur 5 viser overgangen fra de gamle direktivene til de nye forordningene.



Figur 5: Sammenheng mellom gamle direktiver og nye forordninger. MDR-forordningen erstatter direktiv 90/385/EØF og direktiv 93/42/EØF. IVDR-forordningen erstatter 98/79/EØF. MDR er juridisk gjeldende fra 26/05-2021 og IVDR er juridisk gjeldende fra 26/05-2022.

Rådsdirektivene «90/385/EØF aktivt implanterbart medisinsk utstyr» og «93/42/EØF øvrig medisinsk utstyr» erstattes mai 2021 av MDR-forordningen, som regulerer bruken av medisinsk utstyr. Terminologien «medisinsk utstyr» inkluderer blant annet instrumenter, programvarer, reagenser eller utstyr som for eksempel benyttes for å diagnostisere, forebygge eller overvåke en fysiologisk eller

patologisk prosess eller tilstand (11). Pacemakere, tannfyllingsmateriale og kneimplantater er eksempler på slik utstyr. MDR dekker alt medisinsk utstyr unntatt medisinsk utstyr til in vitro diagnostisk, som er vedtatt i egen forordning, IVDR 2017/746.

Rådsdirektiv «98/79/EØF medisinsk utstyr til in vitro diagnostisk» (IVD-utstyr) erstattes av IVDR-forordningen. Terminologien «medisinsk utstyr til in vitro diagnostikk» inkluderer alt av **reagenser, kalibratorer, kontrollmateriale, instrumenter eller annet utstyr** som benyttes til å undersøke prøver fra menneskekroppen for å finne opplysninger om helsetilstand eller kompatibilitet med potensiell mottaker av blod- eller vevsdonasjoner (12). Sekvenseringsprimerene som designes av AMG er et eksempel på IVD-utstyr som vil bli regulert av den nye IVDR-forordningen.

IVDR-forordningen er delt inn i ti ulike kapitler. Hvert kapittel er delt inn i artikler, som dekker hvert sitt område av et hovedtema. Forordningen starter med en fortale, som begrunner valget med å innføre ny forordning for IVD-utstyr. Punkt 37 i fortalen legger frem at alt IVD-utstyr som hovedregel skal være Conformité Européenne-(CE)-merket (12). CE-merkingen er en bekreftelse på at utstyret er produsert i samsvar med gjeldene krav i IVDR-forordningen. Punkt 29 i fortalen presiserer at helseinstitusjoner bør ha mulighet til å framstille og bruke IVD-utstyr internt, og må unntas noen av bestemmelsene i forordningen. Dette unntaket er definert som «in house»-unntaket og kravene i unntaket blir presentert i artikkel 5 punkt 5 i forordningen. Denne type utstyr defineres som «egentilvirket medisinsk utstyr» og er unntatt krav om CE-merking, gitt at kravene i artikkel 5 punkt 5 etterleves. IVDR-forordningen vil påvirke driften av laboratorier i hele EU/EØS, deriblant de medisinske laboratoriene innen den norske helsetjenesten.

1.5 Arbeid med implementering av IVDR i Norge

Et viktig formål med ny forordning for IVD-utstyr er at regelverket skal være likt for hele EU/EØS. Statens legemiddelverk er ansvarlig for å innføre, oversette og tilrettelegge for de nye forordningene i Norge, men har ikke per mai 2021 gitt retningslinjer for tolkning av forordningen (9). Det er derfor ønskelig med nasjonale retningslinjer for hvordan regelverket med alle dokumentasjons-krav skal tolkes. Som en respons på dette ble det etablert en arbeidsgruppe i Helse Sør-Øst (HSØ). HSØ-prosjektet startet opp i 2019, med deltakere fra Oslo Universitetssykehus og Akershus Universitetssykehus. Prosjektet har senere blitt utvidet med deltakere fra andre helseforetak. Prosjektgruppa har blant annet som formål å utarbeide en oversikt over konkrete krav som stilles i IVDR for egentilvirket utstyr, kartlegge hvilke kommersielle alternativer som finnes til egentilvirket IVD-utstyr og klargjøre for innføring av IVDR i de norske sykehuslaboratoriene (vedlegg 3). Prosjektet har utarbeidet dokumentasjonsmaler med tilhørende veiledere, som kan benyttes ved produksjon og bruk av egentilvirket IVD-utstyr.

St. Olavs hospital har ikke vært delaktig i HSØ-prosjektet før 2021 og mye arbeid gjenstår for implementering av lovverket til laboratoriedriften før IVDR-forordningen blir juridisk gjeldene i mai 2022. Selv om HSØ-prosjektet har utarbeidet maler som kan benyttes av alle laboratorier i Norge, faller det juridiske ansvaret for å dokumentere at alle krav blir møtt, på hver enkel helseinstitusjon (vedlegg 3).

1.6 Hensikten med oppgaven

Hensikten med oppgaven er å gjennomgå kravene i artikkel 5 punkt 5 i IVDR-forordningen og vurdere dokumentasjons- og valideringsrutiner for familievariant-tester ved AMG opp mot kravene og komme med forslag til tiltak for å etterleve kravene. Oppgaven presenterer hvilke krav som stilles til «in house»-tester og undersøker hvilke endringer AMG må gjøre i sine validerings- og dokumentasjonsrutiner for familievarianter for å møte kravene i den nye EU-forordningen.

Problemstillingen er da: *Hvilke konsekvenser får ny EU-forordning for In Vitro Diagnostics (IVDR-forordningen) for familievarianttester ved Avdeling for Medisinsk genetikk, St. Olavs Hospital.*

2. Materiale og metode

For å anskaffe kunnskap om hvordan den nye EU-forordningen vil påvirke rutineene for familievariant-test ved AMG er ulike dokumenter som lovverk, interne EQS-prosedyrer for avdelingen og høringsnotater analysert. Relevante prosedyrer og lovverk ble utlevert fra oppdragsgiver. Analyse av dokumenter er en kvalitativ forskningsmetode, der dokumenter blir gjennomgått, relevant innhold trukket ut og tolket i lys av en problemstilling (13).

Dokumenter fra AMG sitt kvalitetsstyringssystem (EQS-prosedyrer), IVDR-forordningen og dokumenter utarbeidet fra HSØ-prosjektet er hoveddokumentene i oppgaven. Flere av hoveddokumentene som er benyttet til resultatbehandling er ikke offentlig publisert og er derfor vedlagt i denne oppgaven under kapittel 7. Tabell 2 viser en oversikt over hvilke dokumenter som ble benyttet til resultatbehandling. Tabellen henviser til ulike underkapitler, hvor utfyllende kommentarer om hoveddokumentene blir presentert.

Tabell 2: Oversikt over hoveddokumenter benyttet for å utarbeide resultat og kort begrunnelse av hvorfor dokumentene ble benyttet.

| <i>Hoveddokumenter</i> | <i>Hvorfor valgte dokumenter ble benyttet</i> | <i>Kapittel</i> | <i>Referanse/ vedlegg</i> |
|---|---|-----------------|---------------------------|
| <i>Forordning om In Vitro Diagnostic Regulation (EU) 2017/756</i> | IVDR-forordningen ble benyttet for å få kunnskap om hva lovverket inneholder. | 2.1 | (12) |
| <i>Høring om gjennomføring av forordning 2017/745 om medisinsk utstyr og forordning 2017/746 om in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr</i> | Høringsnotat ble benyttet for å få innblikk i problemstillinger rundt innføringen av IVDR i Norge. | 2.2 | (9) |
| <i>Dokument ID 138279 – «IVDR in-house veileder versjon v0.009» med tilhørende vedlegg (Oslo Universitetssykehus)</i> | Veileder utarbeidet fra Helse Sør-Øst-prosjektet ble benyttet for å få innsikt til arbeidet i Norge og for å få bedre forståelse for tolkningen av lovverket. | 2.3 | Vedlegg 3 |

| | | | |
|--|---|-----|-----------|
| <i>EQS-dokument 35577; Kvalitetshåndbok – Avdeling for medisinsk genetikk</i> | For å få innsikt i kvalitetsstyringssystemet til AMG. | 2.4 | Vedlegg 1 |
| <i>EQS-dokument 42240; «Valg, validering og innføring av nye analyser, metoder eller utstyr-AMG» med tilhørende vedlegg (St. Olavs hospital)</i> | Dokumentet gjennomgår validering av familievariant-test. Nødvendig for å få oversikt over eksisterende dokumentasjonsrutiner på laboratoriet. | 2.4 | Vedlegg 2 |
| <i>EQS-dokument 27572; Metode; Sangersekvensering, AMG.</i> | Dokumentet gjennomgår metodebeskrivelse. Nødvendig for å få oversikt over eksisterende dokumentasjonsrutiner på laboratoriet. | 2.4 | Vedlegg 6 |
| <i>EQS-dokument 32567; Primere; mottak og fortykning, MedGen Lab</i> | Dokumentet gjennomgår fremstillingsprosedyre. Nødvendig for å få oversikt over eksisterende dokumentasjonsrutiner på laboratoriet. | 2.4 | Vedlegg 7 |

I tillegg til selvstudie av dokumenter ble ulike utdrag fra dokumentene vurdert og diskutert med faglige veiledere ved AMG og fagpersoner fra HSØ-prosjektet. For å få bedre kjennskap til fremgangsmåte for gjennomføring og validering av familievariant-test ved avdelingen ble det gjennomført en to uker lang observasjonspraksis på MGGL. For å få bedre forståelse for bakgrunn og innhold i de utleverte dokumenter fra HSØ-prosjektet ble det 14.april 2021 gjennomført et semistrukturert intervju med prosjektdeltakere fra arbeidsgruppen. I underliggende kapitler blir dokumenter og metode presentert.

2.1 IVDR-forordningen, artikkel 5 punkt 5 og tilhørende vedlegg

En av hoveddokumentene analysert i rapporten er forordning (EU) 2017/746 om in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr. Lovverket er gjennomgått både på engelsk og norsk, da det engelske regelverket er det offisielle dokumentet fra EU. Den norske oversettelsen er foreløpig ikke gjort offisiell, men er brukt som hoveddokument i oppgaven da høringsnotater og andre dokumenter brukt som kilder i oppgaven baserer seg på den norske oversettelsen. Lovverket ble ikke studert i sin helhet, da «in

house»-unntaket kun omfatter en liten del av lovverket. For å forstå hva som var relevant å studere i IVDR-forordningen i forhold til problemstillingen, ble «in house»-unntaket, artikkel 5 punkt 5, presentert og gjennomgått. Dagens rutiner ved AMG er vurdert opp mot punktene. Etter gjennomgang av artikkel 5 punkt 5 ble vedlegg I og vedlegg VIII vurdert som relevante for gjennomgang, da innholdet i vedleggene var en forutsetning for å forstå innholdet i artikkel 5 punkt 5. Relevante krav i vedlegg I og vedlegg VIII ble trukket ut og benyttet i resultatbehandlingen.

2.2 Høringsnotat for gjennomføring av IVDR-forordningen i Norge med tilhørende hørings svar

Helse- og omsorgsdepartementet sendte i 2019 ut et forslag for gjennomføring av IVDR-forordningen i norsk rett. Høringsnotatet ble sendt ut til en rekke høringsinstanser, som belyste problemstillinger rundt gjennomføringen. En gjennomgang av hørings svarene ga mer forståelse for hvordan lovverket er tolket og innført i Norge. Da «in house»-unntaket er hovedfokuset i denne oppgaven ble hørings svar fra høringsinstanser som kommenterer «in house»-unntaket identifisert og brukt som utgangspunkt for søk av relevante fagartikler som ble brukt til å diskutere konsekvensene av resultatene. Google Scholar ble brukt som søkemotor. Relevante artikler ble identifisert ved å bruke «IVDR, implementation» som søkeord og favorisere artikler publisert etter 2017.

2.3 Veileder for «in house»-unntaket utarbeidet fra Helse-Sørøst prosjektet

HSØ-prosjektet har utarbeidet en veileder med tilhørende dokumentasjonsmaler for å etterleve lovverket for egentilvirket IVD-utstyr. Dokumentene ble utlevert fra oppdragsgiver med tillatelse fra HSØ-prosjektet, da dokumentene ikke er offentlig tilgjengelig. «In house»-veilederen gjennomgår lovverket og trekker ut relevant informasjon. Dokumenter utarbeidet av HSØ-prosjektet ble benyttet i arbeidet med oppgaven ved å gjennomgå dokumentasjonskrav for egentilvirket IVD-utstyr og for å få en bedre forståelse for tolkningen av lovverket. HSØ-prosjektet er et pågående prosjekt, der generell veileder for «in house»-unntaket med tilhørende vedlegg er under arbeid.

2.4 EQS-dokumenter utarbeidet av Avdeling for medisinsk genetikk

Forståelse av dagens rutiner ved AMG var en forutsetning for å kunne vurdere om avdelingen møter kravene i den nye forordningen og hva som eventuelt må endres. EQS-dokumenter relevante for familievariant-test, presentert i tabell 2, ble gjennomgått og analysert for få forståelse for arbeidsflyten og dokumentasjonsrutiner ved AMG. EQS-dokumenter aktuelle for oppgaven ble tildelt og gjennomgått med veileder på laboratoriet. De utvalgte dokumentene henviser til andre tilknyttede prosedyrer og noen av disse er benyttet i resultatbehandlingen. Tilknyttede prosedyrer med informasjon relevant for kravene i IVDR-forordningen ble utvalgt som supplerende dokumenter. Dokumentene blir aktivt benyttet i den daglige rutinen ved AMG og blir jevnlig revidert. I tillegg til

observasjonspraksisen (se kapittel 2.5) gav EQS-prosedyrene detaljert innsikt i daglig drift og dokumentasjon ved utførelse av familievariant-test.

2.5 Observasjonspraksis og diskusjoner med faglige veiledere

For å få bedre forståelse og innsikt i eksisterende dokumentasjonsrutiner på AMG ble det gjennomført observasjonspraksis på MGGL. For å forstå prinsippene og hvordan de ulike trinnene i familievariant-testen påvirkes av IVDR ble utførelse av NGS og sanger-sekvensering med PCR som prøveopparbeidelse, samt familievariant-test observert. Observasjonspraksisen bedret forståelse for daglig drift og metodene som benyttes på MGGL, men er ikke benyttet som en direkte kilde til resultatene. Kvalitetskoordinator Margit Dagsdatter Haugsnes og molekylærgenetiker Eva Svaasand har svart på spørsmål angående dokumentasjonsrutiner ved laboratoriet og har vært faglige veiledere i arbeidet. De faglige veilederne er med på å utforme og godkjenne EQS-dokumentene og har erfaring med å benytte dokumentene i den daglige driften. Veiledningen, informasjon og innspill ble gitt underveis i observasjons-praksisen og gjennom nettbaserte møter. Oppgaven er utformet i samarbeid med de faglige veilederne.

2.6 Samtale med deltakere i HSØ-prosjektet

På bakgrunn av begrenset offisiell publisering av arbeidet med innføringen av IVDR i Norge ble det 14. april 2021 gjennomført et semistrukturert intervju med deltakere fra HSØ-prosjektet. For å få bedre forståelse for arbeidet som er gjort og prosessen bak arbeidet ble prosjektdeltakere i arbeidsgruppen for genetikk, Cathrine Høgseth Nordhus og Linda Strand fra HSØ-prosjektet kontaktet. Cathrine Høgseth Nordhus er seksjonsleder for kvalitet ved Avdeling for medisinsk genetikk ved Ullevål Sykehus. Linda Strand arbeider ved seksjon for medisinsk genetikk ved Sykehuset i Telemark og er ansvarlig for utvikling av kvalitet. Strand har jobbet som fagbedømmer for Norsk akkreditering i over ti år og har god kjennskap til dagens krav for medisinsk utstyr. Fagpersonene er en del av det pågående prosjektet for innføringen av IVDR ved helseinstitusjoner og innehar førstehåndsinformasjon om status i Norge. Før intervjuet ble det utarbeidet en overordnet samtaleplan, som fungerte som en struktur for samtalen (se vedlegg 4). Intervjuet ble gjennomført som en nettbasert videosamtale med taleopptak etter samtykke fra intervjudeltakerne. I etterkant av samtalen ble det sendt supplerende spørsmål per e-post. Informasjonen fra intervjudeltakerne benyttet i denne oppgaven er sjekket og godkjent av Cathrine Høgseth Nordhus og Linda Strand.

3. Resultat og diskusjon

Gjennomgang og sammenligning av IVDR-forordningens «in house»-unntak og dagens dokumentasjonsrutiner ved AMG, for å identifisere eventuelle uoverensstemmelser og mangler, var en omfattende prosess. I dette kapitlet er det derfor valgt å presentere resultater og deretter kommentere disse med utdypende vurderinger for hvert tema som gjennomgås før neste tema blir presentert. En oppsummerende diskusjon tas i et eget kapittel til slutt. Sentralt i resultatdelen er artikkel 5 punkt 5 i IVDR-forordningen. Denne handler om krav for egentilvirket IVD-utstyr og gjennomgås først for å få en oversikt over hvilke regler helseinstitusjonen må forholde seg til. For å avdekke mangler i rutiner ved AMG blir rutinene sett i sammenheng med artikkel 5 punkt 5. Deretter blir dokumentasjonskravene for IVD-utstyr presentert. Dagens rutiner for familievariant-tester ved AMG er sammenlignet med kravene for dokumentasjonsrutiner ved fremstilling av egentilvirket IVD-utstyr i IVDR-forordningen. HSØ-prosjektet har utarbeidet dokumentasjonsmaler ut ifra kravene som stilles i vedlegg I i IVDR-forordningen og malene benyttes ved sammenlikningen. Det blir presentert forslag til dokumentasjonsrutiner som kan tilfredsstille kravene i artikkel 5 punkt 5 og vedlegg I.

3.1 Gjennomgang av artikkel 5 punkt 5 – «in house»-unntaket sett i sammenheng med rutiner ved AMG

Artikkel 5 i IVDR-forordningen dekker omsetning og innføring av IVD-utstyr. Artikkel 5 punkt 5 kalles for «in house»-unntaket og gir helseinstitusjoner muligheten til å produsere IVD-utstyr til internt bruk, forutsatt at det ikke eksisterer tilsvarende utstyr på markedet. Utstyret som produseres internt skal ikke legges ut på markedet eller CE-merkes (12). Det medfører at helseinstitusjoner kan produsere IVD-utstyr og være unntatt flere av kravene som stilles i forordningen. Dersom kravene som stilles i artikkel 5 punkt 5 etterleves er det kun de generelle kravene som stilles i vedlegg I i forordningen en helseinstitusjon må forholde seg til. Kravet om etterlevelse av vedlegg I er beskrevet i artikkel 5 punkt 5, første ledd. Vedlegg I inneholder krav for sikkerhet og ytelse. I vedlegg I stilles det krav for blant annet merking, bruksanvisning, risikohåndteringssystem og framstilling av IVD-utstyr (12). Artikkel 5 punkt 5 består av ni eksplisitte krav, presentert i tabell 3.

Tabell 3: Bokstavene a) til i) er direkte sitater fra den norske oversettelsen av IVDR-forordningen (12). Hvert punkt blir beskrevet i resultatdel 3.1. Tabellen presenterer hvilke bokstaver i lovteksten som krever endring i rutiner.

| Bokstav i artikkel 5 punkt 5 | Lovtekst hentet fra den uoffisielle oversettelsen av IVDR-forordningen. | Punkt i resultatdel | Konsekvenser for AMG |
|-------------------------------------|---|----------------------------|-----------------------------|
| a) | <i>Utstyret overføres ikke til et annet rettssubjekt.</i> | 3.1.1 | Ingen endring påkrevd |
| b) | <i>Framstillingen og bruken av utstyret skjer innenfor rammen av egnede kvalitetsstyringsystemer.</i> | 3.1.2 | Ingen endring påkrevd |
| c) | <i>Helseinstitusjonens laboratorium oppfyller kravene i standarden EN ISO 15189 eller i gjeldende nasjonale bestemmelser, herunder nasjonale bestemmelser om akkreditering.</i> | 3.1.3 | Ingen endring påkrevd |
| d) | <i>Helseinstitusjonen begrunner i sin dokumentasjon at de særlige behovene til pasientmålgruppen ikke kan oppfylles, eller ikke kan oppfylles med et egnet ytelsesnivå, ved hjelp av tilsvarende utstyr som er tilgjengelig på markedet.</i> | 3.1.4 | Endring påkrevd |
| e) | <i>Helseinstitusjonen på anmodning framlegger informasjon for vedkommende myndighet om bruken av slikt utstyr som skal inneholde en begrunnelse for framstillingen, endringen og bruken av utstyret.</i> | 3.1.5 | Ingen endring påkrevd |
| f) | <i>Helseinstitusjonen utarbeider en erklæring som den skal gjøre offentlig tilgjengelig, og som inneholder</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>i. navnet på og adressen til helseinstitusjonen som har framstilt utstyret,</i> <i>ii. opplysningene som er nødvendige for å identifisere utstyret,</i> <i>iii. en erklæring om at utstyret oppfyller de generelle kravene til sikkerhet og ytelse fastsatt i vedlegg I til denne forordning, og, dersom det er relevant, informasjon om hvilke krav som ikke er fullt ut oppfylt, sammen med en begrunnelse for dette.</i> | 3.1.6 | Endring påkrevd |
| g) | <i>Når det gjelder utstyr i klasse D i samsvar med reglene fastsatt i vedlegg VIII, at helseinstitusjonen utarbeider dokumentasjon som gjør det mulig å få en forståelse av framstillingsanlegget, framstillingsprosessen samt data om utstyrets konstruksjon og ytelse, herunder det tiltenkte formålet, som er tilstrekkelig detaljert til at</i> | 3.1.7 | Ingen endring påkrevd |

vedkommende myndighet kan fastslå at de generelle kravene til sikkerhet og ytelse fastsatt i vedlegg I til denne forordning er oppfylt. Medlemsstatene kan også anvende denne bestemmelsen på utstyr i klasse A, B eller C i samsvar med reglene fastsatt i vedlegg VIII.

| | | | |
|-----------|--|-------|-----------------------|
| <i>h)</i> | <i>Helseinstitusjonen treffer alle nødvendige tiltak for å sikre at alt utstyr framstilles i samsvar med dokumentasjonen nevnt i bokstav g).</i> | 3.1.8 | Ingen endring påkrevd |
| <i>i)</i> | <i>Helseinstitusjonen gjennomgår erfaringene fra den kliniske bruken av utstyret og treffer alle nødvendige korrigerende tiltak.</i> | 3.1.9 | Ingen endring påkrevd |

Lovteksten er hentet fra den uoffisielle oversettelsen av IVDR-forordningen (12). Beskrivelsen av lovverket er basert på tolkning av HSØ-prosjektet (se vedlegg 3). I de påfølgende underkapitlene vil kravene fra artikkel 5 punkt 5 bli presentert, i den rekkefølge de er fremsatt i IVDR-forordningen, deretter sett i sammenheng med dokumentasjonsrutiner ved AMG. For hvert krav er det en kort oppsummerende kommentar, satt i kursiv.

3.1.1 IVDR-artikkel 5 punkt 5 bokstav a – forbud mot overføring av til utstyr til annet rettssubjekt.

Artikkel 5 punkt 5 bokstav a) presiserer at medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk ikke kan overføres mellom ulike helseinstitusjoner (12). Som nevnt i kapittel 1.4 inkluderer begrepet «utstyr» eksempelvis reagenser. Det inkluderer sekvenseringsprimere som designes av de enkelte laboratoriene til undersøkelse av sekvensvarianter slik AMG gjør ved validering av familievarianter.

Veilederen fra HSØ foreslår at selv om det ikke er mulig å overføre medisinsk utstyr til andre juridiske enheter, er det mulig for forskjellige helseinstitusjoner å bruke samme metode ved å gi separate egenerklæringer (se punkt 3.1.6 og punkt 3.2.1 for mer informasjon om egenerklæring). Dagens praksis for samarbeid og utveksling av informasjon mellom ulike sykehus i Norge, om ulike metoder, blir således ikke begrenset av IVDR. Hver helseinstitusjon må utarbeide en egen erklæring som beviser at de ulike kravene i IVDR artikkel 5 punkt 5 er møtt dersom de benytter samme metode.

For validering av familievariant-tester er dagens praksis på AMG nok til å tilfredsstille krav a) i «in house»-unntaket da designede sekvenseringsprimere kun er til internt bruk i helseinstitusjonen. Avdelingen trenger derfor ikke å endre rutiner vedrørende deling av utstyr for denne metoden.

3.1.2 IVDR artikkel 5 punkt 5 bokstav b - krav om egnet kvalitetsstyringssystem

Under det nye regelverket må et kvalitetsstyringssystem være etablert for å benytte egentilvirket IVD-utstyr. Et slikt kvalitetssikringssystem vil si at det er utarbeidet et styringssystem, som inneholder dokumenter som benyttes i den daglige rutinen ved helseinstitusjonen. Kvalitetssikringssystemet benyttes aktivt når nytt IVD-utstyr tas i bruk. Eksempler på nødvendige dokumenter er fremstillingsdokument, loggføring av fremstilling, prosedyrer for kvalitetskontroll og valideringsrapporter (se vedlegg 3). Hensikten med alle dokumentene i kvalitetssikringssystemet er at IVD-utstyret fremstilles slik det er bestemt, at alle rutiner følges ved at alle involverte vet hvordan fremstillingen skal gjennomføres og dokumenteres. Kvalitetssikringsdokumentene skal revideres jevnlig og oppdateres slik at de sikrer samsvar med forordningen. Forordningen definerer ikke revideringsintervallet.

«Kvalitetshåndbok – Avdeling for medisinsk genetikkk – AMG», presenterer styringssystemet til avdelingen og omfatter kravene i ISO 15189 (se kapittel 3.1.3 for nærmere kommentarer om ISO15189). I kvalitetshåndboken kommer det frem at St. Olavs Hospital og AMG benytter EQS som kvalitetsstyringssystem. I EQS har avdelingen et eget område som inneholder AMG sine dokumenter og prosedyrer. Dokumentene, prosedyrene og kvalitetshåndboken gir til sammen oversikt over avdelingens styringssystem (se vedlegg 1). Dokumentene revideres ved endringer på laboratoriet, etter forbedringsforslag fra brukere, i forbindelse med avvik og kontrolleres minst hvert andre år.

Dagens praksis på AMG er nok til å tilfredsstille krav b) i «in house» unntaket og avdelingen må ikke endre rutiner vedrørende kvalitetsstyringssystemer.

3.1.3 IVDR artikkel 5 punkt 5 bokstav c) – Krav til etterlevelse av ISO 15189.

Den internasjonale standardiseringsorganisasjonen (ISO) utvikler internasjonale standarder, deriblant for kvalitetssikring (14). Den nye forordningen krever at helseinstitusjoner utfører in vitro-diagnostikk i henhold til den internasjonale standarden NS-EN ISO 15189:2012; «Medisinske laboratorier – krav til kvalitet og kompetanse» (ISO 15189). ISO-standarden kan benyttes av medisinske laboratorier til å vurdere egen kompetanse og utarbeide og forbedre kvalitetsstyringssystemer. Artikkel 5 punkt 5 bokstav c krever ikke at helseinstitusjonen er akkreditert, men kravene i standarden må følges. AMG drifter etter ISO15189 og kravene i standarden skal være oppfylt (se vedlegg 1). Denne bacheloroppgaven omhandler hovedsakelig IVDR, derfor blir ikke ISO 15189 gjennomgått i detalj i denne rapporten, men trukket inn der det er relevant.

Så fremt alle krav i ISO 15189 følges, tilfredsstiller AMG krav c) i «in house» unntaket og avdelingen må ikke endre rutiner for etterlevelse av ISO 15189. Ifølge kvalitetskoordinator Margit Dagsdatter

Haugsnæs (personlig kommunikasjon, 09. april 2021), har avdelingen planlagt å starte akkrediteringsprosess og ved å bli akkreditert sikres etterfølgelse av standarden.

3.1.4 IVDR artikkel 5 punkt 5 bokstav d) – Dokumentasjon av eventuelt, tilsvarende CE-IVD-merket utstyr

En forutsetning for å benytte egentilvirket IVD-utstyr er at det ikke finnes tilsvarende CE-IVD merket, kommersielt, utstyr på markedet. Helseinstitusjonen plikter å benytte det som er tilgjengelig på markedet uavhengig av kostnader (12). For å rettferdiggjøre bruken av egentilvirket utstyr forventes det at den nye forordningen vil kreve ekstra ressurser for å undersøke om slik utstyr eksisterer. En slik undersøkelse skal gjennomføres første gang IVD-utstyr tas i bruk, men også regelmessig i et gitt intervall. En slik undersøkelse som dokumenterer manglende tilgjengelig utstyr på markedet, er i veilederen utarbeidet av HSØ-prosjektet definert som en markedsundersøkelse (vedlegg 3). For å beskrive hvordan kravet kan etterleves har HSØ-prosjektet utarbeidet en mal for utforming av markedsundersøkelse.

Tidligere lovverk har ikke stilt krav om markedsundersøkelse for egentilvirket utstyr. AMG har derfor ikke et etablert system for overvåking av tilgjengelig utstyr, inkludert sekvenseringsprimere, på markedet. Nærmere kommentarer om markedsundersøkelse blir presentert under dokumentasjonskrav, kapittel 3.2.5.

For validering av familievariant-test må det utformes dokumentasjon på at det ikke eksisterer tilsvarende kommersielt, CE-IVD merket utstyr på markedet, for å tilfredsstille krav d) i «in house»-unntaket.

3.1.5 IVDR artikkel 5 punkt 5 bokstav e) – dokumentasjon om bruk av egentilvirket IVD-utstyr skal gis til vedkommende myndighet.

Forordningen krever at dokumentasjon om bruk av egentilvirket IVD-utstyr skal gis til vedkommende myndighet på forespørsel. Selv om dette kravet er nytt i forhold til det gjeldende EU-direktivet 98/79/EØF har Norge et tilsvarende eksisterende krav med hjemmel i *Forskrift om håndtering av medisinsk utstyr*. Fra §14 fremgår det at helseinstitusjoner må kunne fremlegge dokumentasjon for tilsynsmyndighet (15). I Norge er Statens legemiddelverk fag- og tilsynsmyndighet. AMG må kunne fremlegge oversikt over egentilvirket utstyr, teknisk dokumentasjon, samt bevise at kravene for «in house»-unntaket er oppfylt.

Siden Norge allerede har en etablert forskrift for utlevering av informasjon til vedkommende myndighet, behøver ikke AMG å endre sine rutiner vedrørende punkt e) så fremt avdelingens rutiner er i tråd med den norske forskriften om håndtering av medisinsk utstyr.

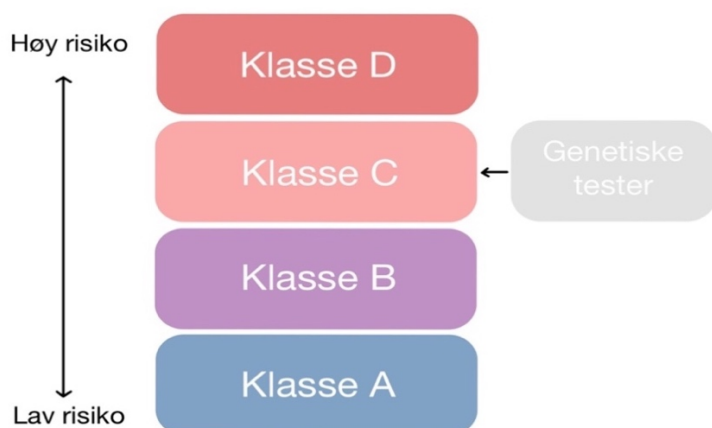
3.1.6 IVDR artikkel 5 punkt 5 bokstav f) – Utarbeidelse av egenerklæring

Artikkel 5 punkt 5 bokstav f) krever at helseinstitusjonene utarbeider en erklæring som dokumenterer at egentilvirket utstyr oppfyller kravene i vedlegg I i IVDR-forordningen. Erklæringen skal fungere som et hjelpemiddel for å finne frem nødvendig dokumentasjon ved kontroll fra fag- og tilsynsmyndighet, Statens Legemiddelverk. I Norge har det i tidligere lovverk, *Forskrift om håndtering av medisinsk utstyr § 14*, vært inkludert et krav om å utlevere egenerklæring til tilsynsorgan etter anmodning (15). Det har dermed ikke blitt utarbeidet egenerklæring, med mindre det har blitt forespurt. IVDR-forordningen krever at helseinstitusjonen utarbeider egenerklæring som skal gjøres offentlig tilgjengelig. For å beskrive hvordan kravet kan etterleves har HSØ-prosjektet utarbeidet en mal for egenerklæring. Nærmere kommentarer om egenerklæring blir presentert under dokumentasjonskrav, kapittel 3.2.1.

AMG har ingen eksisterende dokumentasjonsrutiner for å tilfredsstille krav f) i «in house»-unntaket og det må derfor etableres rutiner for utarbeidelse av egenerklæringer for alt egentilvirket IVD-utstyr, inkludert familievariant-tester.

3.1.7 IVDR artikkel 5 punkt 5 bokstav g) – strengere dokumentasjonskrav for egentilvirket IVD-utstyr i høy risikoklasse (klasse D).

Tidligere har IVD-utstyr blitt klassifisert i to klasser, som nå er blitt erstattet av fire nye klasser basert på grad av risiko. I EU-direktiv 98/79/EØF vedlegg II ble utstyret klassifisert i to klasser; liste A og liste B (2). Den nye klassifiseringen fra IVDR-forordningen baserer seg på syv klassifiseringsregler, som plasserer IVD-utstyr i én av fire klasser ut ifra tiltenkt formål og grad av risiko. Forordningen plasserer utstyr med lavest risiko i klasse A og utstyr med høyere risiko blir plassert i klasse B, C og D, illustrert i figur 6. IVD-utstyr med høyere risiko blir strengere regulert (9).



Figur 6: Oversikt over de fire ulike klassene i IVDR-forordningen med ulik grad av risiko. Klasse A har lav individuell risiko og lav folkehelse-risiko. Klasse B har moderat individuell risiko og/eller lav folkehelse-risiko. Klasse C har høy individuell risiko og/eller moderat folkehelse-risiko. Klasse D har høy individuell risiko og høy folkehelse-risiko og krever mer utfyllende dokumentasjon om framstilling og ytelse. Genetiske tester plasseres i klasse C.

De nye gjennomførings- og klassifiseringsreglene står i vedlegg VIII i forordningen.

Klassifiseringsregel 3 bokstav i) klassifiserer genetisk testing på mennesker i klasse C (12). Artikkel 5 punkt 5 bokstav g) legger frem at det stilles flere krav for dokumentasjon for utstyr i klasse D. Da problemstillingen i denne oppgaven omhandler genetiske tester, som plasseres i klasse C, blir ikke den supplerende dokumentasjonen som kreves for klasse D gjennomgått i denne oppgaven. Punktet presiserer at medlemslandene kan velge å innføre samme dokumentasjonskrav for utstyr i lavere risikoklasser, men det er per mai 2021 ikke kjent om det vil innføres i Norge.

Krav g) i «in house»-unntaket blir ikke gjeldende for AMG, men dersom det blir besluttet å gjøre kravet gjeldende for klasse C i Norge, må avdelingen utarbeide den supplerende dokumentasjonen kravet pålegger.

3.1.8 IVDR artikkel 5 punkt 5 bokstav h) – fremstilling av egentilvirket IVD-utstyr i høy risikoklasse (klasse D).

Punktet gjelder ved produksjon av utstyr i klasse D. Punktet er foreløpig ikke relevant for familievariant-tester fordi genetisk utstyr defineres som klasse C, se også punkt 3.1.7.

AMG behøver ikke å tilfredsstille krav h) i «in house»-unntaket og rutiner for fremstilling påvirkes ikke av punktet.

3.1.9 IVDR artikkel 5 punkt 5 bokstav i) – overvåkningssystem for klinisk bruk av utstyret.

Forordningen krever at helseinstitusjonen skal ha et overvåkningssystem for å samle erfaringer med klinisk bruk av utstyret. Erfaringsdataene som samles inn, skal gjennomgås. For å ivareta sikkerheten til pasienter og brukere av utstyret skal nødvendige, korrigerende og forebyggende tiltak iverksettes ved behov. For å identifisere eventuelle avvik ved familievarianttester følger AMG ISO 15189. Denne standarden krever overvåkningssystemer som bidrar til å identifisere og håndtere avvik. Noen av tiltakene AMG gjør for å overvåke bruken er kvalitetskontrollprogrammer fra eksterne firma, analyse av kontrollprøver fra pasienter og familiemedlemmer, samt bruk av flere ulike metoder for å kontrollere at metodene påviser den samme varianten (se vedlegg 1)

Dagens praksis på AMG er nok til å tilfredsstille krav i) i «in house» unntaket og avdelingen må ikke endre rutiner vedrørende overvåkningssystemer.

3.1.10 Oppsummering av artikkel 5 punkt 5 – «in house»-unntaket og konsekvenser for AMG.

«In house»-unntaket stiller en rekke krav til egentilvirket medisinsk utstyr. Dagens praksis på AMG tilfredsstiller punktene i artikkel 5 punkt 5, bortsett fra bokstav d) og f). For å tilfredsstille krav d) i «in house»-unntaket må det utformes dokumentasjon på at det ikke eksisterer tilsvarende kommersielt, CE-IVD merket utstyr på markedet, for familievariant-tester. AMG har ingen eksisterende dokumentasjonsrutiner for å tilfredsstille krav f) i «in house»-unntaket og det må derfor etableres rutiner for egenerklæring. I tillegg til manglene i bokstav d) og f) skal betingelser i vedlegg I være oppfylt. For å dekke gjeldende krav i «in house»-unntaket kreves også dokumentasjon om merking, fremstilling og metode. De ulike dokumentasjonskravene blir presentert og vurdert i neste kapittel.

3.2 IVDR-forordningens dokumentasjonskrav for IVD-utstyr

IVDR-forordningens formål er å ivareta pasientsikkerheten ved å sikre likt regelverk for hele EU/EØS. «In house»-unntaket krever derfor høy grad av dokumentasjon for å ivareta pasientsikkerhet når ikke CE-IVD-merket utstyr benyttes. Forordningen stiller ikke spesifikke krav til hvordan dokumentasjonen skal utformes, så lenge dokumentasjonen dekker gjeldende krav. Forordningen inneholder vedlegg som, blant annet, beskriver ulike krav. Vedlegg I er et sentralt vedlegg og kravene som stilles i dette vedlegget gjelder for alle som produserer IVD-utstyr, også det som er egentilvirket og følger «in house»-unntaket i IVDR.

Vedlegg I omhandler generelle krav til sikkerhet og ytelse. Vedlegget er delt inn i tre kapitler. Kapittel I inneholder generelle krav, kapittel II inneholder krav til ytelse, konstruksjon og framstilling og kapittel III inneholder krav til informasjonen som følger med utstyret (12). HSØ-prosjektet har utarbeidet et forslag for dokumentasjon som dekker kravene i både vedlegg I og «in house»-unntaket. Forslaget består av fem dokumenter. I denne oppgaven er det valgt å ta utgangspunkt i de fem dokumentene og de blir i tabell 5 presentert med dokumentenes hensikt og om dokumentasjonskravet har hjemmel i tidligere lovverk.

Tabell 4: Oversikt over dokumentasjonskrav for IVD-utstyr under IVDR-forordningen. Tabellen presenterer hvilke dokumentasjonskrav som er eksisterende i tidligere lovverk og hvilke dokumentasjonskrav som krever endring i rutiner ved AMG.

| Type dokumentasjon | Hensikt | Eksisterende før ny IVDR-forordning | Konsekvenser for AMG |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|--------------------------------|
| <i>Egenerklæring</i> | Dokumentere at kravene i IVDR vedlegg I etterleves. Skal utleveres til tilsynsmyndighet ved kontroll. | Nei, nytt i lovverket | Krever etablering av ny rutine |
| <i>Metodebeskrivelse</i> | For at enhver sluttbruker utfører prosedyren i henhold til krav i vedlegg I skal metodebeskrivelse inneholde brukerinstruks som tilfredsstillende kravene, samt beskrive innhold, bruk, HMS og liknende. | Ja, utformet etter ISO 15189 | Mindre endringer påkrevd |
| <i>Fremstillingsprosedyre</i> | Dokumentere at krav til merking og fremstilling er i henhold til IVDR vedlegg I. | Ja, utformet etter ISO 15189 | Mindre endringer påkrevd |
| <i>Valideringsrapport</i> | Dokumentere at egentilvirket utstyr er egnet for tiltenkt formål, samt dokumentere ytelse. | Ja, utformet etter ISO 15189 | Mindre endringer påkrevd |
| <i>Markedsundersøkelse</i> | Dokumentere at det ikke eksisterer tilsvarende CE-IVD merket utstyr på markedet. | Nei, nytt i lovverket | Krever etablering av ny rutine |

For utforming av resultater vedrørende dokumentasjonskrav er det i denne oppgaven tatt utgangspunkt i HSØ-prosjektet sin tolkning av regelverket, der det kan utarbeides markedsundersøkelse og egenerklæring for en hel metode (se vedlegg 3). Metoden som benyttes ved familievariant-test er sangersekvensering med PCR som prøveopparbeidelse. Forslag til markedsundersøkelse og egenerklæring i denne bacheloroppgaven tar derfor utgangspunkt i sangersekvensering som egentilvirket IVD-utstyr. I delkapitlene nedenfor er HSØ-prosjektets maler for de fem ulike dokumentene (se tabell 5 og vedlegg 3) og vurderinger opp mot dokumentasjons- og valideringsrutiner for familievariant-tester ved AMG, presentert i den rekkefølgen de fremgår i HSØ-veilederen.

3.2.1 Egenerklæring

Som presentert i tabell 5 er utarbeidelsen av egenerklæring for egentilvirket medisinsk utstyr et nytt dokumentasjonskrav. AMG har dermed ingen dokumentasjonsrutiner for utforming av egenerklæring.

IVDR-forordningen, artikkel 5 punkt 5 bokstav f), krever at helseinstitusjonene utarbeider en egenerklæring for egentilvirket IVD-utstyr, som dokumenterer at kravene i IVDR-forordningen i vedlegg I er dekket. HSØ-prosjektet har utarbeidet en mal for utfyllelse av egenerklæring, samt en veileder for utfyllelse av malen. Malen er utformet på en måte der det henvises til prosedyrer ved helseinstitusjonen, som dokumenterer at alle relevante krav i vedlegg I blir møtt. Egenerklæringen vil dermed fungere som et oppslagsverk, som skal henviser til all nødvendig dokumentasjon (se vedlegg 5). For å komme med forslag for hvordan en egenerklæring for familievariant-tester ved AMG kan utformes er det valgt å bruke malen fra HSØ-prosjektet.

Egenerklæringsmalen består av tre deler;

- A. Informasjon om institusjon og formell erklæring
- B. Liste over utstyr egenerklæringen gjelder for
- C. Dokumentasjon på at relevante krav i Vedlegg 1 er møtt

Del A vil stå som den formelle deklarasjonen på at det egentilvirkete utstyret er fremstilt og brukes i henhold til regler. Del A skal tydeliggjøre hvem som fremstiller og bruker utstyret. Del A vil ikke bli gjennomgått i oppgaven, da det kun er kontaktinformasjon som fylles inn. For mer utfyllende informasjon om del A (se vedlegg 5). Del B inneholder en liste over egentilvirket utstyr som del A er gjeldende for. For hvert egentilvirket utstyr som listes opp i del B utarbeides det en del C. Del C inneholder dokumentasjonen på at alle kravene i vedlegg I er tilfredsstilt. I del C henvises det til dokumentene som inneholder etterlevelse av dokumentasjonskravene. Del A, B og C gjøres offentlig, men underliggende dokumenter utleveres til autorisert myndighet på forespørsel (vedlegg 5). Det blir i denne oppgaven gitt forslag for hvordan del B og del C kan fylles ut for sangersekvensering ved AMG.

Del B kan liste opp flere typer IVD-utstyr. For hvert IVD-utstyr som listes opp legges det ved referansekode og kodesystem. Referanserkoden kan vise til metodedokumentet, som identifiserer utstyret (vedlegg 5). Da referanserkoden henviser til et internt metodedokument markeres kodesystemet som internt. Tabell 6 viser hvordan del B av egenerklæringen kan fylles ut.

Tabell 5: Forslag for utfyllelse av del B. Referansekode ID 27572 henviser til metodedokumentet for sangersekvensering ved AMG.

| | IVD-utstyr | Kodesystem | Referansekode |
|-----------|-----------------------|-------------------|----------------------|
| <i>I</i> | Sangersekvensering | Internt | ID 27572 |
| <i>II</i> | Evt. annet IVD-utstyr | - | - |

For hver rad i del B utformes det en del C. Del C inneholder henvisning til ulike dokumenter som dokumenterer etterlevelse av kravene i vedlegg I (se vedlegg 5). Det blir nedenfor presentert et forslag for hvordan del C kan utfylles for sangersekvensering. Del C er delt inn i to deler, del C-1 og del C-2. Del C-1 inneholder overordnet informasjon om IVD-utstyret. Denne er delt opp i 5 underpunkter og presentert i tabell 7.

Tabell 6: Forslag for utfyllelse av egenerklæring del C-1 for sangersekvensering.

| | | |
|----|--|--|
| 1. | <i>Referansekode</i> | ID 27572 |
| 2. | <i>Referanse til teknisk dokumentasjon</i> | ID 27572 «Metode; Sangersekvensering, AMG» <ul style="list-style-type: none"> - ID 28903 «Primere; Design og bestilling, MedGen Lab» - ID 32567 «Primere; mottak og fortynning, MedGen Lab» - ID 42240 «Valg, validering og innføring av nye analyser metoder eller utstyr – AMG» - Lagringsområde for valideringsrapporter |
| 3. | <i>Tiltenkt bruk</i> | Sekvensering av enkeltvariant, kjent variant, verifisering på NGS-funn, komplementering av områder som ikke dekkes av NGS. Påviser kjente og ukjente DNA- og RNA-sekvensvarianter |
| 4. | <i>Mangel på tilsvarende IVD-utstyr på markedet.</i> | Utstyr tilsvarende IVD-utstyr anført over er ikke funnet på markedet. Dokumentasjon på manglende tilsvarende IVD-utstyr plassert på markedet foreligger i «markedsundersøkelse dokument» |
| 5. | <i>Risiko-klassifisering (A-D)</i> | Klasse C |
| 6. | <i>Begrunnelse</i> | IVDR Vedlegg VIII Klassifiseringsregel 3 bokstav i) genetisk testing på mennesker |

Punkt 1 i tabell 7 er referansekode, som er den samme som oppgis i del B av egenerklæringen. Punkt 2 i tabell 7 er en oppstilling av referanser til teknisk dokumentasjon, som dokumenterer at kravene i vedlegg I etterleves. For at fag- og tilsynsmyndighet kan kontrollere dokumentasjonen skal de tekniske dokumentene egenerklæringen henviser til legges ved som vedlegg. Punkt 3 beskriver IVD-utstyrets tiltenkte bruk. Punkt 4 er en henvisning til markedsundersøkelse, som dokumenterer mangelen på tilsvarende CE-IVD-merket utstyr. I tabell 7 er det tatt utgangspunkt i at gjennomført

markedsundersøkelse ikke har funnet tilsvarende CE-merket IVD-utstyr. Markedsundersøkelse vil bli gjennomgått i kapittel 3.2.5. Punkt 5 definerer risikoklassifiseringen til utstyret, med begrunnelse i punkt 6.

Egenerklæring del C-2 blir presentert i tabell 8 og inneholder referanser som henviser til relevant dokumentasjon for kravene som stilles i vedlegg I. Kravene i vedlegg I er sortert punktvis, der krav som omhandler samme tema blir sortert sammen.

Tabell 7: Forslag for utfyllelse av egenerklæring del C-2 for sangersekvensering. Del C-2 henviser til relevant dokumentasjon der etterlevelse av kravene blir dokumentert. Er ikke kravet relevant kan det kommenteres under merknad (vedlegg 3).

| <i>Krav i vedlegg I</i> | <i>Referanse til relevant dokumentasjon</i> | <i>Merknad</i> |
|---|---|---|
| <i>Ytelse</i> | ID 27572 «Metode; Sangersekvensering, AMG» | |
| <i>Kjemiske, fysiske og biologiske egenskaper</i> | ID 27572 «Metode; Sangersekvensering, AMG» | |
| <i>Infeksjon og mikrobiell kontaminering</i> | ID 27572 «Metode; Sangersekvensering, AMG» | IVD-utstyret inneholder ikke komponenter som utgjør en infeksjonsfare for bruker. |
| <i>Innhold av komponenter av biologisk opprinnelser</i> | ID 27572 «Metode; Sangersekvensering, AMG» | |
| <i>Beskyttelse mot stråling</i> | ID 27572 «Metode; Sangersekvensering, AMG» | IVD-utstyret inneholder ikke strålekilder. |
| <i>Utstyr med en målefunksjon</i> | ID 27572 «Metode; Sangersekvensering, AMG» | IVD-utstyret måler ikke kvantitativt. |
| <i>Elektroniske programmerbare systemer</i> | ID 27572 «Metode; Sangersekvensering, AMG» | |
| <i>Utstyr tilkoblet en energikilde</i> | ID 27572 «Metode; Sangersekvensering, AMG» | |
| <i>Beskyttelser mot mekanisk eller termisk fare</i> | ID 27572 «Metode; Sangersekvensering, AMG» | |
| <i>Merking og bruksanvisning</i> | ID 27572 «Metode; Sangersekvensering, AMG» | |

I forslaget som presenteres i tabell 8 blir det henvisning til metodedokumentet for sangersekvensering for alle krav i vedlegg I. Dagens metodedokument for sangersekvensering etterlever ikke alle kravene alene og prosedyren bør derfor henvisning til underliggende dokumenter som samlet etterlever kravene. Alle krav fra vedlegg I blir ikke gjennomgått i oppgaven, for ytterligere informasjon om kravene se vedlegg 5.

Det er ikke alle krav i vedlegg I som blir tilstrekkelig dokumentert med dagens dokumentasjonsrutiner ved AMG. I tabell 7 punkt 2 presenteres det et forslag til dokumenter som samlet kan dokumentere kravene og dokumentene vil bli gjennomgått i underliggende kapitler.

IVDR-forordningen, artikkel 5 punkt 5 bokstav f), krever at hvert laboratorium utarbeider en egenerklæring for egentilvirket IVD-utstyr. Deler av hensikten med egenerklæring er å henvisning til relevant dokumentasjon ved tilsyn fra Statens Legemiddelverk. Derfor må AMG utarbeide helhetlige rutiner som sikrer at den tekniske dokumentasjonen inneholder bevis på etterlevelse av kravene.

3.2.2 Metodebeskrivelse

Som presentert i tabell 5 er utarbeidelsen av metodebeskrivelse for egentilvirket medisinsk utstyr et eksisterende dokumentasjonskrav i ISO 15189. En metodebeskrivelse skal sikre at utstyret benyttes korrekt. Ved helseinstitusjoner som produserer og benytter seg av egentilvirket medisinsk utstyr er ofte metodedokumentet til stede i form av en prosedyre, som inneholder beskrivelse for hvordan utstyret skal benyttes. Vedlegg I fra IVDR-forordningen, kapittel III, punkt 20.4 inneholder informasjon om bruksanvisning (12). Dette er informasjon som er hensiktsmessig å inkludere i en metodebeskrivelse. Det stilles ikke krav til hvordan metodedokumentet skal utformes, men bruksanvisningen skal inneholde opplysninger som er absolutt nødvendig for at brukeren skal identifisere utstyret på en entydig måte (Vedlegg 3).

HSØ-prosjektet har ved bruk av punktene i 20.4 utarbeidet et forslag til en metodemal, som beskriver hva et metodedokument bør inneholde. Ved AMG benyttes EQS-dokument «Metode; Sangersekvensering, AMG» ID 27572 som metodebeskrivelse for sangersekvensering som benyttes for familievariant-tester (vedlegg 6). Metodedokumentet er gjennomgått for å undersøke om kravene som stilles i punkt 20.4 er tilfredsstillende. Tabell 9 inneholder en oversikt over hvilke krav avdelingen allerede har på plass i eksisterende metodedokument og hva som mangler for å oppfylle kravene som stilles til en metodebeskrivelse.

Tabell 8: Oversikt over hvilke krav som dekkes av nåværende metodedokument (vedlegg 6) og hvilke krav som mangler.

| Overordnede krav fra IVDR-forordningen | Inkludert i nåværende metodedokument | Mangler i nåværende metodedokument |
|---|---|---|
| <i>Overordnet info</i> | Navn på analyse og bruksområde. Hvem som kan utføre metoden. | Organisasjonsnummer og adresse på bedriften. «analysen er godkjent til in vitro diagnostisk bruk» Pasientpopulasjon |
| <i>Analyse</i> | Liste over hva analysen består av. Liste over tilleggsutstyr. Oversikt over reagenser med oppbevaring, faremerking og avfallshåndtering. | Beskrivelse av kontrollmateriale. Hvilket prøvemateriale som blir benyttet Holdbarhet på reagenser. |
| <i>Analyseprotokoll</i> | Henviser til prosedyre for prøveopparbeidelse. Fremgangsmåte for analysering | |
| <i>Kvalitetskontroll, ytelse og tolkning</i> | Relevant informasjon er inkludert i metoden. Henviser til dokument for tolkning av resultat. | |
| <i>HMS</i> | Henviser til HMS-datablad for reagenser som inneholder faremerking. | |

Tabell 9 viser at mye er på plass i det eksisterende metodedokumentet for sangersekvensering (vedlegg 6). En mangel i metodedokumentet er ufullstendig beskrivelse av kontrollmateriale og hvilket prøvemateriale som blir benyttet. Dette er noe som blir gjennomgått i valideringsrapporten for sekvenseringsprimere, men det kan med fordel inkluderes i selve metodedokumentet.

Metodedokumentet er utdatert, da revisjonsfristen for dokumentet var 7. november 2019. Avdelingen har endret sine rutiner for sangersekvensering slik at metodedokumentet ikke lenger samsvarer med rutineene på laboratoriet. Det er derfor behov for revisjon av dokumentet, som sikrer at prosedyren samsvarer med rutineene til avdelingen. Det anbefales at metodedokumentet henviser til relevante dokumenter som dokumenterer etterlevelse av kravene i vedlegg I, som ikke blir dokumentert i metodedokumentet. På den måten vil all nødvendig informasjon kunne fremlegges ved kontroll fra fag- og tilsynsmyndighet.

Som illustrert i tabell 9 er det noen mangler i metodedokumentet. De fleste overordnede krav fra IVDR-forordningen er møtt, men AMG må gjennomgå metodedokumentet og sikre at det er i samsvar med dagens rutiner ved laboratoriet og at det henviser til all nødvendig dokumentasjon.

3.2.3 Fremstillingsprosedyre

Som presentert i tabell 5 er utarbeidelsen av fremstillingsprosedyre for egentilvirket medisinsk utstyr et eksisterende dokumentasjonskrav i ISO 15189. Vedlegg I, i IVDR-forordningen, inneholder krav for fremstilling og merking av utstyr (12). Fremstillingsprosedyren skal sørge for at kravene i IVDR etterlevs ved produksjon og merking av egentilvirket medisinsk utstyr. HSØ-prosjektet har utarbeidet et forslag på mal for fremstillingsprosedyre, som omfatter kravene som stilles. Ved design og fremstilling av sekvenseringsprimere for variantdeteksjon, benytter AMG to prosedyrer. Prosedyrene blir i dette kapittelet vurdert opp mot kravene for fremstilling og merking.

For design av sekvenseringsprimere til variantdeteksjon, benytter AMG EQS-prosedyre «Primere; Design og bestilling, MedGen Lab», ID 28903. Primerene designes etter funn av sykdomsassosiert sekvensvariant på NGS. Prosedyren omhandler fremstilling av primere. For å undersøke en spesifikk variant designer avdelingen en primer som kan amplifisere og detektere område av interesse. Design av primere er en prosess som krever undersøkelse av sekvensen og dette arbeidet beskrives i EQS-prosedyren. Primeren produseres ikke lokalt, men bestilles fra Eurogentec, som er en ekstern leverandør. Bestillingsprosess beskrives i prosedyren.

Etter primerene ankommer laboratoriet benyttes EQS-prosedyre «Primere; mottak og fortynning, MedGen Lab», ID 32567 for fortynning og merking. Primer-røret som mottas fra Eurogentec inneholder tørrstoff, som blir fortynnet til ønsket konsentrasjon. Prosedyren henviser til eget arbeidsark for fortynning av primere til stockløsning. Stockløsning blir merket med navn på primer, konsentrasjon, dato og signatur. Fra stockløsning blir det laget bruksløsning som inneholder både sense primer og anti-sense primer. Bruksløsningens beholder merkes med primernavn, volum, dato og signatur og korken merkes med primer-navn. Løsningen oppbevares fryst, og kvaliteten på løsningen blir dårligere for hver gang den blir tint. Hver gang løsningen blir tint før bruk blir det satt en strek på merkelappen for å holde oversikt over antall optininger. Prosedyren inneholder rutiner for tining og frysing og informasjon om løsningenes holdbarhet (vedlegg 7). I tabell 10 er dokumentasjonsrutinene for fremstilling av primere ved AMG gjennomgått og sett i sammenheng med HSØ-malen og krav i IVDR-forordningen for merking og fremstilling.

Tabell 9: Oversikt over hvilke krav i «in house»-unntaket som dekkes av nåværende fremstillingsprosedyre og hvilke krav som mangler.

| <i>Krav fremstilling</i> | <i>I EQS-prosedyre</i> | <i>Mangler eller forslag for forbedring</i> |
|--|--|--|
| <i>Informasjon om reagens</i> | ID 32567 inneholder tilstrekkelig informasjon for at bruker skal kunne identifisere utstyret | Ingen bemerkelser. |
| <i>Informasjon om fremstilling</i> | ID 32567 og ID 28903 inneholder tilstrekkelig informasjon om fremstilling av utstyret | Kunne vært hensiktsmessig å sette opp fremstillingen trinnvis. |
| <i>Fordeling og beholdere</i> | ID 32567 henviser til arbeidsark, som inneholder tilstrekkelig informasjon om fordeling | Inneholder ikke informasjon om type beholdere for bruksløsning |
| <i>Krav til merking</i> | ID 32567 inneholder informasjon om hvordan avdelingen merker primerrørene. | Informasjonen i merking av rør er ikke tilstrekkelig for å etterleve nye krav. |
| <i>Lagring, holdbarhet og håndtering</i> | ID 32567 Inneholder tilstrekkelig informasjon om lagring, håndtering og holdbarhet | Ingen bemerkelser. |
| <i>HMS</i> | ID 32567 inneholder tilstrekkelig informasjon om risikomomenter for bruker | Ingen bemerkelser. |

Flere av kravene som stilles i IVDR-forordningen for fremstilling og merking dekkes av rutine AMG har i dag. Punkt 20.2 «informasjon i merkingen» i vedlegg I inneholder kravene som stilles til merking av IVD-utstyr. Utstyret behøver ikke å bli direkte merket med all påkrevet informasjon, men det kan henvises til dokumenter som inneholder nødvendig informasjon i merkingen. Merkingen skal inneholde informasjon om oppbevaring, holdbarhet og håndtering (12). Det er begrenset med plass for merking på beholderen, det kan derfor være hensiktsmessig å henviser til prosedyrer der informasjonen er dokumentert, illustrert i figur 7. Da merkingen skal inneholde informasjon om oppbevaring og holdbarheten til utstyret, anbefales det at primerrørene merkes med EQS-ID 32567.

MEN1-03-A/S

Fremstilt: XX-XX-XXXX



Se prosedyre ID32567 for oppbevaring, innhold, bruk håndtering og HMS.

Figur 7: Forslag til merking av bruksløsning. For at rørene med bruksløsningen skal inneholde tilstrekkelig merking anbefales det å merke røret med primernavn og fremstillingsdato og henviser til EQS-prosedyre «Primere, mottak og fortykning, MedGen Lab» ID 32567 for oppbevaring, innhold, bruk, håndtering og HMS. I denne figuren er bruksløsning med anti-sense og sense primer, MEN1-03-A/S, brukt som eksempel for hvordan merkingen kan se ut.

Som illustrert i tabell 10 er det mangler i fremstillingsdokumentet. De fleste overordnede krav fra IVDR-forordningen er møtt, men AMG må gjennomgå og sikre krav i ISO-standarder, slik at metoden oppfyller IVDR-forordningen artikkel 5 punkt 5, punkt c) – Krav til etterlevelse av ISO 15189.

3.2.4 Valideringsrapport for sekvenseringsprimere

Som presentert i tabell 5 er utarbeidelsen av valideringsrapport for egentilvirket medisinsk utstyr et eksisterende dokumentasjonskrav i ISO 15189. Valideringsrapporten skal dokumentere at egentilvirket IVD-utstyr har et egnet formål og ytelsen til utstyret skal valideres før det tas i bruk (vedlegg 3). Forordningen stiller ingen direkte krav for hva en valideringsrapport skal inneholde. For å undersøke om krav til ytelse, beskrevet i vedlegg I, blir dokumentert er valideringsrapport for sekvenseringsprimere gjennomgått. Valideringsrapporten er et viktig dokument for å sikre at IVD-utstyret fungerer til tiltenkt bruk og derfor blir valideringsrapporten detaljert gjennomgått.

En valideringsrapport bør inneholde kvalitetsmål, valideringsplan, valideringsdata, beregninger og konklusjon. HSØ-prosjektet har ikke utformet en egen mal til valideringsrapport fordi kravene allerede dekkes av ISO 15189 (vedlegg 3). AMG har en eksisterende valideringsrapport-mal for familievariant-tester. Malen er vedlagt under EQS-prosedyre, «Valg, validering og innføring av nye analyser, metoder eller utstyr – AMG», ID 42240 og består av fem deler. Hver av de fem delene inneholder flere undermomenter, illustrert i tabell 11, som vil bli gjennomgått nedenfor.

Tabell 10: Oversikt over deler i valideringsrapport for sekvenseringsprimere. Del 1 omhandler validering av sekvenseringsprimere, del 2 omhandler valideringsresultater, del 3 omhandler implementering, del 4 er konklusjon, og del 5 er godkjenning.

| Del | Tittel | Innhold i delen |
|------------|------------------------------------|--|
| 1 | Validering av sekvenseringsprimere | Gen- og primernavn, analysemetode/bruksområde, valideringsperiode, oppdragsgiver, kontaktperson, årsak til validering og produsent/leverandør. |
| 2 | Valideringsresultater | Prøvemateriale, resultater og arkivering av resultater |
| 3 | Implementering | Dokumentasjon, laboratoriedatasystem og primeroppbevaring |
| 4 | Konklusjon | Vurdering av valideringen og validert dato |
| 5 | Godkjenning | Kontaktperson, validering utført av, resultatene kontrollert av, faglig ansvarlig og valideringsansvarlig |

Validering av primere for genet «multippel endokrin neoplasi type 1» (MEN1), ekson tre, benyttes som eksempel for å illustrere de ulike delene av dokumentasjonen. Noen begreper benyttet i valideringsrapporten, som for eksempel omhandler navngivning av sekvens eller ulike kvalitetsmål, blir ikke utdypet fordi det er vurdert som irrelevant for problemstillingen.

En viktig forutsetning for familievariant-test, er validering av sekvenseringsprimere. Som vist i tabell 11 er validering av sekvenseringsprimere del 1 i EQS-prosedyrens tilhørende vedlegg, «Mal for validering – Sekvenseringsprimere.» Under validering av sekvenseringsprimere utføres det en forhåndsvurdering og planlegging av analysen. Innholdet i forhåndsvurderingen og planleggingen er beskrevet i EQS-prosedyren (vedlegg 2). En viktig del av forhåndsarbeidet er å forberede avdelingens EQS-dokument om primeroversikt for genet og eksonet som skal analyseres. Ved forberedelse av primeroversikten til MEN1 blir det i Excel lagt til en rad for ekson tre, illustrert i figur 8 som «MEN1-03-S og MEN1-03-A». Primeroversikten viser alle primere som er designet av enheten, for et gen. Denne oversikten er viktig for sporbarheten. EQS-dokumentet viser til området hvor alle godkjente valideringsrapporter er lagret, illustrert øverst til høyre i figur 8. Likevel er ikke primer-oversikten nevnt i valideringsrapporten under del 1, validering av sekvenseringsprimere.

| ST. OLAVS HOSPITAL UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM | | Valideringsskjema for primere; se ANALYSERIGENERIMEN1Validering MEN1 | | | | |
|---|---|--|------------|-----------|--------------------|---------------------|
| MEN1 | Menin 1 | LRG_509 (NM_000244.3), NG_008929.1 | | | | |
| PRIMEROVERSIKT | | PCR | | | SNP-sjekk i Alamut | |
| Primere | Sekvens | bp | c. | bp u/hale | Enz/°C | Dato |
| MEN1-02A-S | CACGACGTTGTAAAACGAC-GCTCCCCGGCCGAACTGCC | 18 | c.23-50 | | Gold 360 | mar.18 |
| MEN1-02A-A | CAGGAAACAGCTATGACC-GCTGGAAGGTGAGCTCGGGAACG | 23 | c.195 | 266 | 63-55°C | SNP chek OK mars-18 |
| MEN1-02B-S | CACGACGTTGTAAAACGAC-CTTGGTGCTGGGCTTCGTG | 19 | c.114 | | Gold 360 | nov.18 |
| MEN1-02B-A | CAGGAAACAGCTATGACC-CCATGGAGGGTTTTGAAGAAGTGG | 24 | c.460+44 | 391 | 63-55°C | SNP chek OK nov-18 |
| MEN1-03-S | | | | | | |
| MEN1-03-A | | | | | | |
| MEN1-06-S | CACGACGTTGTAAAACGAC-CTCTGGCTCTATGACCTGG | 22 | c.805 | | Gold 360 | mar.19 |
| MEN1-06-A | CAGGAAACAGCTATGACC-CTCAGCCACTGTTAGGGTCTC | 21 | c.927+50 | 253 | 63-55°C | SNP chek OK mars-19 |
| MEN1-07-S | CACGACGTTGTAAAACGAC-CCTGGTGGGGCATTGTGC | 19 | c.928-74 | | Gold 360 | mai.19 |
| MEN1-07-A | CAGGAAACAGCTATGACC-CGAGGGTGGTTGAAACTGATGG | 23 | c.1064+69 | 280 | 63-55°C | SNP chek OK mai-19 |
| MEN1-08-S | CACGACGTTGTAAAACGAC-AGCATCATTTGCAGTGAGGACC | 23 | c.1063-131 | | Gold 360 | jan.18 |
| MEN1-08-A | CAGGAAACAGCTATGACC-TGGCCTGTGGAAGGGAGC | 18 | c.1200+66 | 333 | 63-55°C | SNP chek OK jan-18 |
| MEN1-09-S | CACGACGTTGTAAAACGAC-TGGCCTGTGCCCTCTGCTAAG | 21 | c.1201-67 | | Gold 360 | nov.17 |
| MEN1-09-A | CAGGAAACAGCTATGACC-TGCTGTACCACCTGTAGTGC | 21 | c.1365+48 | 280 | 63-55°C | SNP chek OK nov-17 |
| MEN1-10A-S | CACGACGTTGTAAAACGAC-CAGAGCAGGGTCTGGAGTTC | 21 | c.1366-72 | | Gold 360 | nov.17 |
| MEN1-10A-A | CAGGAAACAGCTATGACC-CAGCTCCTTCATGCCCTTCA | 20 | c.1707 | 415 | 63-55°C | SNP chek OK nov-17 |
| MEN1-10B-S | CACGACGTTGTAAAACGAC-CTCCTGGGACTGTGCTG | 18 | c.1568 | | Gold 360 | jul.16 |
| MEN1-10B-A | CAGGAAACAGCTATGACC-GGGTTTGGGTAGAGGTGAGG | 20 | c.1117 | 398 | 63-55°C | SNP chek OK nov-17 |
| MEN1-10C-S | CACGACGTTGTAAAACGAC-CTACTGGGGACTTCGGACC | 19 | c.*2 | | Gold 360 | jul.16 |
| MEN1-10C-A | CAGGAAACAGCTATGACC-ACCTGTGCTCCTGGGTTAA | 20 | c.*401 | 400 | 63-55°C | SNP chek OK nov-17 |

Figur 8: Eksempel på primeroversikt for utvalgt gen, MEN1.

Del 1 i valideringsrapporten omhandler gen- og primernavn, analysemetode/bruksområde, valideringsperiode, oppdragsgiver, kontaktperson, årsak til validering og produsent/leverandør. Del 1 er illustrert i tabell 12.

Tabell 11: Del 1 i "Mal for validering – Sekvenseringsprimere," validering av sekvenseringsprimere.

1 Validering av sekvenseringsprimere

| | |
|---------------------------|---|
| Gen- og primernavn | MEN1; MEN1-03-A/S |
| Analysemetode/bruksområde | PCR og Sangersekvensering |
| Valideringsperiode | November 2020 |
| Oppdragsgiver | Seksjon for medisinsk genetisk laboratorium |
| Kontaktperson | Person involvert i design/bestilling av primer |
| Årsak til validering | Verifisering av variant påvist ved NGS gen-panel. Skal generelt benyttes til verifisering av varianter i området i ekson 3 som primerne dekker, og også innenfor dette området kunne benyttes til sekvensering av områder med lav dekningsgrad ved NGS gen-panel. |
| Produsent/leverandør | Eurogentec (BioNordica) |

Gen- og primernavn bestemmes ut ifra NGS-resultat, hvor funn av patogen sekvensvariant ble lokalisert i MEN1, ekson 3. Navnet til primerparet blir derfor MEN1-03-A/S.

Analysemetode/bruksområde for sekvenseringsprimerne er PCR og sangersekvensering. Valideringsperiode skal beskrives med måned og år. Oppdragsgiver er personen som har analysert NGS-resultatet. Årsak til oppdragsbestilling kan for eksempel være verifisering av en klasse fire-/fem-variant påvist ved NGS-genpanel eller dekke områder med lav dekningsgrad ved NGS-genpanel. Oppdragsbestillingen leveres til personen som omtales som kontaktperson. AMG har foreløpig ikke sporbart system for oppdragsbestilling. Per mai 2021 bestilles oppdraget via e-post til kontaktpersonen som er involvert i design og bestilling av sekvenseringsprimer. Kontaktpersonen designer primersekvenser, etter avdelingens EQS-prosedyre «Primere; Design og bestilling – AMG» ID 28903, som produseres av en ekstern leverandør/produsent. Kontaktpersonen har i tillegg ansvaret for å opprette og oppdatere valideringsrapporten og primeroversikten. Når del 1 i valideringsrapporten er utfyllt og egedesignet primerpar, MEN1-03-A/S, har ankommet fra produsenten sender kontaktpersonen primerparet til laboratoriet for validering. Kontaktpersonen gir beskjed til laborato'riet ved å skrive beskjed på en tavle, samt legge primerparet i en spesifikk posthylle.

Valideringsresultater er del 2 i valideringsrapporten og omhandler prøvemateriale, resultater og arkivering av resultater, presentert i tabell 13.

Tabell 12: Del 2 i "Mal for validering – Sekvenseringsprimere», valideringsresultater.

2 Valideringsresultater

| | | | |
|--|-------------------|----------------|----------|
| <i>Prøvemateriale</i> | DNA fra blod | | |
| | <i>Resultater</i> | | |
| 63-55 °C | Prøve ID | Prøvemateriale | Resultat |
| | Pasientprøve X | Blod | c.609G>A |
| | Blodbankprøve 1 | Blod | wt |
| | Blodbankprøve 2 | Blod | wt |
| | Blodbankprøve 3 | Blod | wt |
| | NTC | | ok |
| Se etter følgende variant hos pasientprøve X: | | | |
| MEN1 c.609G>A, p.(Trp203*) LRG_509 t1(NM_000244.3) | | | |

Når PCR og sangersekvensering er utført på laboratoriet skal momentene som omhandler prøvemateriale, resultater og arkivering av resultater oppdateres. Prøvemateriale skal oppgis for å forstå begrensinger i metoden. Eksempel på prøvemateriale kan være DNA isolert fra blod eller vev. Prøveidentifikasjonen til pasienten og blodbankprøver oppgis under momentet som omhandler resultater. Blodbankprøver benyttes som negativ kontroll for å sjekke om metoden fungerer etter tiltenkt formål. No Template Control (NTC) benyttes som prøveblank uten tilsatt DNA for å oppdage eventuell kontaminering av annet DNA eller PCR-produkt fra andre reagenser. Ulike kvalitetsparametere for sangersekvenseringen må godkjennes ved validering av sekvenseringsprimerene. Signalstyrke og kvalitet fra rådataen til alle prøvene skal vurderes ut ifra kriterier oppgitt i «Mal for validering – Sekvenseringsprimere». Momentet som omhandler «Arkivering av resultater» angir avdelingens lokale lagringsområde, hvor resultatene og valideringsrapporten blir lagret.

Del 3 i valideringsrapporten er implementering. Implementering handler om hvordan primeren blir dokumentert, hvordan den blir lagt til i laboratoriedatasystemet og hvordan den blir innført på laboratoriet. Del 3 er illustrert i tabell 14.

Tabell 13: Del 3 i "Mal for validering – Sekvenseringsprimere," implementering.

| 3 Implementering | |
|------------------------------|---|
| <i>Dokumentasjon</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Primeroversikt: Ja, oppdatert - SegPilot-templat: Ja, oppdatert - Genetikkportalen: Nei, genet ligger i portalen |
| <i>Laboratoriedatasystem</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Analysekode for primer legges inn i LIMS: Ja Beaker |
| <i>Primer-oppbevaring</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Beskjed til valideringsansvarlig lab (e-post) om at primere kan settes tilgjengelig for bruk: Ja - Skal gamle primere kastes: Nei, har ikke gamle. |

Momentet som omhandler dokumentasjon, fungerer som en sjekklister for de involverte for hvordan primeren skal dokumenteres. Som illustrert i tabell 14 er det listet opp «primeroversikt, SeqPilot-templat og Genetikkportalen.» Hensikten er å oppdatere de ulike dokumentene/systemene med den nye primeren. Momentet som omhandler laboratoriedatasystemet, har som hensikt å tilføre primeren til laboratoriets datasystem. Dette utføres for at en spesifikk pasientprøve kan knyttes opp mot

primeren som ble benyttet for analysen. Momentet som omhandler primer-oppbevaring, sier noe om hvordan primeren blir innført på laboratoriet.

Valideringsrapportens del 4 er konklusjon. Konklusjonen er en vurdering av valideringen for MEN1-03-A/S og skal vurdere om kvalitetskrav beskrevet i del 2, valideringsresultater, er oppfylt. Del 4 er illustrert i tabell 15.

Tabell 14: Del 4 i "Mal for validering – Sekvenseringsprimere," konklusjon.

| 4 Konklusjon | |
|---------------------------------|---|
| <i>Vurdering av validering.</i> | Fine sekvenser begge veier, ingen bakgrunn. Sense: sekvenser ligger mellom 500-3000y rfus AntiSense-sekvenser ligger mellom 3000-6000y rfus. Varianten for pasientprøve X ble påvist visuelt sett heterozygot 50/50. Kvalitetskrav er oppfylt og primere kan benyttes til formålet. |
| <i>Validert dato</i> | 20210121 |

Hvis konklusjonen er at kvalitetsmål ikke er oppfylt skal dette forklares og det skal vurderes om det kreves forbedring av utstyret. Dersom kvalitetskrav er oppfylt og primerene kan benyttes til formålet det er validert for, må valideringsrapporten sendes til godkjenning.

Valideringsrapportens del 5 er godkjenning. For å dokumentere at valideringsrapporten er vurdert av flere enn den som konkluderte med at kvalitetskrav er oppfylt skal det utføres en høringsrunde. Rammen for høringsrunden er beskrevet i en egen EQS-prosedyre. Det er primeroversikten som sendes inn på høringsrunde. Når primeroversikten sendes på høringsrunde, innebefatter den også valideringsrapporten. Dersom valideringsrapporten for primeroversikten, MEN1, godkjennes på høringsrunden sendes den videre til godkjenning av kvalitetskoordinator og seksjonsleder (vedlegg 2), illustrert i tabell 16.

Tabell 15: Del 5 i "Mal for validering – Sekvenseringsprimere," godkjenning.

5 Godkjenning

| Godkjennes gjennom hørings- og godkjenningsrunder i EQS, sendes til følgende: | |
|---|---|
| <i>Kontaktperson</i> | Person involvert i design/bestilling |
| <i>Validering utført av</i> | Person utført lab. + Person utført analyse |
| <i>Resultatene kontrollert av</i> | Person som godkjenner resultatene og konklusjonen |
| <i>Faglig ansvarlig</i> | Seksjonsleder |
| <i>Valideringsansvarlig</i> | Kvalitetskoordinator |

Gjennomgangen av valideringsrapporten for sekvenseringsprimere viste at rapporten er omfattende og valideringen blir grundig dokumentert. Gjennomgangen viste ingen åpenbare mangler, men det er likevel avdekket område for forbedring når det kommer til sporbarhet og lagring av dokumentasjon. For å minske avvik i gjennomførelse mellom hver ulik validering bør «Mal for validering – Sekvenseringsprimere» henviser til relevante EQS-prosedyrer. For eksempel anbefales det at mal for validering henviser til EQS-prosedyren som beskriver gjennomføringen av høringsrunde. Det er avdekket stor variasjon for hvordan godkjent valideringsrapport lagres. Valideringsrapporter skal ikke legges inn i EQS, men i praksis har dette blitt gjort. I EQS har valideringsrapporter blitt lagret på ulike steder og i ulike undermapper. I hver mappe er det valideringsrapporter som har blitt lagt ut skjult for andre avdelinger på St. Olavs Hospital, og noen som åpne dokumenter for andre avdelinger. Endelig navn på lagrede valideringsrapporter er inkonsekvent. For eksempel er rapportene lagret som «Primervalidering», «Validerings-primer» og «Valideringsrapport».

Som bevis på etterlevelse av kravene i IVDR-forordningen må nødvendig dokumentasjon fremlegges ved kontroll fra Statens Legemiddelverk. Da er det hensiktsmessig at all dokumentasjon er utarbeidet på en uniform måte og er plassert på samme lagringsområde i EQS under et dokumentasjonsnavn som er entydig for testen.

HSØ-prosjektet har ikke utformet mal til valideringsrapport fordi kravene allerede dekkes av ISO 15189. For å sikre at krav i IVDR-forordningen blir møtt, må AMG gjennomgå og sikre krav i ISO-standard, slik at metoden oppfyller IVDR-forordningen artikkel 5 punkt 5, punkt c) – Krav til etterlevelse av ISO 15189.

3.2.5 Markedsundersøkelse

Et av de nye dokumentasjonskravene for IVD-utstyr under IVDR-forordningen er vurdering av tilsvarende CE-IVD-merket utstyr, markedsundersøkelse. Markedsundersøkelsen skal dokumentere at tilsvarende CE-IVD-merket utstyr ikke eksisterer og skal rettferdiggjøre bruken av egentilvirket utstyr. I forbindelse med denne bacheloroppgaven er det ikke gjennomført markedsundersøkelse for sangersekvensering. For å illustrere utforming av dokumentasjonen blir det presentert et eksempel på hvordan markedsundersøkelsen kan fylles ut dersom det ikke blir identifisert tilsvarende CE-IVD-merket utstyr. Eksempelet er basert på HSØ-prosjektets mal for markedsundersøkelse (vedlegg 8). HSØ-prosjektet har valgt å dele markedsundersøkelsen inn i fem seksjoner.

Malen for markedsundersøkelse blir innledet med en generell oversikt over det aktuelle egentilvirkede IVD-utstyret, seksjon en. Seksjonen skal inneholde navn på IVD-utstyret, referansekode som identifiserer IVD-utstyret, hvilken analytt IVD-utstyret skal bestemme, prøvemateriale analytten skal bestemmes i og beskrivelse av tiltenkt bruk av IVD-utstyret. Tabell 17 illustrerer hvordan AMG kan utforme seksjon en av markedsundersøkelsen for sangersekvensering.

Tabell 16: Markedsundersøkelse, eksempel på hvordan seksjon en om egentilvirket IVD-utstyr kan fylles ut.

| Egentilvirket IVD-utstyr | |
|---------------------------------|---|
| <i>Navn</i> | Sangersekvensering |
| <i>ID/Referanse</i> | [Eventuell referansekode som identifiserer det egentilvirkede IVD-utstyret, kan angis her.] |
| <i>Analytt</i> | Påviser kjente og ukjente DNA- og RNA-sekvensvarianter. Sekvensering av enkeltvariant, kjent mutasjon, verifisering på NGS-funn eller komplementering av områder som ikke dekkes av NGS |
| <i>Prøvemateriale</i> | Blod/vev |
| <i>Beskrivelse</i> | Sangersekvensering bestemmer nukleotidrekkefølgen i en avgrenset DNA-sekvens. [Aktuelle fordeler analysen har sammenlignet med CE-IVD alternativer.] Sangersekvensering er en generell metode som benyttes for sekvensering over hele det humane genom. Metodens bruk krever en fleksibel løsning hvor nye primere kan designes fortløpende. Ofte er det hensiktsmessig å designe egentilvirkede primere til variantdeteksjon på grunn av faglige hensyn. |

Seksjon to i vurdering av tilsvarende CE-IVD merkede analyser har som hensikt å beskrive om tilsvarende CE-IVD-merket utstyr eksisterer. Seksjonen skal inneholde tidspunkt for markedsundersøkelsen, beskrivelse av hvordan markedsundersøkelsen ble gjennomført og hva konklusjonen av markedsundersøkelsen ble. Tabell 18 illustrerer hvordan AMG kan utforme seksjon to av markedsundersøkelsen for sangersekvensering.

Tabell 17: Markedsundersøkelse, eksempel på hvordan seksjon to om markedsundersøkelsen kan fylles ut.

| <i>Markedsundersøkelse</i> | |
|---------------------------------------|--|
| <i>Tidspunkt</i> | Dato, måned, år |
| <i>Beskrivelse av søk</i> | [Hvilke leverandører og søkemotorer som er vurdert] Det finnes ingen leverandør som tilbyr CE-IVD for denne analysen. |
| <i>Lignende CE-IVD utstyr funnet:</i> | [Ja/nei. Eventuelle alternativer beskrives i tabell 16] Nei |

Dersom det i seksjon to ble identifisert tilgjengelig, tilsvarende CE-IVD-merket utstyr, må det vurderes om alternativet dekker det egentilvirkede IVD-utstyrets tiltenkte behov. HSØ-malens seksjon tre dokumenterer vurderingen av eventuelle alternativer. Seksjon tre skal inneholde produsentens navn, produsentens varenummer for tilsvarende IVD-utstyr og produsentens beskrivelse av det tilsvarende IVD-utstyret. Seksjonen skal også inneholde eventuelle ulemper med CE-IVD-merket utstyr sammenliknet med egentilvirket IVD-utstyr. I veilederen til HSØ-malen er det listet opp ni ulike momenter som kan benyttes for denne argumentasjonen. Et av momentene som listes opp er moment fem, *IVD-utstyret må kunne tilpasses hurtig og vil være uforsvarlig å vente på at oppdatert/tilpasset IVD-utstyr er tilgjengelig på markedet* (se vedlegg 8). Gyldigheten til momentene er ikke kjent fordi «tilsvarende utstyr» ikke blir definert i Artikkel 2, Definisjoner. Argumentasjonen bør også omfatte bevis for at det egentilvirkede IVD-utstyret er mer hensiktsmessig under de spesifikke omstendighetene som alle tilsvarende CE-merkede enheter. Tabell 19 illustrerer hvordan seksjon tre av markedsundersøkelsen kan utformes.

Tabell 18: markedsundersøkelse, eksempel på hvordan seksjon tre, om eventuelle alternative CE-IVD-merket utstyr, kan utformes. For sangersekvensering er det ikke identifisert tilsvarende CE-IVD-merket utstyr og derfor er seksjonen tom. Dersom det under seksjon to blir identifisert flere tilsvarende alternativ kan tabell 16 dupliseres til tilsvarende antall identifiserte alternativ.

| <i>Alternativ X</i> | |
|---------------------------|---|
| <i>Produsent</i> | - |
| <i>Produktnavn</i> | - |
| <i>REF</i> | - |
| <i>Beskrivelse</i> | [Aktuelle ulemper som analysen har som gjør den uegnet til bruk. Økonomi er ikke et alternativ] |
| <i>Tilsvarer in house</i> | - |

Legg til/fjern rader etter behov/alternativ

Siste seksjon i vurdering av tilsvarende CE-IVD-merkede analyser, markedsundersøkelse, er vurdering av undersøkelsen (vedlegg 8). Dersom tabell 16 beskrev CE-IVD-utstyr som tilsvarende det egentilvirkede IVD-utstyret skal alternativet angis i seksjon fem.

Tabell 19: markedsundersøkelse, eksempel på hvordan seksjon fem om vurdering kan fylles ut.

| <i>Vurdering</i> | |
|---|---|
| <i>Tilsvarende CE-IVD utstyr funnet</i> | [Ja/nei] Nei |
| <i>Hvis ja, Alternativ #:</i> | [Angi hvilket alternativ som er vurdert til å være tilsvarende CE-IVD-merket analyse] |

IVDR artikkel 5 punkt 5 bokstav d) krever dokumentasjon av tilsvarende CE-IVD-merket utstyr, for å dekke kravet i forordningen må AMG utarbeide gode rutiner for dette og holde seg oppdatert på nye føringer fra EU, Statens Legemiddelverk og HSØ-prosjektet.

De viktigste resultatenes betydning for AMG blir videre diskutert og sett i sammenheng med begrensninger ved metoden og fordeler og ulemper ved implementering av det nye lovverket.

4. Oppsummerende diskusjon

I denne oppgaven er krav den nye IVDR-forordningen stiller til såkalte «in house»-tester presentert. Deretter er endringer AMG må gjøre i sine validerings- og dokumentasjonsrutiner for familievariant-tester for å møte kravene i den nye EU-forordningen identifisert. I utgangspunktet antok AMG at en slik gjennomgang skulle føre til en revidert mal for EQS-dokument «Mal for validering - sekvenseringsprimere». Det var forventet at den eksisterende malen kunne oppdateres slik at malen kunne oppfylle alle dokumentasjonskravene i IVDR.

Gjennomgangen gjort i denne oppgaven viser at mesteparten av dokumentasjonskravene i IVDR-forordningen allerede er oppfylt. Dagens rutiner for familievariant-test er basert på krav fra *Forskrift om medisinsk utstyr* (15) og ISO 15189 (vedlegg 1). For den nye IVDR-forordningen er det avdekket mangler i dokumentasjons- og valideringsrutiner, hvor de største avvikene er manglende egenerklæring og markedsundersøkelse. Ifølge prosjektdeltakere i HSØ-prosjektet, Linda Strand og Cathrine Høgseth Nordhus, (personlig kommunikasjon, 14. april 2021) er det ikke nødvendig å gjennomføre egenerklæring og markedsundersøkelse hver gang laboratoriet designer sekvenseringsprimere for validering av ny familievariant. Det er derfor ikke behov for å inkorporere denne dokumentasjonen i valideringsrapporter som opprettes for nye sekvenseringsprimere. Ny mal for valideringsrapport er derfor ikke påkrevd. Oppgaven fokuserte derfor på å utforme forslag på dokumentasjon basert på HSØ-prosjektet sin tolkning av lovverket. På bakgrunn av dette anbefales det at det utarbeides en generell egenerklæring og markedsundersøkelse for «Metode; Sangersekvensering, AMG» ID 27572, som blant annet benyttes til familievariant-tester.

4.1 Betydningen av de viktigste resultatene

Resultatene i denne oppgaven presenterer et forslag til utforming av egenerklæring og markedsundersøkelse som kan benyttes som et utgangspunkt for AMG ved etablering av nye dokumentasjonsrutiner for familievariant-tester. Som gjennomgangen i kapittel 3.2.1 viser er det omfattende dokumentasjon som kreves ved utarbeidelsen av egenerklæring. Avdelingen må gjennomgå sine dokumentasjonsrutiner for å sørge for at egenerklæringen viser at alle kravene i vedlegg I i IVDR-forordningen. Det kan være utfordrende å vite hva som kreves for å dokumentere at kravene er møtt (personlig kommunikasjon, 14. april 2021). Dette fordi det per mai 2021 ikke er gitt nasjonale retningslinjer for tolkning. De er for eksempel ikke definert hva som menes med «offentlig tilgjengelig» og hva helseinstitusjonene må gjøre for å dekke kravet om «offentlig tilgjengelighet av egenerklæringen».

Kapittel 3.2.5 viser forslag til dokumentasjon av markedsundersøkelsen. Ifølge prosjektdeltakere i HSØ-prosjektet, Linda Strand og Cathrine Høgseth Nordhus, (personlig kommunikasjon, 14. april

2021), kan arbeidsmengden som forventes av markedsundersøkelsen være stor. Strand har utført markedsundersøkelse for sangersekvensering som benyttes ved seksjon for medisinsk genetikkk ved Sykehuset i Telemark. Når markedsundersøkelsen skal dokumenteres må benyttede søkemotorer, som for eksempel Google og leverandørers nettsider, dokumenteres slik at fag- og tilsynsmyndighet kan kontrollere undersøkelsen ved senere anledning. Ifølge Strand kan det være utfordrende å vite om søkene som er gjennomført dekker alt tilgjengelig utstyr og om utstyret faktisk er CE-IVD-merket. I tillegg er det ikke gitt krav til hvor ofte en slik markedsundersøkelse skal gjennomføres. For å lette arbeidsmengden ved markedsundersøkelser, overvåkning av markedet, er Europeisk database for medisinsk utstyr (EUDAMED) under utvikling og forventes ferdigutviklet og lansert innen mai 2022. IVDR-forordningen krever at produsenter og leverandører av CE-IVD-merket utstyr registrerer utstyret i EUDAMED. EUDAMED skal inneholde en oversikt over alt CE-IVD-merket utstyr og skal benyttes som søkemotor ved fremtidige markedsundersøkelser (9).

Som nevnt ovenfor er det ikke i IVDR-forordningen definert hvor ofte en markedsundersøkelse må gjennomføres. Ifølge Strand og Nordhus (personlig kommunikasjon, 14. april 2021) har arbeidsgruppen, i HSØ-prosjektet, en pågående diskusjon hvorvidt det skal gjennomføres årlige markedsundersøkelser. For å forhindre at hvert laboratorium i Norge må utføre markedsundersøkelser, hvert år, for alle «in house»-tester, undersøker HSØ-prosjektet hvordan man kan samarbeide på tvers av de medisinskgenetiske miljøene i Norge for å lette arbeidsmengden for hver helseinstitusjon. HSØ-prosjektet undersøker også muligheten for å dele opp ansvar for ulike markedsundersøkelser etter metode eller leverandør.

4.2 Begrensninger i resultatene

Gjennomgangen av IVDR-forordningen og tilhørende dokumenter var en omfattende prosess. Det er derfor flere momenter som kan medføre svakheter i resultatene. I oppgaven er det for eksempel tatt utgangspunkt i den norske oversettelsen av IVDR-forordningen. Denne oversettelsen er ikke gjort offisiell og er per mai 2021 fremdeles under arbeid. Dette kan medføre endringer i lovteksten, som kan føre til uoverensstemmelser med tolkninger gjort i denne bacheloroppgaven. Den er allikevel valgt fordi Helse- og omsorgsdepartementet sendte oversettelsen som en del av det offentlige høringsnotatet om gjennomføring av IVDR i Norge til høringsinstanser i 2019 (9). Et annet moment er at det som en følge av høringsrunden ble utarbeidet et lovforslag sendt til Stortinget, der høringsinstansenes innspill ble vurdert. Flere helseinstitusjoner har ytret i sine høringssvar at det ønskes en oppklaring og tydeliggjøring av «in house»-unntaket for å begrense risikoen for ulik tolkning av regelverket (2). I tillegg viser høringsinstansenes syn til usikkerhet rundt begreper, som for eksempel «industriell skala» og «intern bruk i helseinstitusjonen». Begrepene er ikke definert i

lovverket, men er viktige for tolkningen av «in house»-unntaket. Denne usikkerheten kan føre til ulik tolkning nasjonalt, som kan medføre ulik etterlevelse av regelverket i de ulike helseinstitusjonene. Lovforslaget konkluderer med at lovteksten ikke endres, men at Statens legemiddelverk skal bistå med veiledning og vurdere om det er behov for retningslinjer for «in house»-unntaket (2).

Per mai 2021 er det ikke publisert offisielle retningslinjer fra Statens legemiddelverk for hvordan «in house»-unntaket skal tolkes nasjonalt. Hver enkelt helseinstitusjon har ansvar for å følge regelverket fra det blir juridisk bindende i mai 2022 (12). HSØ-prosjektet ble opprettet på bakgrunn av mangel på offisielle publikasjoner og retningslinjer. Prosjektgruppen har, som beskrevet i kapittel 2.3, utformet dokumentasjonsmaler med tilhørende veiledere, som skal lette overgangen til IVDR-forordningen og «in house»-unntaket for helseinstitusjoner i Norge. Flere av dokumentene som er benyttet som utgangspunkt for resultatene i denne oppgaven baserer seg på HSØ-prosjektets tolkning av lovverket. Dokumentasjonsmalene fra HSØ-prosjektet er fortsatt under arbeid. Det kan derfor komme endringer i malene, noe som igjen kan medføre at tolkningene gjort i denne oppgaven ikke stemmer overens med endelige dokumentasjonsmaler.

4.3 Noen fordeler og utfordringer for Avdeling for medisinsk genetikk med nytt lovverk for IVD-utstyr

Etter innføringen av den nye forordningen er det blitt fremmet både positive og negative synspunkter på regelverket (2). Det er ikke anledning for å presentere alle synspunkter i denne diskusjonen, men noen av synspunktene som vil påvirke AMG blir her kommentert.

«In house»-unntaket gjør det mulig for helseinstitusjoner å produsere og benytte egentilvirket IVD-utstyr (2). For AMG betyr det at de kan fremstille persontilpassede tester og fortsette å utføre familievariant-tester, så fremt de møter alle kravene i «in house»-unntaket. Ved å etterleve kravene i «in house»-unntaket er AMG unntatt store deler av kravene i IVDR-forordningen ved produksjon av utstyr. IVDR-forordningen er omfattende og dersom avdelingen måtte forholdt seg til alle reglene i forordningen, som for eksempel CE-merking, kunne det blitt uoverkommelig for avdelingen å gjennomføre familievariant-tester. Resultatene viser at selv om «in house»-unntaket unntar avdelingen fra store deler av forordningen, er det fortsatt flere krav som må etterleves og dokumenteres.

IVDR-forordningens formål er å øke pasientsikkerheten når in vitro medisinsk utstyr benyttes. Ved den nye IVDR-forordningen, blir IVD-utstyr strengere regulert enn ved tidligere direktiv. Tidligere klassifisering av utstyr under EU-direktiv 98/79/EØF klassifiserte ikke utstyret etter risiko. Uten en slik klassifisering har produsenter mulighet til å markedsføre utstyr som kan utgjøre en risiko for negative konsekvenser for pasienter, uten involvering fra kontrollorgan. En fordel med IVDR-forordningen er den nye klassifiseringen basert på grad av risiko. Produsenter av CE-IVD-merket

utstyr i høy risikoklasse må etter mai 2022 få vurdering av kontrollorgan før utstyret blir tilgjengelig på markedet. Dette kan øke kvaliteten av utstyret som er tilgjengelig på markedet, som utstyr og reagenser benyttet i medisinske laboratorier (16). Det nye regelverket medfører en økt andel CE-IVD-merket utstyr på markedet som helseinstitusjonene må forholde seg til. For AMG kan det medføre en tvungen overgang fra egentilvirket IVD-utstyr til bruk av tilsvarende CE-IVD-merket utstyr.

The European Society of Human Genetics (ESHG) har uttalt bekymring for at den nye EU-forordningen vil begrense helseinstitusjoners mulighet for å benytte egentilvirket medisinsk utstyr. En av argumentene ESHG fremmer er at IVDR-forordningen kan føre til at helseinstitusjoner mister fleksibiliteten til å raskt utvikle mer persontilpasset medisinsk utstyr (17). IVDR-forordningen artikkel 5 punkt 5, bokstav d) krever som tidligere nevnt at helseinstitusjonen benytter CE-IVD-merket utstyr dersom det eksisterer på markedet. For sjeldne genetiske sykdommer eksisterer det per mai 2021 lite CE-IVD-merket utstyr. Den nye forordningen kan medføre at produsenter av for eksempel NGS-paneler som tidligere kun er brukt til forskning, vil få CE-merket utstyret sitt (16). Det kan medføre en tvungen overgang til bruk av CE-IVD-merket utstyr og overgangen kan bli kostbar for avdelinger som AMG.

Ifølge prosjektdeltakere i HSØ-prosjektet, Linda Strand og Cathrine Høgseth Nordhus, (personlig kommunikasjon, 14. april 2021) vil IVDR-forordningens økte mengde dokumentasjonskrav ved produksjon av egentilvirket IVD-utstyr føre til økt arbeidsmengde for laboratorier i hele EU/EØS, inkludert MGGL. Egenerklæring og markedsundersøkelse er identifisert som nye dokumentasjonskrav i denne bacheloroppgaven. Hvis det ikke etableres helhetlige rutiner for å utforme dette kan det bli en omfattende og tidkrevende prosess som kan gå ut over andre arbeidsoppgaver ved avdelingen som rutinediagnostikken på laboratoriet.

5. Konklusjon

Hensikten med oppgaven var å gjennomgå kravene i artikkel 5 punkt 5, «in house»-unntaket, i EU-forordning om medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk (IVDR). Dokumentasjons- og valideringsrutiner for familievariant-tester, ved Avdeling for medisinsk genetikkk ved St. Olavs hospital, ble vurdert opp mot disse kravene i IVDR-forordningen. Oppgaven presenterer forslag til tiltak for å etterleve kravene i den nye IVDR-forordningen, som trer i kraft mai 2022.

Egentilvirket IVD-utstyr er unntatt store deler av den nye forordningen, men må etterleve kravene i artikkel 5 punkt 5 og vedlegg I, *Generelle krav til sikkerhet og ytelse*. Resultatene viser at flere av kravene etterlevs i eksisterende dokumentasjons- og valideringsrutiner for familievariant-tester ved Avdeling for medisinsk genetikkk. Avdelingen må utarbeide to nye dokumentasjonsrutiner, egenerklæring og markedsundersøkelse, for å møte kravene i artikkel 5 punkt 5 (12). Egenerklæringen må utarbeides for å dokumentere at generelle krav til sikkerhet og ytelse etterlevs ved produksjon og bruk av egentilvirket IVD-utstyr. Egenerklæringen skal henviser til avdelingens dokumenter, som samlet inneholder dokumentasjon på etterlevelse av kravene. Markedsundersøkelsen skal dokumentere mangel på tilsvarende CE-IVD-merket utstyr på markedet. Det foreslås også at AMG kan dokumentere kravene i prosedyrer for metodebeskrivelse, fremstillingsprosedyre og valideringsrapport og dokumentene må derfor oppdateres og revideres i henhold til generelle krav for sikkerhet og ytelse i IVDR.

Resultatene avdekker også usikkerheter i forbindelse med tolkning av «in house»-unntaket i IVDR-forordningen og mangel på offisielle retningslinjer for tolkningen av denne. Statens legemiddelverk, som er fag- og tilsynsmyndighet i Norge, er pålagt å vurdere behov for retningslinjer for tolkning av «in house»-unntaket i Norge (2). Avdelingen for medisinsk genetikkk ved St. Olavs hospital må holde seg oppdatert for eventuelle publikasjoner om tolkning av lovverket.

6. Referanser

1. Europalov. Om EU-rettsaktene [Internett]. 2021 [sitert 16. april 2021]. Tilgjengelig på: <https://www.europalov.no/laer-mer/eu-rettsaktene>
2. Prop. 46 LS (2019-2020). Lov om medisinsk utstyr og samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 288/2019 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 745/2017 om medisinsk utstyr og EØS-komiteens beslutning nr. 301/2019 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 746/2017 om in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr [Internett]. Helse- og omsorgsdepartementet; 2020 feb [sitert 29. mars 2021]. Tilgjengelig på: <https://www.regjeringen.no/contentassets/4d1cf2b5de45486c9f6b517143439391/no/docx/prp201920200046000dddocx.docx>
3. Avdeling for medisinsk genetikk [Internett]. St. Olavs hospital. 2020 [sitert 26. mars 2021]. Tilgjengelig på: <https://stolav.no/fag-og-forskning/lab/avdeling-for-medisinsk-genetikk>
4. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, mfl. Essential cell biology. 3rd ed. New York: Garland Science; 2010. XX, 731, 111.
5. MedlinePlus Genetics. What is a gene variant and how do variants occur? [Internett]. 2021 [sitert 16. mai 2021]. Tilgjengelig på: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/mutationsanddisorders/genemutation/>
6. Bioteknologiloven - biotl. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven) - Kapittel 5. Genetiske undersøkelser av fødte m.m. [Internett]. LOV-2003-12-05-100. Lovdata; 2003 [sitert 31. mars 2021]. Tilgjengelig på: https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100/KAPITTEL_7#%C2%A75-5
7. Wong L-JC. Overview of the Clinical Utility of Next Generation Sequencing in Molecular Diagnoses of Human Genetic Disorders. I: Next Generation Sequencing Based Clinical Molecular Diagnosis of Human Genetic Disorders [Internett]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [sitert 7. april 2021]. s. 1–11. Tilgjengelig på: https://doi.org/10.1007/978-3-319-56418-0_1
8. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, mfl. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. mai 2015;17(5):405–23.
9. Helse- og omsorgsdepartementet. Høring om gjennomføring av forordning 2017/745 om medisinsk utstyr og forordning 2017/746 om in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr [Internett]. aug 23,

2019. Tilgjengelig på:

<https://www.regjeringen.no/contentassets/57bf073a72b34178961215147f225553/horingsnotat---endelig-280519.pdf>

10. EU-kommisjonen. Revision of directive 98/79/EC of the european parliament and of the council of 27 october 1998 on in vitro diagnostic medical devices [Internett]. Brussel: European commission, Health and Food Safety directorate-general; jun 29, 2010. Tilgjengelig på:

<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/1189/attachments/1/translations/en/renditions/pdf>

11. Oversettelse - forordning om medisinsk utstyr (EU) 2017/745. Europaparlamentets- og rådsforordning (EU) 2017/745 av 5. april 2017 om medisinsk utstyr, om endring av direktiv 2001/83/EF, forordning (EF) nr. 178/2002 og forordning (EF) nr. 1223/2009 samt om oppheving av rådsdirektiv 90/385/EØF og 93/42/EØF [Internett]. Helse- og omsorgsdepartementet; 2019 [sitert 3. april 2021]. Tilgjengelig på:

<https://www.regjeringen.no/contentassets/57bf073a72b34178961215147f225553/oversettelse---forordning-om-medisinsk-utstyr-2017-745.pdf>

12. Oversettelse - forordning om in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr (EU) 2017/746. Europaparlamentets- og rådsforordning (EU) 2017/746 av 5. april 2017 om medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk og om oppheving av direktiv 98/79/EF og kommisjonsbeslutning 2010/227/EU [Internett]. Helse- og omsorgsdepartementet; 2019 [sitert 3. april 2021]. Tilgjengelig på:

<https://www.regjeringen.no/contentassets/57bf073a72b34178961215147f225553/oversettelse---forordning-om-in-vitro-diagnostisk-medisinsk-utstyr-2017-746.pdf>

13. Bowen G. Document Analysis as a Qualitative Research Method. Qual Res J. 6. oktober 2017;9(2):27–40.

14. International Organization for Standardization. ISO - Developing standards [Internett]. ISO. 2021 [sitert 18. mai 2021]. Tilgjengelig på: <https://www.iso.org/developing-standards.html>

15. Forskrift om håndtering av medisinsk utstyr. Forskrift om håndtering av medisinsk utstyr [Internett]. FOR-2013-11-29-1373. Lovdata; 2013 [sitert 29. mars 2021]. Tilgjengelig på:

<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2013-11-29-1373>

16. Heinzelmann E. The New, Stringent MDR and IVDR Regulations: Viewing this Change as an Opportunity. Chim Int J Chem. 27. juni 2018;72(6):430–1.

17. Houge G. European Society of Human Genetics: Policy Statements [Internett]. The European Society of Human Genetics: ESHG Home. 2020 [sitert 26. mars 2021]. Tilgjengelig på:

<https://www.eshg.org/index.php?id=477#c5607>

7. Vedlegg

I denne bacheloroppgaven er det benyttet flere upubliserte dokumenter fra HSØ-prosjektet og fra St. Olavs hospital sitt kvalitetsstyringssystem EQS. Upubliserte dokumenter som i kapittel 2, tabell 2 omtales som hoveddokumenter er vedlagt da de inneholder informasjon benyttet for å utforme resultater.

HSØ-prosjektets generelle veileder til «in house»-unntaket, *Veileder til regelverk for egenfremstilte analyser til in vitro diagnostikk*, er lagt ved i sin helhet da denne er sentral for utarbeidelse av resultat og diskusjon i denne oppgaven. Den generelle veilederen henviser til fire ulike dokumentasjonsmaler med tilhørende dokumentasjonsveiledere. På grunn av omfanget av dokumentmengden som ble benyttet som grunnlag for resultatbehandling, er det valgt å kun legge ved utdrag fra to av disse dokumentasjonsveilederene. Utdrag fra dokumentasjons-veiledere for egenerklæring og markedsundersøkelse er vedlagt da dette er to nye dokumentasjonskrav gitt i IVDR-forordningen. Dokumentasjon utformet av HSØ-prosjektet er vedlagt med tillatelse fra prosjektdeltakere, Linda Strand og Cathrine Høgseth Nordhus

Upubliserte hoveddokumenter fra EQS benyttet for å gjennomgå dokumentasjons- og valideringsrutiner for familievariant-tester er vedlagt. Dokumentene inneholder informasjon benyttet for å presentere oppdaterte dokumentasjonsforslag. Ikke alle EQS-hoveddokumenter er vedlagt i sin helhet, og relevante utdrag blir valgt ut på bakgrunn av resultatbehandling.

I tillegg til dokumenter fra HSØ-prosjektet og fra St.Olav hospital sitt kvalitetsstyringssystem EQS er Intervjuguiden fra samtalen med Cathrine Høgseth Nordhus og Linda Strand, 14. april 2021 er lagt vedlagt.

Liste over vedlegg i den rekkefølge de fremgår i rapporten:

- 7.1 Vedlegg 1 – Utdrag fra «Kvalitetshåndbok - Avdeling for medisinsk genetikk – AMG», ID35577 - EOS
..... **Feil! Bokmerke er ikke definert.**
- 7.2 Vedlegg 2 – «Valg, validering og innføring av nye analyser, metoder eller utstyr – AMG», ID 42240 - EOS..... **Feil! Bokmerke er ikke definert.**
- 7.3 Vedlegg 3 – «Veileder til regelverk for egenfremstilte analyser til in vitro diagnostikk» **Feil! Bokmerke er ikke definert.**
- 7.4 Vedlegg 4 – Semistrukturert intervjuguide med HSØ-prosjektdeltakere ... **Feil! Bokmerke er ikke definert.**
- 7.5 Vedlegg 5 – Utdrag fra «Veileder for egenerklæring for egentilvirket IVD-utstyr brukt ved helseinstitusjon»..... **Feil! Bokmerke er ikke definert.**
- 7.6 Vedlegg 6 – «Metode; Sangersekvensering, AMG», ID 27572 - EOS..... **Feil! Bokmerke er ikke definert.**
- 7.7 Vedlegg 7 – «Primere; mottak og fortynning, MedGen Lab», ID 32567 - EOS..... **Feil! Bokmerke er ikke definert.**
- 7.8 Vedlegg 8 – Utdrag fra «Veileder for markedsundersøkelse for egentilvirket IVD-utstyr brukt ved helsesituasjoner»..... **Feil! Bokmerke er ikke definert.**

7.1 Vedlegg 1 – Utdrag fra «Kvalitetshåndbok - Avdeling for medisinsk genetikk – AMG», ID35577 - EQS

Dokument «Kvalitetshåndbok - Avdeling for medisinsk genetikk - AMG», ID 35577 - EQS

Kvalitetshåndbok - Avdeling for medisinsk genetikk - AMG

Forfatter: Gudrun Hovstein Erikstad, Margit Dagsdatter Haugsnes
Godkjent av: Margit Dagsdatter Haugsnes

Gyldig fra: 19.07.2019
Revisjonsfrist: 18.07.2021

Revisjon: 1.4
ID: 35577

Hensikt og omfang

Kvalitetshåndboken har som hensikt å presentere styringssystemet til Avdeling for medisinsk genetikk (AMG), Laboratoriemedisinsk klinikk (LMK), St. Olavs hospital HF. Kvalitetshåndboken omfatter kravene i NS-EN ISO/IEC 15189:2012, heretter kalt ISO 15189 og er organisert med tilnærmet samme inndeling og overskrifter som denne standarden. Seksjon Medisinsk Genetisk Poliklinikk utfører sitt arbeid i henhold til standarden NS-EN ISO 9001:2015, heretter kalt ISO 9001.

AMG følger også krav i dokument [HMS og kvalitetsledelsessystemet ved St. Olavs hospital HF](#).

Normative referanser

Laboratorier som tilfredsstillter kravene i ISO 15189 tilfredsstillter også kravene i ISO 9001, da denne standarden samsvarer med og utgjør en del av bestemmelsene i ISO 15189. Dette gjelder ikke «den andre veien» siden ISO 15189 inneholder mange krav til teknisk kompetanse som ikke er dekket i ISO 9001.

...

1.2. Kvalitetsstyringssystem

AMG benytter det elektronisk baserte dokumentstyringssystemet Extend Quality System (EQS). Systemet er etablert ved hele St. Olavs Hospital. «Enhetens dokumenter» i EQS er en innholdsfortegnelse over avdelingens EQS dokumenter/prosedyrer. Kvalitetshåndboken og «Enhetens dokumenter» gir sammen en fullstendig oversikt over avdelingens styringssystem.

Kvalitetssystemet bygger på to nivå:

Globale (nivå 1) dokumenter som gjelder for hele sykehuset

Lokale (nivå 2) dokumenter som gjelder klinikk (LMK) og avdelingen.

Dokumentene finnes ved å bruke søkeverktøyet i EQS eller ved å slå opp i relevant kategori.

Ønskes en samlet oversikt over avdelingens dokumenter kan man i EQS velge «Arbeidsdel» og under hovedmeny velge «Enhetens dokumenter». Gyldige dokumenter finnes under fanen «Godkjente dokumenter».

...

1.9. Behandling og kartlegging av avvik, klager og forbedringsforslag

Håndtering av avviksmeldinger og klager fra rekvirent er beskrevet i dokument

[Avvik, fravik, forbedringsforslag og klager, AMG](#). Klager og avviksmeldinger er svært viktig i avdelingens arbeid med forbedring av kvalitetssystemet.

1.10. Korrigerende eller forebyggende tiltak

Avdelingen treffer korrigerende tiltak for å eliminere årsaker til avvik eller potensielle avvik. Korrigerende eller forebyggende tiltak skal være tilpasset virkningene av avvikene som blir avdekket. Prosedyrer for gjennomgang av avvik, laboratoriedata og informasjon for å bestemme hvor det finnes potensielle avvik, kartlegging av hovedårsaker til avvik eller potensielle avvik, evaluering av behovet for tiltak for å sikre at avvik ikke gjentas eller oppstår, bestemmelse og iverksettelse av nødvendige tiltak, registrering av resultatene i de tiltakene som er iverksatt, gjennomgang av virkningen av de gjennomførte tiltakene, er beskrevet i dokumentene:

 [Avvik, fravik, forbedringsforslag og klager, AMG](#)

 [Intern kvalitetsrevisjon \(Intern revisjon\). LMK](#)



 [Metode for risikovurdering](#)

 [Endringskontroll AMB, AMM, AIT, AP, LMK-stab](#)

 [Ledelsens gjennomgang av HMS- og kvalitetssystemet, AP og AMG](#)

1.11. Kontinuerlig forbedring

Avdelingens ledelse skal sikre at avdelingen deltar i kontinuerlig forbedringsarbeid som omfatter relevante områder og resultater av pasientbehandlingen. Dersom det blir avdekket muligheter til forbedring, skal avdelingens ledelse behandle dem uansett hvor de opptrer. Avdelingens faktiske prestasjon i evalueringsaktiviteter, korrigerende og forebyggende tiltak sammenlignes med intensjonene i kvalitetspolitikk og kvalitetsmål. Dette ivaretas gjennom:

- En god meldekultur og regelmessig gjennomgang av avviksrapport, samt en åpen kultur for forbedringsforslag:  [Avvik, fravik, forbedringsforslag og klager, AMG](#)
- Ledelsens gjennomgang av HMS- og kvalitetssystemet og oppfølging av årlig handlingsplan  [Ledelsens gjennomgang av HMS- og kvalitetssystemet, AP og AMG](#)
- Forbedringsaktivitetene rettes mot områder med høyest prioritet basert på risikovurderinger. Tiltaksplaner for forbedringer blir utarbeidet, dokumentert og iverksatt som Handlingsplan etter Ledelsens gjennomgang av HMS- og kvalitetssystemet. Virkningen av tiltakene vurderes gjennom Ledelsens gjennomgang eller revisjoner på aktuelle områder.

...

1.13. Evaluering og revisjoner

1.13.1. Regelmessig gjennomgang av rekvisisjoner, prosedyrenes egnethet og krav til prøver


I ledelsens gjennomgang gjennomgås rekvisisjonene, prosedyrene og kravene til prøver og undersøkelser for å vurdere om de er klinisk hensiktsmessige, relevante, og sikrer at verken utilstrekkelige eller overflødige prøvemengder tas, og at prøven tas på korrekt måte. Evalueringen dokumenteres i rapporten fra ledelsens gjennomgang.

1.13.2. Vurdering av tilbakemelding fra brukerne

Avdelingen søker informasjon fra brukerne om hvorvidt tjenestene oppfyller brukernes behov og krav. Metodene som brukes for å innhente informasjonen skal ivareta konfidensialitet for andre brukere. Informasjonen kan komme ved at brukerne kontakter avdelingen, eller omvendt. Kanaler for kommunikasjon, se kapittel 2.7.1.

1.13.3. Forslag fra personalet

De ansatte er viktige bidragsytere til forslag om forbedring av alle aspekter ved avdelingens tjenester. Forslagene kommer for eksempel fram under møter.

Forslag til forbedring og tiltak truffet av ledelsen dokumenteres og registreres i EQS. Se  [Avvik, fravik, forbedringsforslag og klager, AMG](#).

1.13.4. Intern revisjon

AMG samarbeider med Avdeling for patologi (AP) om interne revisjoner. Kvalitetskoordinator utarbeider en femårsplan for interne revisjoner for å sikre at alle elementer av kvalitetssystemet blir revidert: [Interne revisjoner - langtidsplan - AMG](#)

Det utarbeides også en mer detaljert årlig plan: [Interne revisjoner - Årsplan - AMG](#)

Planene godkjennes av avdelingsledelsen og arkiveres/oppdateres i EQS.


Gjennomgang av avvik kan i tillegg initiere revisjon.

Gjennomføring av interne revisjoner er beskrevet i dokument [Intern kvalitetsrevisjon \(Intern revisjon\). LMK](#)

Interne revisorer gjennomfører opplæringsprogram (dokumenteres i Kompetanseportalen) og en oversikt over godkjente interne revisorer finnes på avdelingens Virksomhetsportal.

1.13.5. Risikostyring

Følgende skal risikovurderes:

- Prosesser som påvirker avdelingens tjenester
- Områder med høy forekomst av uønskede hendelser / klager
- Endringer i avdelingens aktivitet som kan berøre kvaliteten på avdelingens tjenester eller HMS
- Bruk av kjemikalier (risikovurderes i ECOonline)
- Påvirkning av ytre miljø 

Ledelsen treffer tiltak ut fra grad av risiko som avdekkes. Se dokument [Metode for risikovurdering](#) og [Risikovurdering, mal - AP og AMG](#).

1.13.6. Kvalitetsindikatorer

Avdelingen bruker kvalitetsindikatorer som verktøy for å overvåke og evaluere kvaliteten på sine tjenester, og for å vurdere disse opp mot avdelingens kvalitetsmål.

Avdelingens kvalitetsindikatorer er inkludert i avdelingens strategi- og handlingsplaner.

Planlegging, evaluering og eventuell endring av kvalitetsindikatorer skjer i avdelingens HMS- og kvalitetsgruppe og ledelsens gjennomgang.

Svartid skal alltid være en kvalitetsindikator for laboratoriene. Ledelsen skal i samråd med brukerne fastsette svartider som gjenspeiler kliniske behov for alle tjenester. Avdelingen skal regelmessig evaluere om de fastlagte svartidene oppfylles eller ikke.

Ventetid og fristbrudd skal alltid være en kvalitetsindikator for Medisinsk genetisk poliklinikk.

1.13.7. Gjennomgang fra eksterne organisasjoner

Når gjennomgang fra eksterne organisasjoner resulterer i avvik eller mulige avvik, skal avdelingens ledelse treffe passende, umiddelbare tiltak og der det er hensiktsmessig, korrigerende eller forebyggende tiltak for å sikre kontinuerlig samsvar med krav i lover, forskrifter, ISO 15189 eller ISO 9001.

Registreringer av gjennomganger og korrigerende og forebyggende tiltak som er truffet, arkiveres i ESA.

...

2.24. Laboratoriets informasjonsstyring

2.24.1. Generelt


Avdelingens viktigste IKT-systemer for de tjenester som ytes er:

| | |
|----------|---|
| Sympathy | Laboratoriesystem for patologi og medisinsk genetikk |
| Shire | System for medisinsk genetikk (Veiledningsmodul) |
| Doculive | Pasientjournalssystem medisinsk genetisk poliklinikk. |
| PAS | Pasientadministrasjonssystem |
| Cyrillic | System for tegning av slektstre, medisinsk genetisk poliklinikk |

Andre IKT-systemer som er felles for hele St. Olavs Hospital og viktig for daglig drift:

| | |
|---|---|
| EQS | Kvalitetsstyringssystemet |
| Ecoonline | Elektronisk stoffkartotek |
| ESA (ESA) | Elektronisk saksbehandlings- og arkivsystem |
| Personal- og Ressurs System (PRS) | Personaladministrasjonssystem |
| SAP | System for innkjøp og forsyning |
| Standard Office-programmer (Word, Excel, Outlook m.m) | |
| HEMIT Kundeportal | |

Tabellen er ikke uttømmende

Konfidensialitet til pasientinformasjon ivaretas ved signering av taushetserklæring og autorisert pålogging til fagsystemene. Tilgang til systemene og tildeling av autorisasjon, se dokument 

[Tilgang til IT-systemer utenfor IAM, LMK, !\[\]\(2b376d1a92330ab09dad2665d2f89bf5_img.jpg\) SymPathy - Administrativt - Brukeradministrasjon og !\[\]\(fcaee6d397c07452e54229b176f1295d_img.jpg\) Informasjonssikkerhet - tilgang til IT-systemer for eksterne.](#)

...

7.2 Vedlegg 2 – «Valg, validering og innføring av nye analyser, metoder eller utstyr – AMG», ID 42240 - EQS

Dokument «Valg, validering og innføring av nye analyser, metoder eller utstyr - AMG», ID 42240 - EQS

Valg, validering og innføring av nye analyser, metoder eller utstyr - AMG

Forfatter: Margit Dagsdatter Haugsnes
Godkjent av: Margit Dagsdatter Haugsnes

Gyldig fra: 09.06.2020
Revisjonsfrist: 09.06.2022

Revisjon: 1.0
ID: 42240

Hensikt og omfang

Prosedyren beskriver fremgangsmåte for validering av alle nye analyser, metoder og utstyr ved Avdeling for medisinsk genetik (AMG) og skal sikre at alle nye analyser, utstyr, prosedyrer, datasystemer eller andre produkter og prosesser blir vurdert, validert og innført på en hensiktsmessig måte.

Ansvar

Avdelingssjef har det overordnede ansvaret for alle analyser, metoder og utstyr som benyttes er vurdert på en hensiktsmessig måte. I praksis er det seksjonsleder og kvalitetskoordinator som har ansvaret for at rutiner for vurdering og validering finnes og følges.

Arbeidsbeskrivelse

Les [Utfyllende informasjon om de ulike trinnene i valideringsprosessen](#) for supplerende informasjon og tips.

Valideringer av eksempelvis MLPA-kit og primere kan følge en enklere flyt. For utfyllende informasjon om disse rutinene, se mal for aktuell valideringsrapport (finnes som vedlegg). Ved usikkerhet om valideringens omfang konferer med kvalitetskoordinator og/eller seksjonsleder.

| Utføres av | Oppgave |
|--|---|
| Molekylærgenetiker, genetiker, FoU-utvalg, utvalg/møte som konkluderer med at noe nytt/ending ønskes innført | <ul style="list-style-type: none">Formulere årsak/innstilling til endring/innføring av ny metode, ny analyse, nytt instrument e.l.Utnevne en dokumentansvarlig for plan i EQS/valideringskoordinatorSkrive referat fra utvalg/møte som legges ved/refereres til fra valideringsplan i EQSBeslutte om plan skal sendes til innstilling hos FoU-utvalg eller direkte til godkjenning hos seksjonsleder, og følge opp at dette blir gjortDelta i høringsrunder for valideringsplan i EQS |
| Dokumentansvarlig for valideringsplan i EQS (valideringskoordinator) | <ul style="list-style-type: none">Føre inn valideringsplan i EQS (se vedlegg, velg hensiktsmessig mal)Innhente nødvendige opplysninger og administrere dokumentet i EQS |
| FoU-utvalg | Ved behov; vurdere og lage faglig innstilling på valideringsplan |
| Seksjonsleder | <ul style="list-style-type: none">Vurdere ressursbruk/økonomi opp mot faglig innstillingGodkjenne/avslå iverksettelse av valideringDelta i høringsrunder i EQS |
| Ledergruppe/avdelingssjef | Ved behov; bistå seksjonsleder i avgjørelse |

| | |
|---|--|
| Dokumentansvarlig for plan i EQS (valideringskoordinator) | <ul style="list-style-type: none"> • Gi SAP-bestiller informasjon om reagenser/utstyr som skal bestilles med referanse til aktuell valideringsplan |
| Seksjonsleder | <ul style="list-style-type: none"> • Sjekke oppført referanse og deretter godkjenne bestilling i SAP (eller etterspørre behandling av valideringsplan, dersom denne ikke er godkjent) |
| Dokumentansvarlig for plan i EQS (valideringskoordinator) | <ul style="list-style-type: none"> • Sørge for at validering iverksettes når reagenser/utstyr ankommer (ressursbruk/prioritering avklares med fagansvarlige/seksjonsleder) • Fyller ut og sender valideringsrapport på høringsrunder/til godkjenning i EQS • Koordinerer oppdateringer/endringer i LIMS/EQS-prosedyrer o.l. • Sørger for at aktuelle personer blir informert om endringen (der det er nødvendig i tillegg til oppdatering/ending i LIMS/EQS) |
| Person(er) involvert i valideringen | Dersom aktuelt; avholde internundervisning om det som er validert/verifisert |


Grunnlagsinformasjon

Lov om offentlige anskaffelser

Forskrift om offentlige anskaffelser

ISO 15189:2012 (5.5.1 Valg, verifisering og validering av analyseprosedyrer, 5.5.3 Dokumentasjon av analyseprosedyrer)

 [Validering LMK \(Validering\)](#)

 Ikke gyldig dokument, ID-4348 (Innkjøp av medisinsk teknisk utstyr)

Validering vs. verifisering

Både validering og verifisering er utprøving som skal dokumenteres.

Omfanget av utprøvingen vil være forskjellig.

For enkelhets skyld kalles heretter begge deler *validering*. Dokumentet som beskriver valideringsplanen kalles en *valideringsplan* frem til validering er gjennomført og deretter kalles dokumentet en *valideringsrapport*, ordet *valideringsdokumentasjon* kan også benyttes.

Analyser, metoder eller utstyr som har vært i bruk lenge

I analyseprosedyren/prosedyre for bruk og vedlikehold av utstyr skal det under kapittel «Grunnlagsinformasjon» være et underkapittel som heter «Validering/verifisering».

Eksempler på formulering:

«Metoden er beskrevet i *litteratur (bør også stå under kapittel «Referanser»)*, og er tatt i bruk (evt.) med modifikasjoner. *(Beskriv gjerne også når metoden ble tatt i bruk, hvis vi klarer å anslå det.)*»

«Metoden har vist sin gyldighet gjennom lang tids bruk. *(Beskriv gjerne også når metoden ble tatt i bruk, hvis vi klarer å anslå det.)*»

«Metoden verifiseres jevnlig ved bruk av internkontroll. *(Beskriv hvordan) (Evt. også ved deltakelse i SLP.)*»

Ved endringer i metoden skal det utarbeides valideringsdokumentasjon (oppdatere valideringsrapport).

Utfyllende informasjon om de ulike trinnene i valideringsprosessen

Forhåndsvurdering av analyse, metode eller utstyr

Før analyse, metode eller utstyr velges, vurderes følgende der det er relevant:

- Finnes det dokumentasjon/ litteratur? Referanse fra andre laboratorier?
- Oppfyller det et definert behov (medisinsk faglig vurdering)?
- Vil det fungere i laboratoriet (teknisk faglig vurdering)?
- Innebærer det helsemessige negative konsekvenser for pasient eller personell (HMS)?
- Er det økonomisk forsvarlig i bruk (vurderes av leder)?
- Leveres det med tilstrekkelig dokumentasjon fra produsent?
- Foreligger det objektive data som kan inngå i valideringen?

Planlegging

God planlegging er viktig. Valideringen skal:

- Være så omfattende som nødvendig
- Ved framlegging av objektive bevis bekrefte at de spesielle kravene for den tiltenkte bruken av analyse, metode eller utstyr har blitt oppfylt

Start med å formulere kravene til analysen, metoden eller utstyret.

Kravspesifikasjoner bør, der det er aktuelt, omfatte vurdering av:

- Hva måles, vurderes eller fremstilles med analyseprosedyren?
- Deteksjonsgrense og måleområde
- Sensitivitet og spesifisitet
- Repeterbarhet og reproduserbarhet
- Presisjon
- Nøyaktighet
- Interferens
- Robusthet
- Sporbarhet
- Preanalytiske forhold
- Materialets homogenitet
- Testmetoden
- Utstyr
- Menneskelige faktorer
- Miljøforhold
- Referanse- og kontrollmateriale

Økonomiske aspekt ved analyse/metode/utstyr kan også kartlegges i valideringsprosessen:

- Kostnader ved reagenser og utstyr
- Tidsbruk for personell
- Kartlegging av kostnader pr år, altså kostnad pr analyse x forventet antall analyser pr år

Tenk allerede under valideringsplanleggingen på hva som må være med i EQS-prosedyren til analysen.

Når det er relevant, skal prosedyren omfatte følgende:

- Formålet med analysen/metoden/utstyret
- Prinsipp og metode
- Analysekarakteristika
- Prøvemateriale

- Prøvebeholder og tilsetninger
- Nødvendig utstyr og reagenser
- Kontroll av miljø og sikkerhet
- Kalibreringsprosedyrer (metrologisk sporbarhet)
- Prosedyretrinn
- Prosedyrer for kvalitetskontroll
- Interferenser og kryssreaksjoner
- Prosedyrens prinsipp for resultatberegning inkludert måleusikkerhet, der det er relevant
- Biologiske referanseintervaller eller kliniske beslutningsgrenser
- Rapporterbart intervall for analyseresultater
- Instruksjoner for å bestemme kvantitative resultater når et resultat ikke er innenfor måleområder
- Varslingsgrense/kritiske grenseverdier, når dette er aktuelt
- Laboratoriets kliniske tolkning
- Potensielle kilder til variasjoner
- Referanser

Valideringsplan/rapport

- Valideringsplanen legges inn i EQS med tittel «Validering – beskrivelse av det man validerer».
- Dokumentkategori: Kategoristruktur > Pasientbehandling > Laboratorietjenester > Dokumentasjon (> Eventuell underkategori)
- Sendes på høring til seksjonsleder, kvalitetskoordinator og andre involverte/aktuelle personer. Høringsuttalelsene dokumenterer godkjenning. (Evt. annen godkjenning, for eksempel gjennom signatur på skjema som vedlegg til dokumentet)
- Valideringsdokumentasjon kan inneholde informasjon om leverandører og økonomi som ikke skal være tilgjengelig for andre. EQS-dokumentene skal være tilgjengelige kun for «egen enhet», og skal ikke kunne eksporteres fra EQS.
- Valideringsplanen sendes til godkjenning av kvalitetskoordinator.

Valideringsprosess

- Valideringen gjennomføres.
- Skriv ferdig rapporten som en ny revisjon av valideringsplanen i EQS.
- Sendes på høring til seksjonsleder, kvalitetskoordinator og andre involverte/aktuelle personer. Høringsuttalelsene dokumenterer godkjenning. (Evt. annen godkjenning, for eksempel gjennom signatur på skjema som vedlegg til dokumentet)
- Valideringsrapporten sendes til godkjenning i EQS til kvalitetskoordinator.

Dersom resultatet av godkjenningen viser at analysen, metoden eller utstyret ikke godkjennes for bruk, legges også dette i EQS. Beskriv årsak til at analysen, metoden eller utstyret ikke ble godkjent.

Dokumentet godkjennes i EQS, og blir så faset ut.

Revisjon av valideringsrapporter

- På metoder/analyser hvor valideringen er gjort på sparsomt grunnlag (for eksempel på grunn av mangel på tilgjengelig prøvemateriale), bør man gjøre en ny dokumentert vurdering når man har et større grunnlag å vurdere (for eksempel etter 6 – 12 mnd).
- Valideringsrapporter på velprøvde, stabile metoder/analyser kan ha en revisjonsfrist på inntil 5 år.
- Ved endringer i analysen, metoden eller utstyret som krever ny validering, revideres også valideringsrapporten.
- Ved utfasing av analyse, metode eller utstyr utfases også valideringsrapporten. (Dokumentadministrator og Kvalitetskoordinator har mulighet til å finne frem utfasede dokumenter i EQS)

ved behov.)

- Ved periodevis revisjon vurderes det om valideringsrapporten og fremdeles har samsvar med praksis, og er gyldig, om det er behov for endringer, eventuelt ny validering, eller om analysen, metoden eller utstyret og valideringsrapporten skal fases ut.

Analyseprosedyre / Prosedyre for bruk og vedlikehold av utstyr

Nødvendige prosedyrer for analysen, metoden eller utstyr legges inn i EQS før analysen, metoden eller utstyret tas i bruk.

Vis til valideringsrapporten.

Relaterte dokumenter:

 [Valg og anskaffelse av produkt og tjenester, evaluering av leverandører , AP](#)

 [Validering - plan og rapport, forslag. LMK](#)

 [Validering LMK](#)

Relaterte vedlegg:

 [Mal for validering - Generell](#)

 [Mal for validering - MLPA](#)

 [Mal for validering - RNA](#)

 [Mal for validering - Sekvenseringsprimere](#)

7.3 Vedlegg 3 – «Veileder til regelverk for egenfremstilte analyser til *in vitro* diagnostikk»

UNDER ARBEID

dokid_138279_IVDR-in-house-veileder_v0_009.docx

Veileder til regelverk for egenfremstilte analyser til *in vitro* diagnostikk

Utarbeidet: 03/07/2020

Utarbeidet av: Rolf A. Klaasen

Avdeling for Medisinsk biokjemi

Oslo universitetssykehus

Versjon: v0.009

Dok.id: eHB 138279

Status: Under arbeid

Dokumenter er under arbeid. Innhold som kommer i senere versjon er angitt i [rød klammeparentes]

Forord

Sykehuslaboratorier i Norge har en lang tradisjon i utvikling og bruk av egne analyser, både til forskning og diagnostisk virksomhet. De som jobber med selv-utviklede analyser holder et høyt faglig nivå og er motivert til å levere analysesvar av god kvalitet. De leverer ofte sentrale tjenester til sykehus, spesialister, fastleger, rettsvesen og andre. Mye av den diagnostiske laboratorievirksomheten utført i Norge, blant annet terapeutisk monitorering av legemidler hos transplanterte pasienter, monitorering av pasienter under behandling med biologiske legemidler, utredning av medfødte metabolske sykdommer, måling av hormoner og mye annet skjer ved hjelp av slike egenutviklede analyser.

For å øke pasientsikkerheten er fremstilling og bruk av egenutviklede analyser regulert, både i EU og i Norge. Hensikten med denne veilederen er å orientere alle som jobber med egenutviklede analyser om hvilke regulatoriske regler som gjelder og hvordan etterleve disse.

Bakgrunnen for veilederen er at EU i 2017 kom med en ny forordning som omhandler egenutviklede analyser. Et samarbeidsprosjekt mellom Oslo universitetssykehus og Akershus universitetssykehus, med medlemmer fra både offentlig og private laboratorier ble opprettet i 2019. Hensikten er å få en felles forståelse av det fremtidige lovverket, hvordan bli forberedt på de reglene som kommer og fortsette å tilby sine sentrale tjenester.

Kommentar til nåværende versjon

Denne veilederen er fortsatt under arbeid og det tas forbehold om feil kan forekomme. Laboratorier som fremstiller og bruker egentilvirket IVD-utstyr er selv ansvarlig for korrekt etterlevelse av lovverk.

Lovtekst fra EØS-avtalen vedlegg II nr. 12 (forordning (EU) 2017/746) i Lov om medisinsk utstyr (LOV-2020-05-07-37) brukes i seksjon 5: Regler for egentilvirket IVD-utstyr under ny forordning (EU 2017/746, IVDR). Denne teksten har per nåværende versjon av veilederen status som «uoffisiell oversettelse». Endringer i lovteksten kan forekomme.

Innhold

| | |
|--|----|
| 1. Hensikt..... | 4 |
| 2. Ansvar..... | 4 |
| 3. Introduksjon | 4 |
| 4. Nåværende regler..... | 4 |
| 4.1. Begrepet IVD-utstyr..... | 4 |
| 4.2. Krav til IVD-utstyr (CE-IVD merking)..... | 5 |
| 4.3. Egentilvirket IVD-utstyr (in house utstyr/analyser)..... | 6 |
| 4.3.1. Håndteringsforskriften § 13 - Grunnleggende krav til egentilvirket IVD-utstyr | 8 |
| 4.3.2. Håndteringsforskriften § 14 - Dokumentasjon av egentilvirket IVD-utstyr | 10 |
| 4.3.3. Håndteringsforskriften § 15 - Håndtering av egentilvirket IVD-utstyr | 11 |
| 4.4. Oppsummering av nåværende regler for egentilvirket IVD-utstyr | 11 |
| 5. Regler for egentilvirket IVD-utstyr under ny forordning (EU 2017/746, IVDR)..... | 12 |
| 5.1. Definisjonen av IVD-utstyr i IVDR..... | 12 |
| 5.2. Egentilvirket IVD-utstyr i IVDR fortale..... | 12 |
| 5.3. IVDR artikkel 5.5 - In house unntaket..... | 13 |
| 5.3.1. Krav om etterlevelse av Vedlegg 1 | 15 |
| 5.3.2. Bruk i samme organisasjon..... | 15 |
| 5.3.3. Laboratoriet har et egnet kvalitetsstyringssystem..... | 15 |
| 5.3.4. ISO 15189 etterlevelse | 16 |
| 5.3.5. Tilsvarende IVD-utstyr ikke tilgjengelig på markedet..... | 16 |
| 5.3.6. Utlevering av informasjon vedrørende bruk av utstyr til myndighet..... | 17 |
| 5.3.7. Utstedelse av egenerklæring..... | 17 |
| 5.3.8. Ekstra dokumentasjon for IVD-utstyr i høy risikoklasse..... | 18 |
| 5.3.9. Fremstillingen av IVD-utstyr i høy risikoklasse skjer som angitt | 19 |
| 5.3.10. Regelmessig gjennomgang av bruk | 20 |
| 5.3.11. Egentilvirket IVD-utstyr kan ikke skje på industriell skala | 20 |
| 5.4. Implementering av IVDR i lovverk | 20 |
| 5.5. Oppsummering av fremtidige regler for egentilvirket IVD-utstyr..... | 21 |
| 6. Hvordan etterleve krav til IVD-utstyr fremstilt ved sykehus under ny forordning | 22 |
| 6.1. IVD-utstyr fremstilt ved sykehuslaboratorier som må CE-IVD merkes | 22 |
| 6.2. Dokumentasjon nødvendig for egentilvirket IVD-utstyr under IVDR..... | 23 |
| 6.2.1. Egenerklæring..... | 23 |
| 6.2.2. Metodedokument | 24 |
| 6.2.3. Fremstillingsprosedyre | 24 |
| 6.2.4. Valideringsrapport..... | 24 |
| 6.2.5. Markedsundersøkelse | 25 |
| Vedlegg | 26 |
| Referanser | 27 |
| Versjonshistorikk | 28 |

1. Hensikt

Hensikten med denne veilederen er å beskrive aktuelt lovverk for analyser som fremstilles og brukes internt i en helseinstitusjon for *in vitro* diagnostisk virksomhet (in-house analyser) og hvordan slikt lovverk kan etterleves.

Regler og veiledning rundt medisinsk utstyr som ikke kan beskrives som en analyse (for eksempel pacemakere, implantater, statoskoper) vil ikke gjennomgås, da dette i liten grad fremstilles eller brukes i medisinske laboratorier.

2. Ansvar

Denne veilederen må ikke leses som et rettslig bindende dokument, og den er heller ikke garantert og være oppdatert i henhold til lovverk.

Aktører er selv ansvarlig for å tolke og etterleve lovverket, og eventuelt selv oppsøke juridisk rådgivning ved behov.

3. Introduksjon

Analyser som brukes til å stille diagnose eller brukes til oppfølging av pasientbehandling må være av høy kvalitet for å ivareta pasientsikkerheten. For å beskytte sine innbyggere og sikre like konkurransevilkår har EU innført regler for de som produserer analyser. Produsenter må følge disse reglene for å kunne omsette analyser til *in vitro* diagnostisk bruk. Gjennom EØS avtalen har Norge innført de samme reglene. Mange medisinske laboratorier, både i Norge og i EU, utvikler og produserer selv analysene de utfører. Det stilles også krav i lovverket hvordan slike analyser skal produseres, brukes og dokumenteres.

I mai 2017 publiserte EU en ny forordning med nye regler for *in vitro* diagnostisk medisinsk utstyr. Dette regelverket gjelder også for analyser, både de som fremstilles kommersielt og de som utvikles og lages internt på sykehus. I denne veilederen vil både nåværende og fremtidig lovverk for analyser som fremstilles og brukes internt i en helseinstitusjon gjennomgås, samt hvordan dette lovverket kan etterleves.

4. Nåværende regler

4.1. Begrepet IVD-utstyr

Lovverk på nasjonalt/EU-nivå bruker termen utstyr/*device* om det som ofte kalles en analyse/metode. I de fleste tilfeller vil utstyret bestå av et kit med kalibratorer, kontroller, reagenser og teknologispesifikke produkter HPLC-kolonner (for HPLC-MS metoder) eller mikrotiterplater (for immunoassays o.l.). I forskrift er IVD-utstyr beskrevet slik:

[...] *et reagens, et reagensprodukt, en kalibrator, et kontrollmateriale, testsett (kit), instrument, apparat, utstyr eller system, brukt alene eller i kombinasjon, som av produsenten er beregnet på å brukes in vitro i forbindelse med undersøkelse av prøver fra menneskekroppen, herunder blod- og vevsdonasjoner, utelukkende eller hovedsakelig for det formål å skaffe opplysninger:*

- om en fysiologisk eller patologisk tilstand, eller
- om en medfødt anomali, eller
- som gjør det mulig å fastslå sikkerhet og kompatibilitet med potensielle mottakere, eller
- som gjør det mulig å overvåke terapeutiske tiltak.

[...]

(Forskrift om medisinsk utstyr, FOR-2005-12-15-1690 § 1-5 bokstav b)

Analysen som fremstilles hos medisinske laboratorier vil ofte være i form av et kit med kalibratorene, kontrollene, diverse reagenser og produkter som separasjonskolonner for HPLC eller mikrotiterplater for immunoassays. Hvis et slikt kit er ment til å brukes til noen av punktene over vil derfor regnes som IVD-utstyr. Det er viktig å merke seg at utstyr kun er IVD-utstyr hvis det "av produsenten er beregnet" til *in vitro* diagnostisk bruk. Det betyr at det er tiltenkt bruk, og ikke iboende egenskaper, til et utstyr/en analyse som bestemmer om det er IVD-utstyr eller ikke. Hvis en analyse kun skal brukes til forskning (hvor analysesvaret ikke vil være avgjørende for pasientens diagnose eller behandling) er dette ikke IVD-utstyr.

Eksempel: En analyse bestående av kalibratorene, kontrollene og reagenser til måling av et legemiddel i humant serum og som er ment til å undersøke legemiddelets kinetiske egenskaper (halveringstid og lignende) i forbindelse med forskning på legemiddelet vil ikke være IVD-utstyr. Samme analyse, men som av produsenten (enten kommersiell produsent eller helseinstitusjon) er ment til monitorering av pasientens legemiddelkonsentrasjon som en del av behandling/oppfølging, vil være IVD-utstyr.

[Avklares i senere versjon: bruk av analyser i rettsmedisin; vil dette være medisinsk utstyr]

4.2. Krav til IVD-utstyr (CE-IVD merking)

Hovedregelen er at IVD-utstyr må etterleve alle krav som stilles til IVD-utstyr. For at produsenter av IVD-utstyr skal ha et harmonisert lovverk å forholde seg til, sikre like konkurransevilkår og ivareta pasientsikkerheten, har EU utarbeidet felles regler for IVD-utstyr som alle land i EU og EØS må ta inn i sitt regelverk. EU utformet fellesregler i form av et direktiv i 1998 (EU Direktiv 98/79/EC). Norge implementerte direktivet i sitt lovverk ved ny Forskrift om medisinsk utstyr (FOR-2005-12-15-1690).

For at IVD-utstyr skal kunne omsettes innenfor EU, kreves det at produsenter kommuniserer at utstyret det gjelder er IVD-utstyr, dvs er beregnet til *in vitro* diagnostisk bruk og at produsenten garanterer at utstyret oppfyller alle krav i direktivet. Begge disse punktene kommuniseres til forbruker gjennom et CE-IVD merke:



4.3. Egentilvirket IVD-utstyr (in house utstyr/analyser)

Analyser som utvikles og brukes internt i et laboratorium/sykehus (*in house*) vil ofte falle under definisjonen IVD-utstyr, siden det brukes i diagnostisering og oppfølging av pasienter (se 4.14.2 Begrepet IVD-utstyr). I prinsippet må også slikt in house utstyr/analyse bli CE-IVD merket siden det er IVD-utstyr.

I direktivet anerkjennes det at sykehus selv tilvirker og bruker slikt utstyr og at det ikke er hensiktsmessig at disse skal etterleve de samme kravene som til utstyr som skal omsettes på det åpne markedet. Derfor er IVD-utstyr som produseres og brukes internt i en helseinstitusjon unntatt kravene i direktivet:

This Directive shall not apply to devices manufactured and used only within the same health institution and on the premises of their manufacture or used on premises in the immediate vicinity without having been transferred to another legal entity. This does not affect the right of Member State to subject such activities to appropriate protection requirements.*

(98/79/EC Artikkel 1 punkt 5)

*(*Med ordet "devices" menes IVD-utstyr, se 4.14.2 Begrepet IVD-utstyr)*

Legg merke til at direktivet åpner for at medlemslandet selv kan regulere og stille krav til slikt IVD-utstyr. Dette har blitt gjort i Norge.

IVD-utstyr som fremstilles og brukes internt i en helseinstitusjon er omtalt i to norske forskrifter:

- Forskrift om medisinsk utstyr (FOR-2005-12-15-1690)
- Forskrift om håndtering av medisinsk utstyr (FOR-2013-11-29-1373)

I forskrift om medisinsk utstyr er IVD-utstyr som fremstilles og brukes internt i en helseinstitusjon unntatt hele forskriften, på lik linje som i direktivet:

§ 1-3 unntak fra forskriftenes virkeområde

Forskriften gjelder ikke for: [...]

f) utstyr* som produseres og brukes

i) av helseinstitusjonen som har produsert det, eller i lokaler i umiddelbar nærhet av produksjonsstedet uten å utgjøre en annen juridisk enhet enn dette, og

ii) til helseinstitusjonens ordinære arbeidsoppgaver, og

iii) uten at produktet utnyttes kommersielt**.

(FOR-2005-12-15-1690 § 1-3 bokstav f)

(*Med ordet "utstyr" menes IVD-utstyr, se 4.1 Begrepet IVD-utstyr.)

**Det finnes begrenset tolkning eller veiledning rundt hva som regnes om kommersiell virksomhet i denne sammenhengen, og om analyser utført mot statelig refusjon er å regne som kommersielt. Sosial og helsedirektoratet sendte 31.oktober 2005 ut et brev om deres forståelse rundt begrepet (ref [1]). Der eksemplifiserte de at kommersiell bruk var "privat betalende kunder", men gav ingen utdypning rundt offentlig refusjon.)

Selv om § 1-3 i Forskrift om medisinsk utstyr unntar IVD-utstyr som produseres og brukes internt i en helseinstitusjon fra å følge forskriften i sin helhet, stilles det en rekke krav til slikt utstyr i Forskrift om håndtering av medisinsk utstyr. I forskriften er slikt utstyr omtalt som *egentilvirket medisinsk utstyr* og er definert som:

§ 4 Definisjoner

h) *egentilvirket medisinsk utstyr*:

1) *ethvert medisinsk utstyr som produseres og brukes:*

a) av helseinstitusjonen som har produsert det, eller i lokaler i umiddelbar nærhet av produksjonsstedet uten å utgjøre en annen juridisk enhet enn dette,

b) til helseinstitusjonens ordinære arbeidsoppgaver, og

c) uten at produktet utnyttes kommersielt.

2) *ethvert medisinsk utstyr som er modifisert eller som brukes eller er tiltenkt brukt ut over produsentens anvisninger, inkludert kombinasjoner av medisinsk utstyr.*

(FOR-2013-11-29 § 4 bokstav h)

Legg merke til at utstyr som er modifisert eller tilpasset på en måte som ikke er godkjent av produsenten, også regnes som egentilvirket medisinsk utstyr. Tilpasses CE-IVD merket utstyr utover det som er angitt fra produsenten, så får helseinstitusjonen som gjør tilpasningen det samme ansvaret som om de hadde fremstilt utstyret selv.

Videre i denne veilederen vil termen *egentilvirket IVD-utstyr* brukes om det som er definert som *egentilvirket medisinsk utstyr*

I forskriften om håndtering av medisinsk utstyr gjelder følgende paragrafer for egentilvirket IVD-utstyr:

- § 13 Krav til egentilvirkning av medisinsk utstyr og sammenstilling av medisinsk utstyr
- § 14 Dokumentasjon om egentilvirket medisinsk utstyr og sammenstilt medisinsk utstyr
- § 15 Håndtering av egentilvirket medisinsk utstyr og sammenstilt medisinsk utstyr

Nedenfor følger en gjennomgang av hver paragraf

4.3.1. Håndteringsforskriften § 13 - Grunnleggende krav til egentilvirket IVD-utstyr

I § 13 kreves det at egentilvirket IVD-utstyr skal etterleve de samme grunnleggende krav til IVD-utstyr som øvrig CE-IVD merket utstyr:

§ 13 Krav til egentilvirkning av medisinsk utstyr og sammenstilling av medisinsk utstyr:

Egentilvirkning av medisinsk utstyr og sammenstilling av medisinsk utstyr skal oppfylle de grunnleggende kravene i forskrift 15. desember 2005 nr. 1690 om medisinsk utstyr § 3-2, § 4-2 og § 5-2 og tilvirkningen skal underlegges egnede interne kontroll- og inspeksjonsmetoder.

Egentilvirket medisinsk utstyr og sammenstilt medisinsk utstyr skal ikke påføres CE-merke.

(FOR-2013-11-29 § 13)

Bland paragrafene som egentilvirket IVD-utstyr skal oppfylle (§§ 3-2, 4-2 og 5-2 i Forskrift om medisinsk utstyr) er det kun § 3-2 som er aktuelt for analyser. De andre paragrafene (§§ 4-2 og 5-2) handler om aktivt implantert utstyr og øvrig medisinsk utstyr dvs. utstyr som ikke er IVD-utstyr. Paragrafen som egentilvirket IVD-utstyr må følge lyder slik:

§ 3-2 Grunnleggende krav m.m.

Utstyr omfattet av dette kapittelet skal tilfredsstillе de relevante grunnleggende krav i vedlegg IVDMU I.*

Produsenter av utstyr på liste A eller B i vedlegg IVDMU II skal overholde felles tekniske spesifikasjoner som er publisert i De Europeiske Fellesskaps Tidende. Har produsenten berettigede grunner til å ikke følge spesifikasjonene, skal det velges en prosedyre som er på samme nivå med disse.

(FOR-2005-12-15-1960 §3-2)

(Det aktuelle kapittelet handler om IVD-utstyr)*

Vedlegget det henvises til (IVDMU I) er en liste med grunnleggende krav til ytelse, produksjon, merking og informasjon levert sammen med utstyret (pakkingsvedlegg, bruksanvisning etc.). Siden håndteringsforskriften krever at egentilvirket IVD-utstyr skal etterleve § 3-2, må egentilvirket IVD-utstyr møte de samme grunnleggende kravene som kommersielt IVD-utstyr som skal påsettes CE-IVD merke (men merk at egentilvirket IVD-utstyr ikke skal påsettes CE-IVD merke, jmf § 13 i håndteringsforskriften over).

Listene som nevnes (A og B) er lister med spesifikt type utstyr med spesielt høy tilknyttet risiko, dvs analyser hvor feil i prøvesvar får alvorlige konsekvenser. Dette er blant annet utstyr/analyser for bestemmelse av ABO-blodtype, påvisning av HIV, vevsforlikelighet ved organonasjon og lignende. Paragraf 3-2 krever at slikt IVD-utstyr skal møte spesifikke krav/ha et ytelsesnivå som EU publiserer separat. Egentilvirket IVD-utstyr som står på liste A eller B må derfor forholde seg til ytterligere tekniske spesifikasjoner i tillegg til IVDMU I.

IVDMU I er svært omfattende, og består av ca 80 punkter med diverse krav. En komplett gjennomgang av dette vedlegget blir derfor for omfattende i denne veilederen, men kravene kan deles inn slik:

- **IVD-utstyret skal være sikkert og egnet til formålet**

Vedlegget setter ingen spesifikke krav til sikkerhet, med fastslår at det skal *"framstilles på en slik måte at bruken av det ikke direkte eller indirekte forverrer pasientenes kliniske tilstand eller setter deres sikkerhet, eller brukernes eller eventuelt andre personers sikkerhet og helse i fare"*.

I tillegg skal utstyret ha den ytelsen som er nødvendig ved at *"[u]tstyret skal konstrueres og framstilles på en slik måte at det er egnet til de formål" og "den ytelse produsenten har fastslått"*. Det fremkommer ikke nøyaktige krav til analytisk ytelse (sensitivitet, spesifisitet, presisjon, riktighet etc) eller diagnostisk ytelse (diagnostisk sensitivitet, diagnostisk spesifisitet, positiv- og negativ predikasjonsverdi). Det er heller ikke praktisk mulig å komme med spesifikke krav, siden kravene skal gjelde for et bredt spekter av IVD-utstyr og må derfor være universelt formulert.

Siden det ikke fremlegges spesifikke krav til ytelse, så må det bli opp til produsenten (for egentilvirket-IVD utstyr vil det si laboratoriet) å vurdere om ytelsen er godt nok for tiltenkt bruk.

- **Krav til produksjon og fysisk forpakning/konstruksjon**

I tillegg til generelle krav til fremstilling, som at IVD-utstyret *"skal konstrueres og framstilles på en slik måte at egenskaper og ytelser [...] sikres"* så fokuserer vedlegget på en del mer spesifikke punkter. Dette er blant annet:

- Bruker/operatør skal ikke være utsatt for unødvendig smitterisiko. Dette kan være aktuelt når biologisk materiale (for eksempel blod eller serum) inngår i reagenser.
- Sluttprodukter skal være utformet slik at det ikke forekommer unødvendig utslipp fra utstyret, eller at uønskede komponenter kommer inn i utstyret.
- Sluttprodukter skal være utformet slik at brannfarer og lignende er minimert. Kan være aktuelt hvis brennbare organiske komponenter inngår i reagenser.

- Bruker/operatør skal ikke være utsatt for unødvendig stråling. Dette kan være aktuelt hvis radioaktive isotoper (for eksempel jodid) inngår i reagensene.

I tillegg kommer krav til utstyr som er strømdrevet eller skal brukes av pasienter selv (selvtesting) og enkelte andre krav som ikke er relevant for egentilvirket IVD-utstyr.

- **Krav til informasjon som leveres sammen med IVD-utstyret**
IVDMU I er utformet for IVD-utstyr som produseres av en produsent og selges til en annen sluttbruker. For at IVD-utstyret skal brukes riktig, så krever IVDMU I at en del informasjon leveres sammen med utstyret. Dette er blant annet:
 - Hva IVD-utstyret kan brukes til (indikasjon)
 - Hvilken ytelse IVD-utstyret har (presisjon, riktighet etc)
 - Hvordan IVD-utstyret skal brukes (analyseprotokoll etc)
 - Hvordan utstyr skal oppbevares, holdbarhet og hvordan det skal kastes

For et kommersielt, innkjøpt CE-IVD merket utstyr vil slik informasjonen som oftest komme i form av et pakningsvedlegg eller være skrevet på etiketten til utstyret. Siden egentilvirket IVD-utstyr også skal møte kravene i IVDMU I, så må slikt utstyr i prinsippet også ha et pakningsvedlegg. Dette blir ofte løst gjennom å ha dokumenter som beskriver bruk av egentilvirket IVD-utstyr som de ansatte på laboratoriet har tilgang til gjennom et dokumentstyringssystem/laboratoriehåndbok.

IVDMU I er tilgjengelig i sin helhet [her](#) (lovdata.no, se (ref [2]))

4.3.2. Håndteringsforskriften § 14 - Dokumentasjon av egentilvirket IVD-utstyr

Håndteringsforskriftens § 13 krever at egentilvirket IVD-utstyr skal følge § 3-2 i Forskrift om medisinsk utstyr og dermed også kravene i IVDMU I. I tillegg krever håndteringsforskriften at laboratorier som bruker egentilvirket IVD-utstyr skal kunne fremlegge dokumentasjon av slikt IVD-utstyr samt erklære at IVD-utstyret fremstilles og brukes etter kravene i IVDMU I:

§ 14. Dokumentasjon om egentilvirket medisinsk utstyr og sammenstilt medisinsk utstyr
Virksomhet som egentilvirker medisinsk utstyr eller sammenstiller medisinsk utstyr skal, etter anmodning og uten ugrunnet opphold, fremlegge for tilsynsmyndigheten en oversikt over slikt utstyr, herunder teknisk dokumentasjon og en erklæring på at de grunnleggende kravene i forskrift 15. desember 2005 nr. 1690 om medisinsk utstyr § 3-2, § 4-2 og § 5-2 er oppfylt.
(FOR-2013-11-29 § 14)

Laboratorier som bruker egentilvirket IVD-utstyr må derfor være forberedt på at tilsynsmyndighet kan kreve å se dokumentasjon på bruk av slikt utstyr. Det utdypes ikke i forskriften hva som menes med *teknisk dokumentasjon*, men i Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap sin veileder til forskriften fra november 2016 (ref [3]) står det at "*dokumentasjon på at de gjeldende sikkerhetskravene er oppfylt, bør legges til grunn*". Dette betyr at dokumentasjon på at de grunnleggende kravene til IVD-utstyr (§3-2 og IVDMU I i Forskrift om medisinsk utstyr, se punkt 4.3.1 over) er oppfylt, må produseres og kunne fremlegges tilsynsmyndigheter på forespørsel. Det skal i tillegg kunne utstedes en erklæring fra helseinstitusjonen/laboratoriet om at de grunnleggende kravene er møtt.

4.3.3. Håndteringsforskriften § 15 - Håndtering av egentilvirket IVD-utstyr

Den siste paragrafen i Forskrift om håndtering av medisinsk utstyr som omhandler egentilvirket IVD-utstyr er § 15:

§ 15 Håndtering av egentilvirket medisinsk utstyr og sammenstilt medisinsk utstyr

Håndtering av egentilvirket medisinsk utstyr og sammenstilt medisinsk utstyr skal oppfylle kravene i § 8 til § 12 og § 16 og § 17.

(FOR-2013-11-29 § 14)

Denne paragrafen krever at også bruken av egentilvirket IVD-utstyr skal følge de samme reglene som for alt annet IVD-utstyr. Oppsummert så sier de forskjellige paragrafene det henvises til at:

§ 8: Operatører skal ha nok opplæring i bruk av utstyret

§ 9: IVD-utstyret skal være installert og tilkoblet uten fare *

§ 10: IVD-utstyret skal bli brukt som anvist i bruksanvisning**

§ 11: IVD-utstyr skal være vedlikeholdt og vedlikehold skal loggføres *

§ 12: IVD-utstyr skal lagres som anvist i bruksanvisning**

§ 16: Alvorlige hendelser (stor skade/død) pga. IVD-utstyret skal meldes til Statens legemiddelverk

§ 17: IVD-utstyr skal oppbevares utilgjengelig for uvedkommende og kastet på en sikker måte

(*Lite aktuelt for assay-kits, mest for instrumenter/maskiner)

(** For egentilvirket IVD-utstyr vil bruksanvisning/metodedokument bli skrevet av laboratoriet selv)

(FOR-2013-11-29 §§ 8-12, 16, 17)

Legg merke til at dette er krav som stilles til *brukeren* av IVD-utstyr, ikke produsenten.

Som oftest vil kravene disse paragrafene stiller, oppfylles gjennom vanlig god laboratoriepraksis (som beskrevet i ISO 15189 - Medisinske laboratorier - Krav til kvalitet og kompetanse). Det står ikke eksplisitt at det skal dokumenteres, utstedes erklæringer eller lignende på at disse paragrafene etterleves.

4.4. Oppsummering av nåværende regler for egentilvirket IVD-utstyr

Mens EU i sitt direktiv fra 1998 unntar egentilvirket IVD-utstyr alle krav som stilles til IVD-utstyr som skal omsettes på markedet (CE-IVD merket utstyr), så gjelder mange av de samme reglene for egentilvirket IVD-utstyr som for CE-IVD merket IVD-utstyr i Norge. Begge typer IVD-utstyr skal kunne dokumentere at grunnleggende krav til IVD-utstyr er møtt (IVDMU I i Forskrift om medisinsk utstyr). Mens CE-IVD merket utstyr erklærer at disse minstekravene er etterlevd ved å sette på CE-IVD merke, må laboratorier som lager egentilvirket IVD-utstyr være forberedt på å utstede egenerklæringer og dokumentasjon på at kravene er møtt.

Det ligger et generelt forbud mot å bruke egentilvirket IVD-utstyr *kommersielt*, men det er ikke klart definert om hva som defineres som kommersiell virksomhet og om analyser utført mot statelig refusjon er å regne som kommersiell virksomhet.

For å øke sikkerheten rundt bruk av IVD-utstyr publiserte EU et nytt regelverk i 2017 (EU forordning 2017/746, IVDR) som skal erstatte direktivet. Mens det direktivet i liten grad stilte krav til egentilvirket IVD-utstyr, så stilles det flere krav i den nye forordningen. Som medlem av EØS, er Norge forpliktet til å implementere den nye forordningen. Reglene rundt egentilvirket IVD-utstyr vil derfor endres i tiden fremover.

5. Regler for egentilvirket IVD-utstyr under ny forordning (EU 2017/746, IVDR)

5.1. Definisjonen av IVD-utstyr i IVDR

Definisjoner om hva som er IVD-utstyr i ny forordning er stort sett uendret fra gammel definisjon fra direktivet:

2017/746 Artikkel 2.2 – Definisjoner

«medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk» ethvert medisinsk utstyr som er et reagens, et reagensprodukt, en kalibrator, et kontrollmateriale, et sett (kit), et instrument, et apparat, et utstyr, en programvare eller et system brukt alene eller i kombinasjon, og som ifølge produsenten er beregnet på bruk in vitro til undersøkelse av prøver fra menneskekroppen, herunder blod- og vevdonasjoner, utelukkende eller hovedsakelig med sikte på å innhente informasjon om noe av det følgende:

- a) Om en fysiologisk eller patologisk prosess eller tilstand.*
- b) Om medfødte fysiske eller psykiske funksjonshemninger.*
- c) Om predisposisjon for en medisinsk tilstand eller sykdom.*
- d) For å fastslå sikkerhet og forenlighet med mulige mottakere.*
- e) For å forutsi behandlingsrespons eller -reaksjoner.*
- f) For å definere eller overvåke terapeutiske tiltak.*

Prøvebeholdere skal også anses som medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk

(Forordning (EU) 2017/746 artikkel 2.2)

Merk at programvare ikke var nevnt i gammel definisjon, mer er inkludert i ny forordning. Ellers vil stort sett alt egentilvirket IVD-utstyr under direktivet være definert som IVD-utstyr i ny forordning.

[Avklares i senere versjon: bruk av analyser i rettsmedisin; vil dette være medisinsk utstyr]

5.2. Egentilvirket IVD-utstyr i IVDR fortale

Mens direktivet unntok egentilvirket IVD-utstyr fra direktivet, så har forordningen til hensikt å klargjøre regler for egentilvirket IVD-utstyr og samkjøre disse reglene i EØS området. Dette står nevnt i fortalen til forordningen:

2017/746 Fortale 28-29 – IVD-utstyr tilvirket og brukt ved helseinstitusjoner:

For å sikre høyest mulig helsevernnivå bør bestemmelsene om medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk som både framstilles og brukes i én enkelt helseinstitusjon, presiseres og styrkes. En slik bruk bør anses for å omfatte måling og resultatene av dette.

(Forordning (EU) 2017/746 fortale punkt 28)

Helseinstitusjoner bør ha mulighet til å framstille, endre og bruke utstyr internt og på den måten oppfylle, i en ikke-industriell målestokk, de særlige behovene til målgrupper av pasienter som ikke kan oppfylles med et egnet ytelsesnivå ved hjelp av tilsvarende utstyr som er tilgjengelig på markedet. I denne forbindelse bør det fastsettes at visse bestemmelser i denne forordning som gjelder utstyr som utelukkende framstilles for og brukes i helseinstitusjoner, herunder sykehus og institusjoner, f.eks. laboratorier og folkehelseinstitutter som støtter helsevesenet og/eller oppfyller pasientbehov, men som ikke brukes til direkte behandling eller pleie av pasienter, ikke bør få anvendelse, ettersom målene med denne forordning likevel vil bli oppfylt på en forholdsmessig måte. Det bør bemerkes at begrepet «helseinstitusjon» ikke omfatter virksomheter hvis primære formål er å fremme bedre helse eller en sunn livsstil, f.eks. treningssentre, spaanlegg, velværesentre og helsestudioer. Unntaket som gjelder for helseinstitusjoner, får dermed ikke anvendelse på slike virksomheter

(Forordning (EU) 2017/746 fortale punkt 29)

Forordningen har derfor som hensikt å styrke reglene, og dermed pasientsikkerheten, rundt bruken av egentilvirket IVD-utstyr. Forordningen åpner for at egentilvirket IVD-utstyr unntas deler av forordningen. Merk at fortalen ikke er rettskraftige regler, men de utgangspunktene som stilles der kan brukes som fortolkningskilde.

5.3. IVDR artikkel 5.5 - In house unntaket

De konkrete reglene som gjelder for egentilvirket IVD-utstyr står i artikkel 5 punkt 5 i IVDR:

2017/746 Artikkel 5.5 – IVD utstyr fremstilt og brukt ved helseinstitusjoner

Med unntak av de relevante generelle kravene til sikkerhet og ytelse fastsatt i vedlegg I får kravene i denne forordning ikke anvendelse på utstyr som bare framstilles og brukes i helseinstitusjoner som er etablert i Unionen, forutsatt at alle følgende vilkår er oppfylt:

- a) Utstyret overføres ikke til et annet rettssubjekt.*
- b) Framstillingen og bruken av utstyret skjer innenfor rammen av egnede kvalitetsstyringssystemer.*
- c) Helseinstitusjonens laboratorium oppfyller kravene i standarden EN ISO 15189 eller i gjeldende nasjonale bestemmelser, herunder nasjonale bestemmelser om akkreditering.*
- d) Helseinstitusjonen begrunner i sin dokumentasjon at de særlige behovene til pasientmålgruppen ikke kan oppfylles, eller ikke kan oppfylles med et egnet ytelsesnivå, ved hjelp av tilsvarende utstyr som er tilgjengelig på markedet.*
- e) Helseinstitusjonen på anmodning framlegger informasjon for vedkommende myndighet om bruken av slikt utstyr som skal inneholde en begrunnelse for framstillingen, endringen og bruken av utstyret.*
- f) Helseinstitusjonen utarbeider en erklæring som den skal gjøre offentlig tilgjengelig, og som inneholder:
 - i) navnet på og adressen til helseinstitusjonen som har framstilt utstyret,*
 - ii) opplysningene som er nødvendige for å identifisere utstyret,*
 - iii) en erklæring om at utstyret oppfyller de generelle kravene til sikkerhet og ytelse fastsatt i vedlegg I til denne forordning, og, dersom det er relevant, informasjon om hvilke krav som ikke er fullt ut oppfylt, sammen med en begrunnelse for dette. (EU 2017/746 artikkel 5.5)**
- h) Helseinstitusjonen treffer alle nødvendige tiltak for å sikre at alt utstyr framstilles i samsvar med dokumentasjonen nevnt i bokstav g).*
- i) Helseinstitusjonen gjennomgår erfaringene fra den kliniske bruken av utstyret og treffer alle nødvendige korrigerende tiltak.*

Medlemsstatene kan kreve at nevnte helseinstitusjoner framlegger ytterligere relevant informasjon om slikt utstyr som er blitt framstilt og brukt på deres territorium, for vedkommende myndighet. Medlemsstatene skal beholde retten til å begrense framstillingen og bruken av bestemte typer av slikt utstyr, og skal gis adgang til å inspisere helseinstitusjonenes aktiviteter.

Dette nummer får ikke anvendelse på utstyr som framstilles i industriell målestokk.

(Forordning (EU) 2017/746 artikkel 5.5)

For laboratorier som produserer og bruker egentilvirket IVD-utstyr er det viktig å sette seg inn i og følge denne artikkelen. Siden forordninger skal tas inn i lovverket «slik de er», uten omskrivninger eller lignende, så blir artikkel 5.5, slik det er skrevet over, den gjeldende lovteksten. Artikkelen vil bli gjennomgått under.

5.3.1. Krav om etterlevelse av Vedlegg 1

Første ledd av artikkel 5.5 påkrever at egentilvirket-IVD utstyr møter minstekravene som stilles til alt IVD-utstyr:

Med unntak av de relevante generelle kravene til sikkerhet og ytelse fastsatt i vedlegg I får kravene i denne forordning ikke anvendelse på utstyr som bare framstilles og brukes i helseinstitusjoner

(EU 2017/746 artikkel 5.5)

Det er flere likheter mellom de kravene som følger av Vedlegg IVDMU I i den nåværende forskriften om medisinsk utstyr (se 4.3.1) og kravene som stilles etter Vedlegg 1 i IVDR. Det vil si at også Vedlegg 1 blant annet inneholder generelle krav til ytelse og kvalitet og krav til dokumentasjonen som skal leveres med utstyret. Den nye forordningen gjenspeiler derfor på mange måter det etablert norske lovverket ved å kreve at også egentilvirket IVD-utstyr skal etterleve de samme grunnleggende kravene som IVD-utstyr som skal CE-merkes. Det er imidlertid for tidlig å si noe om hvorvidt kravene i Vedlegg 1 innebærer en skjerping av de grunnleggende kravene til ytelse og sikkerhet, sammenlignet med kravene etter IVDMU I. Bland annet stiller Vedlegg 1 i IVDR krav til et risikostyringssystem som pålegger produsent å opprette et risikostyringssystem for identifisering og håndtering av farer tilknyttet IVD-utstyret (se EU 2017/746 IVDR Vedlegg 1 Punkt 3 og 4)

Det er ikke gitt retningslinjer eller lignende rund krav og omfang av et slikt risikostyringssystem for egenprodusert IVD-utstyr.

Helseinstitusjoner som produserer egentilvirket IVD-utstyr bør derfor følge med og sette seg inn i eventuelle nye veiledningsdokumenter fra EU og Statens Legemiddelverk.

5.3.2. Bruk i samme organisasjon

For at IVD-utstyr skal falle inn under unntaket i artikkel 5.5 (in house unntaket), må IVD-utstyret kun brukes innenfor samme organisasjon:

[K]ravene i denne forordning ikke anvendelse på utstyr som bare framstilles og brukes i helseinstitusjoner som er etablert i Unionen, forutsatt at alle følgende vilkår er oppfylt:

a) Utstyret overføres ikke til et annet rettssubjekt.

(EU 2017/746 artikkel 5.5 bokstav a)

Det kan synes som om begrensningen om at egentilvirket IVD-utstyr kun kan brukes innen organisasjonen hvor det er fremstilt, er videreført fra direktivet og nåværende norsk lovverk (se 4.3).

5.3.3. Laboratoriet har et egnet kvalitetsstyringssystem

Laboratorier som fremstiller egentilvirket IVD-utstyr skal ha en form for kvalitetsstyringssystem:

[K]ravene i denne forordning [får] ikke anvendelse på utstyr som bare framstilles og brukes i helseinstitusjoner som er etablert i Unionen, forutsatt at alle følgende vilkår er oppfylt:

b) Framstillingen og bruken av utstyret skjer innenfor rammen av egnede kvalitetsstyringssystemer.

(EU 2017/746 artikkel 5.5 bokstav b)

Dette betyr at det bør finnes skiftelige dokumenter som beskriver fremstilling av egentilvirket-IVD utstyr, loggføringer av fremstillinger, prosedyrer for å kvalitetskontrollere nye reagenser, valideringsplaner og lignende og at disse brukes aktivt når laboratoriet fremstiller egentilvirket IVD-utstyr. Målet med et godt kvalitetsstyringssystem er at IVD-utstyret fremstilles slik man har bestemt ved å sikre at alle som er involvert i fremstillingen vet hva de skal gjøre.

Ofte vil et kvalitetsstyringssystem komme i form av dokumenter/prosedyrer/loggskjema i laboratoriehåndbøker eller lignende som revideres jevnlig og som operatørene som utfører fremstillingen har fått opplæring i å bruke.

For å bruke egentilvirket IVD-utstyr under det nye regelverket, bør et slikt system være på plass.

5.3.4. ISO 15189 etterlevelse

For at et laboratorium skal kunne bruke egentilvirket IVD-utstyr, må det være driftet etter internasjonal standard om medisinsk laboratorier (ISO 15189):

[K]ravene i denne forordning [får] ikke anvendelse på utstyr som bare framstilles og brukes i helseinstitusjoner som er etablert i Unionen, forutsatt at alle følgende vilkår er oppfylt:

c) Helseinstitusjonens laboratorium oppfyller kravene i standarden EN ISO 15189 eller i gjeldende nasjonale bestemmelser, herunder nasjonale bestemmelser om akkreditering.

(EU 2017/746 artikkel 5.5 bokstav c)

Merk at det ikke er nødvendig at laboratoriet er ISO 15189 akkreditert, kun at kravene i standarden er oppfylt.

Medisinske laboratorier som skal bruke egentilvirket IVD-utstyr må derfor sette seg inn i ISO 15189 og sørge for drive virksomheten etter denne standarden.

5.3.5. Tilsvarende IVD-utstyr ikke tilgjengelig på markedet

En ny regel i forordningen er at egentilvirket IVD-utstyr ikke kan brukes hvis det finnes tilsvarende IVD-utstyr på markedet:

[K]ravene i denne forordning [får] ikke anvendelse på utstyr som bare framstilles og brukes i helseinstitusjoner som er etablert i Unionen, forutsatt at alle følgende vilkår er oppfylt:

d) Helseinstitusjonen begrunner i sin dokumentasjon at de særlige behovene til pasientmålgruppen ikke kan oppfylles, eller ikke kan oppfylles med et egnet ytelsesnivå, ved hjelp av tilsvarende utstyr som er tilgjengelig på markedet.

(EU 2017/746 artikkel 5.5 bokstav d)

Hvis det finnes CE-IVD merket utstyr som gjør det samme som det egentilvirkede IVD-utstyret, må det bevises/godtgjøres at det CE-IVD merkede utstyret ikke er egnet til tiltenkt bruk. Dette skal dokumenteres og utleveres til myndighet ved forespørsel (se 5.3.6).

Dette er ny regel for egentilvirket IVD-utstyr som ikke fantes i direktivet eller norsk lovverk. Det er ikke avklart hva som ligger i begrepet *tilsvarende utstyr*.

Laboratorier som bruker egentilvirket IVD-utstyr bør derfor være innstilt på å utføre markedsundersøkelser og dokumentere hvorfor deres egentilvirket IVD-utstyr er egnet til formålet, mens CE-IVD merket utstyr ikke er det.

Se 6.2.5 for ytterligere veiledning rundt markedsundersøkelse og mal for dette.

5.3.6. Utlevering av informasjon vedrørende bruk av utstyr til myndighet

Paragraf 14 i nåværende Forskrift om håndtering av medisinsk utstyr sier at helseinstitusjoner som bruker egentilvirket IVD-utstyr må kunne fremskaffe dokumentasjon om bruk (se 4.3.2). Dette er en bestemmelse som ikke stod i direktivet, men som Norge innførte. En lignende bestemmelse er lagt inn i forordningen:

[K]ravene i denne forordning [får] ikke anvendelse på utstyr som bare framstilles og brukes i helseinstitusjoner som er etablert i Unionen, forutsatt at alle følgende vilkår er oppfylt:

e) Helseinstitusjonen på anmodning framlegger informasjon for vedkommende myndighet om bruken av slikt utstyr som skal inneholde en begrunnelse for framstillingen, endringen og bruken av utstyret.

(EU 2017/746 artikkel 5.5 bokstav e)

Siden Norge allerede hadde en tilsvarende bestemmelse på plass, vil dette punktet i forordningen ikke endre reglene rundt egentilvirket IVD-utstyr bruk i norske laboratorier.

5.3.7. Utstedelse av egenerklæring

For at laboratorier skal kunne bruke egentilvirket IVD-utstyr etter ny forordning, må utstede en egenerklæring:

[K]ravene i denne forordning [får] ikke anvendelse på utstyr som bare framstilles og brukes i helseinstitusjoner som er etablert i Unionen, forutsatt at alle følgende vilkår er oppfylt:

f) Helseinstitusjonen utarbeider en erklæring som den skal gjøre offentlig tilgjengelig, og som inneholder

- i) navnet på og adressen til helseinstitusjonen som har framstilt utstyret,*
- ii) opplysningene som er nødvendige for å identifisere utstyret,*
- iii) en erklæring om at utstyret oppfyller de generelle kravene til sikkerhet og ytelse fastsatt i vedlegg I til denne forordning, og, dersom det er relevant, informasjon om hvilke krav som ikke er fullt ut oppfylt, sammen med en begrunnelse for dette.*

(EU 2017/746 artikkel 5.5 bokstav f)

Dette er en lignende bestemmelse som Norge har hatt i Forskrift om håndtering av medisinsk utstyr §14 (se 4.3.2), men med en liten endring. Mens det i § 14 står "Virksomhet som egentilvirker medisinsk utstyr [...] skal, etter anmodning [...] fremlegge for tilsynsmyndigheten [...] en erklæring på at de grunnleggende kravene [...] er oppfylt" dvs kun etter anmodning utstede en egenerklæring.

I ny forordning står det at en egenerklæring skal utstedes og *gjøre offentlig tilgjengelig* og ikke bare utstedes etter anmodning til tilsynsmyndighet. Hva som ligger i ordet *offentlig tilgjengelig* er ikke klarlagt.

Laboratorier som bruker egentilvirket IVD-utstyr under den nye forordningen bør derfor utforme egenerklæringer.

Se 6.2.1 for ytterligere veiledning og mal for egenerklæring.

5.3.8. Ekstra dokumentasjon for IVD-utstyr i høy risikoklasse

Laboratorier som har egentilvirket IVD-utstyr i risikoklasse D (høyeste risikoklasse) må i tillegg til egenerklæringen også utarbeide dokumentasjon på hvordan utstyret fremstilles og at den har tilfredsstillende ytelse:

[K]ravene i denne forordning [får] ikke anvendelse på utstyr som bare framstilles og brukes i helseinstitusjoner som er etablert i Unionen, forutsatt at alle følgende vilkår er oppfylt:

g) Når det gjelder utstyr i klasse D i samsvar med reglene fastsatt i vedlegg VIII, at helseinstitusjonen utarbeider dokumentasjon som gjør det mulig å få en forståelse av framstillingsanlegget, framstillingsprosessen samt data om utstyrets konstruksjon og ytelse, herunder det tiltenkte formålet, som er tilstrekkelig detaljert til at vedkommende myndighet kan fastslå at de generelle kravene til sikkerhet og ytelse fastsatt i vedlegg I til denne forordning er oppfylt. Medlemsstatene kan også anvende denne bestemmelsen på utstyr i klasse A, B eller C i samsvar med reglene fastsatt i vedlegg VIII.

(EU 2017/746 artikkel 5.5 bokstav g)

Forordningen har spesifikke regler om hva som regnes som IVD-utstyr i klasse D. Dette er fastsatt i Vedlegg VIII. IVD-utstyr klassifiseres som klasse D etter følgende regler:

Vedlegg VIII – Klassifiseringsregler*Regel 1:*

Utstyr beregnet på følgende formål klassifiseres i klasse D:

- Påvisning av forekomst av eller eksponering for et overførbart agens i blod, blodkomponenter, celler, vev eller organer eller i avledede produkter av dette for å vurdere om materialet er egnet for transfusjon, transplantasjon eller administrering av celler.
- Påvisning av forekomst av eller eksponering for et overførbart agens som forårsaker en livstruende sykdom med høy eller mistenkt høy risiko for spredning.
- Fastsettelse av en livstruende sykdoms infeksjonsbyrde når overvåking er kritisk for pasientbehandlingsprosessen.

Regel 2

Utstyr beregnet på blodtypebestemmelse eller vevstyping for å sikre immunologisk forlikelighet for blod, blodkomponenter, celler, vev eller organer beregnet på transfusjon, transplantasjon eller administrering av celler klassifiseres i klasse C, bortsett fra når det er beregnet på bestemmelse av noen av følgende markører:

- ABO-systemet [A (ABO1), B (ABO2), AB (ABO3)],
- Rhesus-systemet [RH1 (D), RHW1, RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e)],
- Kell-systemet [Kel1 (K)],
- Kidd-systemet [JK1 (Jka), JK2 (Jkb)],
- Duffy-systemet [FY1 (Fya), FY2 (Fyb)],

da skal det klassifiseres i klasse D.

(EU 2017/746 Vedlegg VIII, 2.1 og 2.2)

Laboratorier som brukes egentilvirket IVD-utstyr til noen av punktene listet over, må derfor utarbeide ekstra dokumentasjon på både fremstilling og ytelse.

Forordningen åpner for at medlemslandene kan kreve at samme krav også gjelder egentilvirket IVD-utstyr i de andre risikoklassene. Det er ikke kjent som Norge vil innføre slike krav.

5.3.9. Fremstillingen av IVD-utstyr i høy risikoklasse skjer som angitt

For å sikre at pasientsikkerheten er ivaretatt, krever forordningen av fremstillingen av egentilvirket IVD-utstyr skjer slik det står i dokumentasjonen utlevert til myndighet (se 5.3.8):

[K]ravene i denne forordning [får] ikke anvendelse på utstyr som bare framstilles og brukes i helseinstitusjoner som er etablert i Unionen, forutsatt at alle følgende vilkår er oppfylt:

h) Helseinstitusjonen treffer alle nødvendige tiltak for å sikre at alt utstyr framstilles i samsvar med dokumentasjonen nevnt i bokstav g).

(EU 2017/746 artikkel 5.5 bokstav h)

Det antas at laboratorier som bruker egentilvirket IVD-utstyr fremstiller dette i henhold til de prosedyrene de har skrevet, slik at dette punktet vil i stor grad etterleves "av seg selv".

5.3.10. Regelmessig gjennomgang av bruk

Laboratorier som bruker egentilvirket IVD-utstyr, pålegges å ha jevnlig gjennomgang av bruken av utstyret og gjør nødvendige endringer:

[K]ravene i denne forordning [får] ikke anvendelse på utstyr som bare framstilles og brukes i helseinstitusjoner som er etablert i Unionen, forutsatt at alle følgende vilkår er oppfylt:

i) Helseinstitusjonen gjennomgår erfaringene fra den kliniske bruken av utstyret og treffer alle nødvendige korrigerende tiltak.

(EU 2017/746 artikkel 5.5 bokstav i)

Det står ikke skrevet hvor ofte en slik gjennomgang skal utføres.

Laboratorier som bruker egentilvirket IVD-utstyr bør uansett ha prosedyrer for regelmessig gjennomgang av bruk av IVD-utstyret, om den fortsatt er klinisk nyttig og om det er ønskelig å endre utstyret på noen måte (for eksempel utvide kalibreringsområde).

5.3.11. Egentilvirket IVD-utstyr kan ikke skje på industriell skala

Det tillates ikke å bruke egentilvirket IVD-utstyr hvis det fremstilles på industriell skala:

[K]ravene i denne forordning [får] ikke anvendelse på utstyr som bare framstilles og brukes i helseinstitusjoner som er etablert i Unionen [...]

Dette nummer får ikke anvendelse på utstyr som framstilles i industriell målestokk

(EU 2017/746 artikkel 5.5 tredje ledd)

Hva som defineres som industriell skala er ikke utdypet. En fortolkning av termen er forventet når retningslinjer fra EU vedrørende bruk av egentilvirket IVD-utstyr blir publisert.

5.4. Implementering av IVDR i lovverk

Gjennom EØS-avtalen er Norge forpliktet til å inkorporere den nye forordningen. Inkorporasjon innebærer at forordningen gjøres gjeldende som norsk lov uten omskrivninger. Med forordninger tas teksten inn «som sådan» og i motsetning til direktiver som åpner opp for nasjonale omskrivninger, medfører bruk av forordninger større harmonisering og mindre grad av forskjellig praktisering i landene.

Teksten fra forordningene verken skrives om eller kopieres inn i lov og forskrift, men gjennomføres med en henvisning. Dette er angitt i § 1 i ny Lov om medisinsk utstyr (LOV-2020-05-07-37):

§ 1. Gjennomføring av forordningene om medisinsk utstyr

[...]

EØS-avtalen vedlegg II, kapittel XXX om medisinsk utstyr (forordning (EU) 2017/746 om in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr som opphever direktiv 98/79/EF og kommisjonsbeslutning 2010/227/EU) gjelder som lov [...]

(LOV-2020-05-07-37 § 1)

Dvs at § 1 bestemmer at forordning 2017/746 (IVDR), gjelder som norsk lov.

Siden nye regler rundt egentilvirket IVD-utstyr er en del av forordning 2017/746 (Artikkel 5.5 se kapittel 5 over) og forordningen inkorporeres i ny Lov om medisinsk utstyr er det foreslått å fjerne reglene for egentilvirket IVD-utstyr fra Forskrift om håndtering av medisinsk utstyr, hvor egentilvirket IVD-utstyr er regulert til nå (se kapittel 4).

5.5. Oppsummering av fremtidige regler for egentilvirket IVD-utstyr

Mens direktivet hadde få regler rundt egentilvirket IVD-utstyr, så stilles det betraktelig flere krav og begrensninger til slik IVD-utstyr i den nye forordningen.

Noen av de nye bestemmelsene er lik regler allerede vedtatt i Norge, slik at overgangen til ny ordning vil føre til færre regelendringer enn for mange andre land.

Endringer kan oppsummeres slik:

| Regelendring | Endret fra direktivet til forordning | Endring i Norge |
|---|--|---|
| Helseinstitusjoner kan fremstille og bruk egentilvirket IVD-utstyr som ikke trenger å være CE-IVD merket | Nei Begge regelverk åpner for at helseinstitusjoner kan fremstille og bruke IVD-utstyr som ikke blir CE-IVD merket | Nei Allerede tillatt i norsk lov |
| Egentilvirket IVD-utstyr må etterleve samme minstekrav til IVD-utstyr som skal CE-IVD merkes | Ja Krav til etterlevelse av minstekrav er ny i forordning | Delvis Norge har allerede pålagt egentilvirket IVD-utstyr å møte minstekravene til IVD-utstyr som skal CE-IVD merkes. I ny forordning stilles det ytterligere krav, bl.a. implementering av et risikostyringssystem |
| Laboratorier som lager egentilvirket IVD-utstyr må ha et kvalitetsstyringssystem på plass og være driftet etter ISO 15189 | Ja Direktivet stilte ingen formelle krav til helseinstitusjon som bruker egentilvirket IVD-utstyr. Ny forordning stiller krav om egnet kvalitetsstyringssystem og ISO 15189 etterlevelse | Ja Krav om ISO 15189 etterlevelse er ikke påkrevd i nåværende norsk lov |
| Egentilvirket IVD-utstyr kan ikke brukes hvis det finnes tilsvarende IVD-utstyr som er CE-IVD merket | Ja Ny bestemmelse i forordning | Ja Det er ingen bestemmelser rundt bruk av egentilvirket IVD-utstyr når tilsvarende er CE-IVD merket i nåværende norsk lovverk |
| Dokumentasjon om bruk av egentilvirket IVD-utstyr gis til myndighet på forespørsel | Ja Ny bestemmelse i forordning | Nei Allerede et krav i norsk forskrift |

| | | |
|---|-----------------------------------|--|
| Det skal utstedes en egenerklæring om bruk av egentilvirket IVD-utstyr og at minstekrav er oppfylt | Ja Ny bestemmelse i forordning | Delvis Under nåværende regelverk skal egenerklæring kunne utstedes på forespørsel fra myndighet. Obligatorisk utstedelse vil bli nytt |
| Dokumentasjon om tilvirkning og ytelse for utstyr med høy risikoklasse skal kunne utleveres til myndighet | Ja Ny bestemmelse i forordning | Delvis Forskrift om håndtering av medisinsk utstyr § 14 krever at dokumentasjon på at IVD-utstyr i høy risikoklasse skal vise at de spesifikke kravene til utstyret er møtt. Under ny forordning vil hva som ansees som utstyr i høy risikoklasse endres, siden reglene rundt risikoklassifiseringen endres. |
| Bruk av egentilvirket IVD-utstyr gjennomgås regelmessig og nødvendige tilpasninger blir gjort | Ja Ny bestemmelse i forordning | Ja Slik gjennomgang er ikke påkrevd i dagens norske lovverk |
| Egentilvirket IVD-utstyr fremstilles ikke på industriell skala | Ja Ny bestemmelse i forordning | Ja Det vil bli en ny begrensning |
| Merk at forordningen åpner for at Norge selv kan utforme andre regler i tillegg til de som står i forordningen. | | |

6. Hvordan etterleve krav til IVD-utstyr fremstilt ved sykehus under ny forordning

Selv om IVDR ikke er fullstendig inkorporert i norsk lovverk er det klart at ny lov og forskrift vil påvirke reglene rundt egentilvirket IVD-utstyr.

Sykehuslaboratorier som fremstiller og bruker egentilvirket IVD-utstyr bør derfor orientere seg om lovverket som kommer og må være innstilt på å utarbeide ny dokumentasjon hvis de skal fortsette å bruke egentilvirket IVD-utstyr.

For å kunne etterleve krav til egentilvirket IVD-utstyr og utarbeide nødvendig dokumentasjon under ny forordning har det i et samarbeid mellom Oslo universitetssykehus og Akershus universitetssykehus blitt laget en veileder for laboratorier tilknyttet norske sykehus.

En gjennomgang av veilederen og dokumentasjonen følger under.

6.1. IVD-utstyr fremstilt ved sykehuslaboratorier som må CE-IVD merkes

Hvis IVD-utstyr fremstilt ved laboratorier skal brukes, må det enten brukes under de restriksjonene som gjelder for egentilvirket IVD-utstyr (se 5.3), eller CE-IVD merkes. Det er færre krav til egentilvirket IVD-utstyr enn for utstyr som skal CE-IVD merkes, siden egentilvirket IVD-utstyr er unntatt de fleste kravene i IVDR (med unntak av Vedlegg 1).

Det kan allikevel være situasjoner hvor IVD-utstyr som fremstilles på sykehus må CE-IVD merkes. I hovedsak vil dette være aktuelt hvis:

- 1) IVD-utstyret skal selges eller overføres til andre juridiske enheter, eller
- 2) Det finnes tilsvarende CE-IVD merket IVD-utstyr på markedet som dekker pasientens behov

Hvis dette er tilfellet, må IVD-utstyret CE-IVD merkes under ny forordning.

Komplett veiledning til hvordan man CE-IVD merker IVD-utstyr er for omfattende å gjennomgå i denne veilederen. Sykehuslaboratoriet som skal CE-IVD merke IVD-utstyr de lager selv, bør kontakte et teknisk kontrollorgan som kan utstede erklæringer om at IVD-utstyret etterlever IVDR, som er påkrevd for de aller fleste typer IVD-utstyr.

6.2. Dokumentasjon nødvendig for egentilvirket IVD-utstyr under IVDR

For å dokumentere etterlevelse av krav for egentilvirket IVD-utstyr i IVDR, så trengs det dokumentasjon på følgende:

- 1) **Egenerklæring** på at egentilvirket IVD-utstyr brukes og at kravene i IVDR Vedlegg I er møtt
- 2) **Metodebeskrivelse** som beskriver innhold, bruk, HMS o.l. og som inneholder det som kreves av brukerinstruks i IVDR Vedlegg I.
- 3) **Fremstillingsprosedyrer** som beskriver innhold i IVD-utstyret samt hvordan det fremstilles og merkes for å vise at fremstilling og merking skjer i henhold til krav til produksjon i IVDR Vedlegg I
- 4) **Valideringsrapport** for å dokumentere at egentilvirket IVD-utstyr (analysen) har er egnet til formålet og har den ytelsen man påstår
- 5) En **markedsundersøkelse** som viser at det ikke finnes CE-IVD merkede alternativer med tilstrekkelig ytelse til det egentilvirkede IVD-utstyret

Merk at IVDR ikke stiller spesifikke krav til utforming av dokumentasjon. Dette betyr at dokumentasjon kan bestå av separate dokumenter eller være slått sammen. I et laboratorium som brukes egentilvirket IVD-utstyr kan metodebeskrivelse, fremstillingsprosedyrer og valideringsdata være satt sammen til et enkelt dokument, være fordelt på flere dokumenter eller annet.

Legg også merke til at tre av punktene (metodebeskrivelse, fremstillingsprosedyrer og valideringsrapport) allerede bør være utformet for eksisterende egentilvirket IVD-utstyr i henhold til god laboratoriepraksis.

6.2.1. Egenerklæring

IVDR krever at en institusjon som tilvirker og bruker egentilvirket IVD-utstyr utsteder en erklæring

Det er utarbeidet en mal for egenerklæringen med tilhørende veileder. Egenerklæringen består av tre deler (A-C), hvorav del A og del B kan gjøres offentlig tilgjengelig. Del C dokumenterer at det egentilvirkede IVD-utstyret dekker kravene i IVDR Vedlegg I og kan utleveres til tilsynsmyndighet på forespørsel.

Mal for egenerklæring med tilhørende veileder

Mal for egenerklæring: Vedlegg 1: Egenerklæring_v0-001_mal

Tilhørende veileder: Vedlegg 2: Egenerklæring_v0-001_veileder

6.2.2. Metodedokument

I IVDR Vedlegg I stilles det en rekke krav til informasjon som skal leveres sammen med IVD-utstyr (brukerinstruks og lignende). Siden egentilvirket IVD-utstyr må etterleve krav i Vedlegg I, må tilsvarende dokumentasjon utarbeides for egentilvirket IVD-utstyr

Hensikten med kravene til informasjon som skal leveres sammen med utstyret er å sikre at sluttbruker bruker utstyret korrekt og vil typisk komme i form av pakningsvedlegg eller bruksanvisninger fra kommersielle aktører. Dette er ikke alltid aktuelt i en setting hvor IVD-utstyr fremstilles og brukes på samme sted, men laboratorium som bruker egentilvirket IVD-utstyr bør ha prosedyrer tilgjengelig for de ansatte som beskriver hvordan utstyret skal brukes (analysen utføres). En slik prosedyre, heretter omtalt som metodedokument, vil fungere tilsvarende som et pakningsvedlegg til innkjøpt IVD-utstyr. Ved å utforme et metodedokument slik at alle relevante krav i IVDR Vedlegg I etterleves, sørger man for at egentilvirket utstyr brukes i henhold til IVDR.

Mal for metodedokument med tilhørende veileder

Mal for egenerklæring: Vedlegg 1: Egenerklæring_v0-001_mal

Tilhørende veileder: Vedlegg 2: Egenerklæring_v0-001_veileder

6.2.3. Fremstillingsprosedyre

IVDR Vedlegg 1 har en rekke krav til innhold og merking av IVD-utstyr. Etterlevelse av disse kravene kan dokumenteres ved å beskrive komplett innhold i IVD-utstyr, hvordan IVD-utstyret fremstilles og hva som skrives på IVD-utstyret (merking). Dette blir ofte beskrevet i en fremstillingsprosedyre, dvs en prosedyre som laboratorieansatte henter frem når egentilvirket IVD-utstyr skal lages.

Hva som bør være med i en slik fremstillingsprosedyre og mal er vedlagt:

Mal for fremstillingsprosedyre med tilhørende veileder

Mal for fremstillingsprosedyre: Vedlegg 5: Fremstillingsprosedyre_v0-001_mal

Tilhørende veileder: Vedlegg 6: Fremstillingsprosedyre_v0-001_veileder

6.2.4. Valideringsrapport

Ytelsen til egenutviklet IVD-utstyr bør være kartlagt (validert) for at utstyret skal brukes.

Laboratorier som fremstiller og bruker egentilvirket IVD-utstyr må selv kunne utforme valideringsrapporter for sitt IVD-utstyr. Forslag til utforming av valideringsrapport vil ikke bli gitt i som den av denne veilederen, siden det antas at medisinske laboratorier i Norge allerede utformer slik dokumentasjon.

En valideringsrapport bør uansett inneholde følgende:

- **Kvalitetsmål:** Angivelse av nøyaktig ytelse nødvendig for at det egentilvirkede IVD-utstyret er egnet til tiltenkt bruk (presisjon, riktighet, deteksjonsgrenser etc.). Nøyaktig verdi på kvalitetsmål bør være faglig begrunnet, evt være i samsvar med formelle standarder (f.eks ISO-standarder).
Eksempel: Impresisjon, målt som variasjonskoeffisient, ved 1.00 U bør være <15 %
- **Valideringsplan:** Protokoll for eksperimenter som vil vise at de angitte kvalitetsmålene er oppnådd.
Eksempel: N prøver med konsentrasjon 1.00 U måles X ganger. Variasjonskoeffisient beregnes som standardavvik delt på gjennomsnittlig målt verdi.
- **Valideringsdata:** De underliggende data fra de utførte eksperimentene skissert i valideringsplanen
Eksempel: Måling 1: 0.98 U, måling 2: 1.08 U, måling 3: 1.05 U ... måling 10: 1.15 U
- **Beregninger:** De matematiske beregningene som viser, basert på data valideringsdata, at kvalitetsmålene er oppnådd.
- **Konklusjon:** Konklusjon om at kvalitetsmålet er oppnådd, evt forklaring på hvorfor kvalitetsmål ikke er oppnådd og om dette krever forbedring av utstyret.

6.2.5. Markedsundersøkelse

IVDR krever at en institusjon som tilvirker og bruker egentilvirket IVD-utstyr begrunner hvorfor IVD-utstyr som har CE-IVD merke ikke er egnet for tiltenkt bruk. Dette kan gjøres gjennom en markedsundersøkelse hvor aktuelt CE-IVD merket alternativ listes og det begrunnes hvorfor slikt utstyr ikke er aktuelt.

Det er utarbeidet en mal med tilhørende forklaring for hvordan en slik markedsundersøkelse kan utføres.

Mal for fremstillingsprosedyre med tilhørende veileder

Mal for markedsundersøkelse: Vedlegg 7: Markedsundersøkelse_v0-001_mal

Tilhørende veileder: Vedlegg 8: Markedsundersøkelse_v0-001_veileder

Vedlegg

Vedlegg 1: Egenerklæring_v0-001_mal

Vedlegg 2: Egenerklæring_v0-001_veileder

Vedlegg 3: Metodedokument-v0_001_mal

Vedlegg 4: Metodedokument-v0_001_veileder

Vedlegg 5: Fremstillingsprosedyre_v0-001_mal

Vedlegg 6: Fremstillingsprosedyre_v0-001_veileder

Vedlegg 7: Markedsundersøkelse_v0-001_mal

Vedlegg 8: Markedsundersøkelse_v0-001_veileder

Referanser

[1] *CE-merking av egenprodusert in vitro-diagnostisk utstyr (IVD)*, Sosial- og helsedirektoratet, 2005.

[2] «Forskrift om medisinsk utstyr,» Lovdata, 15 12 2005. [Internett]. Available: https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2005-12-15-1690/KAPITTEL_9#KAPITTEL_9. [Funnet 22 10 2020].

[3] *Veileder til forskrift om håndtering av medisinsk utstyr (håndteringsforskriften)*, Helsedirektoratet og Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap, 2016.

Versjonshistorikk

| | |
|--------|---|
| v0.001 | Første arbeidsversjon |
| v0.006 | Angitt arbeidsversjon som v.006 for å samkjøre med annet versjonssystem Eksportert arbeidsversjon og opprettet versjon v.007 |
| V0.007 | Endring av veileder til word-format Tilbakemeldinger fra JUR tatt med Brukt uoffisiell oversettelse av IVDR (vedlegg til Lov om medisinsk utstyr 2020) i seksjon om fremtidige regler. Eksportert til eHåndbok og versjon v0.008 opprettet |
| V0.008 | Skrevet om 5.4 Implementering av IVDR i lovverk Fjernet seksjon 5.4.1. Overgangsregler fra direktiv til forordning Skrevet om 5.3.1 Krav om etterlevelse av Vedlegg 1 Flyttet enkelte vedlegg til referanser Revidert seksjon: 6.2 Dokumentasjon nødvendig for egentilvirket IVD-utstyr under IVDR Eksportert til eHåndbok og versjon v0.009 opprettet |
| v.009 | Revidert 6.2.4 Valideringsrapport Revidert 6.2.3 Fremstillingsprosedyre og lagt til aktuelle vedlegg. Eksportert til eHåndbok og versjon v0.010 opprettet |

7.4 Vedlegg 4 – Semistrukturert intervjuguide med HSØ-prosjektdeltakere

1. *Velkommen, introduksjon av oss/bacheloroppgaven*

2. *Informasjon om HSØ-prosjektet og Cathrine/Linda*

- a. Først ønsker vi gjerne at dere forteller litt om bakgrunnen deres og om deres rolle i HSØ-prosjektet
- b. Siste status på prosjektet (ref. e-post)
- c. Hva er etter deres mening fordelene med IVDR i forhold til de gamle direktivene?
- d. Hva er de største utfordringene med IVDR innen genetikk-feltet?
 - i. Hva er spesielt for genetikk/genetiske analyser sammenlignet med andre laboratoriespesialiteter?
- e. Hva kan gjøres på nasjonalt nivå for å tilrettelegge innføringen av IVDR lokalt?
- f. Hvordan vil IVDR påvirke samarbeid mellom ulike sykehus og utveksling av metoder/utstyr?

3. *Retningslinjer for tolkning av forordningen*

- a. Så langt vi har klart å finne ut så har ikke Statens legemiddelverk gitt ut noen retningslinjer for tolkning av den nye forordningen (IVDR), forventes dette?

4. *Konkrete spørsmål*

- a. Hva er tiltenkt formål med EUDAMED?
- b. Hvordan vil implementering av IVDR påvirkes av om laboratoriet ikke er akkreditert etter ISO15189? Hva slags innvirkning vil dette ha selv om laboratoriet følger ISO15189?

5. *Egenerklæring*

- a. Vi synes det er utfordrerne å forstå hvilke dokumenter som må utformes for å dokumentere aktuelle krav til egenerklæring «Del C» og hva dokumentene skal inneholde. Er dette noe som skal utarbeides felles i Norge slik at alle bruker det samme?
- b. Hvordan skal man på en god nok måte argumentere for at kravene blir møtt? Er det tilstrekkelig å si at det er gjort en vurdering på det (i dokumentet)?
- c. Under punkt 3.8 i del C står det om krav til utstyr som er koblet til en strømkilde. Vår oppgave omhandler sekvenseringsprimere, men det benyttes jo også PCR-maskin samt sekvenseringsrobot. Er dette irrelevant siden primerene ikke direkte er koblet til strøm?
- d. Vet dere om det har kommet/kommer noen retningslinjer for hva som menes med offentlig tilgjengelig før 2022? I dokumentene vi har sett på står det at det enda ikke er helt avklart hva som menes med offentlig tilgjengelig.
- e. For sangersekvensering/PCR er vel ikke punkt om infeksjon og mikrobiell kontaminering, beskyttelse om stråling og utstyr med en målefunksjon aktuelt? Må dette konstateres i et dokument?

6. *Markedsundersøkelse:*

- a. Har det kommet noe nytt om hvordan dette skal gjennomføres?
- b. Hva er status per dags dato?

7.5 Vedlegg 5 – Utdrag fra «Veileder for egenerklæring for egentilvirket IVD-utstyr brukt ved helseinstitusjon»

Egenerklæring for egentilvirket IVD-utstyr brukt ved helseinstitusjon

Veileder

Utarbeidet: 24/11/2020

Utarbeidet av: Rolf A. Klaasen
Avdeling for Medisinsk biokjemi
Oslo universitetssykehus

Versjon: v0.002

Vedlegg til Veileder til regelverk for egenfremstilte analyser til in vitro diagnostikk

Status: Under arbeid

Dokumenter er under arbeid. Innhold som kommer i senere versjon er angitt i [rød klammeparentes]

1.3. Hensikt

Denne veilederen, med tilhørende mal, har som hensikt å presentere en hvordan egenerklæring for egentilvirket kit kan utformes.

1.4. Krav til egenerklæring i EU 2017/746

EU Forordning 2017/746 (IVDR) krever at helseinstitusjoner som bruker egentilvirket IVD-utstyr fremlegger en egenerklæring på dette:

[K]ravene i denne forordning [får] ikke anvendelse på utstyr som bare framstilles og brukes i helseinstitusjoner som er etablert i Unionen, forutsatt at alle følgende vilkår er oppfylt:

f) Helseinstitusjonen utarbeider en erklæring som den skal gjøre offentlig tilgjengelig, og som inneholder

i) navnet på og adressen til helseinstitusjonen som har framstilt utstyret,
ii) opplysningene som er nødvendige for å identifisere utstyret,
iii) en erklæring om at utstyret oppfyller de generelle kravene til sikkerhet og ytelse fastsatt i vedlegg I() til denne forordning, og, dersom det er relevant, informasjon om hvilke krav som ikke er fullt ut oppfylt, sammen med en begrunnelse for dette.*

(EU 2017/746 artikkel 5.5 bokstav f)

() Se Veileder til regelverk for egenfremstilte analyser til in vitro diagnostikk for mer informasjon.*

2. Mal for egenerklæring

2.1. Overordnet struktur

Egenerklæringen består av tre deler:

- Del A – Informasjon om institusjon og formell erklæring.
- Del B – Liste over utstyr som erklæringen gjelder for.
- Del C – Dokumentasjon på at relevante krav i Vedlegg 1 er møtt.

Del A og B skal gjøres offentlig tilgjengelig, mens Del C trengs ikke å publiseres. Del C utleveres til autorisert myndighet på forespørsel.

2.2. Del A – Informasjon om institusjon

Informasjonen i Del A skal gjøre det mulig for myndigheter og forstå hvem som fremstiller og bruker utstyret. Del A vil også være den formelle deklarasjonen på at egenprodusert IVD-utstyr listet i Del B er fremstilt og brukes i henhold til reglene. Del A skal gjøres offentlig tilgjengelig sammen med Del B.

2.2.1. Tabell A.1 - Produsentinformasjon

Navn: Navn på juridisk enhet som fremstiller og brukes utstyret. Egenprodusert IVD-utstyr kan ikke overføres til en annen juridisk enhet som betyr at organisasjonen som skrives her er de eneste som for lov til å bruke det aktuelle utstyret.

Organisasjonsnummer: Organisasjonsnummer tilhørende organisasjonsnavnet nevnt over.

Adresse: Besøksadresse til laboratoriet som fremstiller og anvender IVD-utstyret.

Kontaktperson, stilling, avdeling, telefon og epost: Navn og stillingstittel på ansatt som myndigheter kan kontakte for å etterspørre ytterligere informasjon, samt hvilken avdeling personen er organisert under og vedkommens kontaktinformasjon.

Eksempel på utfylling:

| A.1 Produsentinformasjon | |
|--------------------------|---------------------------------|
| Navn: | Oslo universitetssykehus |
| Organisasjonsnummer: | 993 467 049 |
| Adresse: | Ullernchausseen 70 0379 Oslo |
| Kontaktperson: | Kari Nordmann |
| Stilling: | Laboratorieleder |
| Avdeling: | Sentrallaboratoriet |
| Telefon: | 99 88 77 66 |
| Epost: | Kari.nordmann@ous-hf.no |

2.2.2. Tabell A.2 – Deklarasjon

Deklarasjonen signeres og dateres av personen som vil være ansvarlig. Denne personen trenger ikke å være samme person som er angitt som kontaktperson i Tabell A.1

Eksempel på utfylling:

| A.2 Deklarasjon | |
|--|--|
| <p>IVD-utstyr angitt i del B fremstilles og anvendes i denne helseinstitusjonen i henhold til kravene i EU Forordning 2017/746 Artikkel 5 nr. 5 og oppfyller de generelle kravene i Vedlegg I.</p> <p>Alt IVD-utstyr fremstilles og anvendes som beskrevet i organisasjonens interne kvalitetssystem.</p> <p>Krav i Vedlegg I som ikke er fullt ut oppfylt og en begrunnelse for dette er angitt i del C.</p> <p>Dokumentasjon kan utleveres på forespørsel til autorisert myndighet</p> | <p>Signatur på vegne av organisasjonen</p> <p><i>Kari Nordmann</i></p> <p>.....</p> <p>Navn: Kari Nordmann</p> <p>Dato: 22/05/2022</p> |

2.3. Del B – Informasjon om utstyr

Del B skal inneholde informasjon som gjør det mulig for myndighet å identifisere IVD-utstyret som blir fremstilt og bruk under *in house* unntaket. Flere forskjellige IVD-utstyr kan listes i Del B hvis det er ønskelig å lage en egenerklæring for flere IVD-utstyr/analyser samtidig. Erklæringen i Del A gjelder for alt utstyr listet i Del B, dvs at Del A trenger kun å fylles ut en gang. Hvis det fylles inn flere utstyr i Del B, må det lages en Del C per utstyr. Romertallene i første kolonne brukes til å koble rett Del C til hvert utstyr. Rader kan legges til eller fjernes etter behov. Del B gjøres offentlig tilgjengelig sammen med Del A.

IVD-utstyr: Navnet på IVD-utstyret. Hvis IVD-utstyret er en fullstendig analyse (kit) vil navnet her som oftest være navnet laboratoriet bruker på analysen.

Kodesystem: Hvis det finnes en identifikasjonssystem som beskriver IVD-utstyret på en tilfredsstillende måte som kan dette kodesystemet angis her. Et slikt kodesystem kan være *Global Medical Device Nomenclature* (GMDN). Hvis det ikke finnes noen egnet kodesystem, kan denne settes til «Internt».

Referansekode: Hvis det finnes et egnet kodesystem, så angis aktuell referansekode her. Hvis kodesystemet er angitt som «Internt» kan en referansekode til et internt dokument som identifiserer utstyret (bestanddel og tiltenkt bruk, for eksempel en metodebeskrivelse) brukes.

Eksempel på utfylling:

| Del B - IVD-utstyr | | | |
|--|------------|------------|---------------|
| Deklarasjonen i Del A gjelder for følgende IVD-utstyr: | | | |
| | IVD-utstyr | Kodesystem | Referansekode |
| I | ANGOL | GMDN | 1234 |
| II | ANINF | Internt | 5678 |
| III | | | |

Hvis analysen har GMDN kode, kan GMDN angis som kodesystem og GMDN kode angis som referansekode

Hvis analysen ikke har GMDN kode/annen internasjonal referansekode så kan et internt referansenummer brukes

Dette kan være dokumentkode til en metodebeskrivelse eller lignende

2.4. Del C – Dokumentasjon på krav

Det utarbeides en Del C per rad i Del B. Romertallene i Del B brukes til å koble korrekt Del C og utstyr. Bruk romertall i overskriftene til å knytte riktig Del C og utstyr listet i Del B.

Del C skal være en oversikt over dokumentasjon på at kravene i IVDR Vedlegg 1 er tilfredsstillt og relevant dokumentasjon må legges sammen med Del C.

Viktig!

Krav i Vedlegg 1 som ikke blir fullt ut oppfylt og begrunnelse må gjøres offentlig tilgjengelig (se 1.4 ovenfor).

Del C skal derfor være del av egenerklæring som gjøres offentlig tilgjengelig, men underliggende dokumentasjon det henvises til behøver ikke å gjøres offentlig tilgjengelig.

Underliggende dokumentasjon må kun utleveres til autorisert myndighet på forespørsel.

2.4.1. Overordnet informasjon og dokumentasjon på manglende utstyr på markedet

Referansekode: Referansesystem og -kode som er brukt i Del B føres inn her.

Referanse til teknisk dokumentasjon: Her listes navn/dokumentnummer på underliggende dokumentasjon. Mye av den underliggende dokumentasjonen vil være i institusjonens elektroniske dokumentstyringssystem med et referansenummer (dokument id eller lignende). Slike referansekoder kan brukes her. Den underliggende dokumentasjonen legges ved som vedlegg til slutt.

Tiltenkt bruk: Kort beskrivelse av hva utstyret skal brukes til. Analytt, prøvemateriale, pasientpopulasjon og indikasjon for analysen beskrives.

Mangel på tilsvarende IVD-utstyr på markedet: IVDR tillater ikke bruk av egenprodusert IVD-utstyr hvis det finnes tilsvarende CE-IVD merket utstyr på markedet som kan dekke det medisinske behovet. Helseinstitusjonen må dokumentere at det medisinske behovet ikke er dekket av CE-IVD merket utstyr og utlevere denne dokumentasjonen på forespørsel fra myndighet. Henvisning til dokument som viser dette kan angis, og dokumentet legges ved.

Risikoklassifisering (A-D): Utstyret risikoklassifisering angis her. A er laveste klasse og B er høyeste klasse. Se IVDR Vedlegg VIII for klassifiseringsregler.

Begrunnelse: Her angis det hvilken regel i IVDR Annex VIII som bestemmer at utstyret faller inn under klassen angitt over.

Eksempel på utfylling:

| | | |
|---|--|--|
| Del C | | Samme romertall og navn som i Del B |
| Utstyr nr I | | |
| ANGOL | | Samme referansekode som i Del B, evt hvilken kodesystem som er brukt |
| Referansekode | Internt 1234 | |
| Referanse til teknisk dokumentasjon | Dok.id 99001 – ANGOL Metode Dok.id 99002 – ANGOL Reagensfremstilling Dok.id 99003 – ANGOL Validering Dok.id 99004 – ANGOL Markedsundersøkelse | Liste over alle dokumenter som evt leveres ut samme med Del C |
| Tiltenkt bruk | Kit bestående av kalibratorer, kontroller og reagenser for kvantifisering av antistoffer mot golimumab hos pasienter som bruker golimumab som legemiddel. | For veiledning rundt dokumentasjon på manglende CE-IVD merket utstyr, se «Veileder til regelverk for egenfremstilte analyser til in vitro diagnostikk» |
| Mangel på tilsvarende IVD-utstyr på markedet. | Utstyr tilsvarende IVD-utstyr anført over er ikke funnet på markedet. Dokumentasjon på manglende tilsvarende IVD-utstyr plassert på markedet foreligger i dok.id 99004 | |
| Risiko-klassifisering (A-D) | B | |
| Begrunnelse | Det angitte IVD-utstyret er vurdert til å være i risikoklassifisering over etter IVDR Vedlegg VIII Regel 6: «Utstyr som ikke omfattes av klassifiseringsreglene nevnt ovenfor, klassifiseres i klasse B.» | |

2.4.2. Dokumentasjon av krav i IVDR Vedlegg 1

Tabellen er utformet til å være en systematisk oversikt over krav i IVDR Vedlegg I som må dokumenteres. Ved hvert krav henvises det til hvilken underliggende teknisk dokumentasjon som viser at kravet er møtt. Enkelte av kravene vil ikke være relevant for alle typer utstyr og dette kan kommenteres i kolonnen «Merknad».

Eksempel 1:

I dette eksempelet har laboratoriet utarbeidet tre separate dokumenter:

- 1) **Metodedokument** som beskriver bruk av utstyret (komponenter, tiltenkt bruk, utførelse av analyse, oppbevaring/kasting av reagenser etc.)
- 2) **Fremstillingsprotokoll** som beskriver hvordan reagenser lages
- 3) **Valideringsrapport** som viser ytelsen til analysen

| Del C- Utstyr nr I | | |
|---|---|---|
| ANGOL | | |
| Dokumentasjon på aktuelle krav i IVDR Vedlegg 1 | | |
| Krav | Referanse til relevant dokumentasjon | Merknad |
| Ytelse | Dok. nr 9903 – ANGOL, Validering | |
| Kjemiske, fysiske og biologiske egenskaper | Dok. nr 9902 – ANGOL, Reagensfremstilling Dok. nr 9901 – ANGOL, Metode | Enkelte av komponentene inneholder karbongene komponenter, men ikke i nivåer som anses som risiko |
| Infeksjon og mikrobiell kontaminering | Dok. nr 9902 – ANGOL, Reagensfremstilling Dok. nr 9901 – ANGOL, Metode | |
| Innhold av komponenter av biologisk opprinnelse | Dok. nr 9902 – ANGOL, Reagensfremstilling Dok. nr 9901 – ANGOL, Metode | Noen av utstyrets komponenter inneholder humant serum |
| Beskyttelse mot stråling | Dok. nr 9902 – ANGOL, Reagensfremstilling Dok. nr 9901 – ANGOL, Metode | Utstyret inneholder ingen kilder til stråling |
| Utstyr med en målefunksjon | Dok. nr 9901 – Metodebeskrivelse | Utstyret har en kvantitativ funksjon. |
| Elektroniske programmerbare systemer | | Utstyret inneholder ingen elektroniske programmerbare systemer |
| Utstyr tilkoblet en energikilde | | Utstyret er ikke tilkoblet energikilder |
| Beskyttelse mot mekanisk eller termisk fare | Dok. nr 9902 – ANGOL, Reagensfremstilling | Utstyret utgjør ingen termisk eller mekanisk fare |
| Merking og bruksanvisning | Dok. nr 9901 – ANGOL, Metode | |

Hvis et krav ikke er aktuelt, så angis dette som merknad.

Det kan fortsatt henvises til relevant dokumentasjon som viser hvorfor kravet ikke er relevant

I dette eksempelet viser «Fremstillingsprosedyre» at det ikke brukes mikroorganismer i/til fremstilling og «metodebeskrivelse» viser at utstyret må behandles som sterilt

Eksempel 2:

I dette eksempelet har laboratoriet fire dokumenter:

- 1) Dokument for fremstilling av analysespesifikke reagenser (dok R-123)
- 2) Dokument for fremstilling av generelle reagenser til instrumentet (dok R-456)
- 3) Dokument for hvordan instrumentet brukes (både generelt og for å utføre den aktuelle analysen)
- 4) Dokument som viser valideringsdata for analysen

| Del C- Utstyr II | | |
|---|--|---|
| Serum Vit D | | |
| Dokumentasjon på aktuelle krav i 2017/746 Vedlegg I | | |
| Krav | Referanse til relevant dokumentasjon | Merknad |
| Ytelse | V-789 Validering Serum Vit D | |
| Kjemiske, fysiske og biologiske egenskaper | R-123 Reagenser Serum Vit D R-456 Reagenser DiagNox MS | |
| Infeksjon og mikrobiell kontaminering | R-123 Reagenser Serum Vit D R-456 Reagenser DiagNox MS | Utstyret utgjør ingen mikrobiell risiko |
| Innhold av komponenter av biologisk opprinnelse | R-123 Reagenser Serum Vit D R-456 Reagenser DiagNox MS | |
| Beskyttelse mot stråling | R-123 Reagenser Serum Vit D R-456 Reagenser DiagNox MS | Utstyret har ingen kilder til stråling |
| Utstyr med en målefunksjon | R-123 Reagenser Serum Vit D I-789 Serum Vit D på DiagNox MS | |
| Elektroniske programmerbare systemer | R-123 Reagenser Serum Vit D R-456 Reagenser DiagNox HPLC-MS | Utstyret inneholder ikke programvare |
| Utstyr tilkoblet en energikilde | R-123 Reagenser Serum Vit D R-456 Reagenser DiagNox MS | Utstyret er ikke tilkoblet en energikilde |
| Beskyttelse mot mekanisk eller termisk fare | R-123 Reagenser Serum Vit D R-456 Reagenser DiagNox MS | |
| Merking og bruksanvisning | R-123 Reagenser Serum Vit D I-789 Serum Vit D på DiagNox MS R-456 Reagenser DiagNox MS I789 Serum Vit D på DiagNox MS | |

3. Forklaring av krav i IVDR Annex I

Kravene i Del C gjenspeiler krav i IVDR Vedlegg I. Under følger en oversikt over hvilke deler i IVDR Vedlegg I om hører til de forskjellige kravene i Del C. De oppgitte nummeringene refererer til aktuelt punkt i IVDR Vedlegg I.

| Krav | Relevante punkter i IVDR Vedlegg I |
|--|---|
| <i>Ytelse</i> | 9.1: Ytelse skal være slik en påstår 9.2: Ytelse skal være holdbar så lenge man påstår 10.1: Interferens skal være kartlagt 14.1: Utstyr med målefunksjon skal ha egnet ytelse |
| <i>Kjemiske, fysiske og biologiske egenskaper</i> | 10.2: Emballeres slik at bruker ikke utsettes for risiko. 10.3: Minimert bruk av CMR/hormonforstyrrende stoffer 10.4: Emballasje skal beskytte produktet 13.2e: Emballasje skal beskytte produktet |
| <i>Infeksjon og mikrobiell kontaminering</i> | 11.1: Ved infeksjonsfare, pakket slik at dette er minimert. 11.2: Sterilt utstyr er pakket tilfredsstillende 11.3: Sterilisering skal følge validerte metoder 11.4: Sterilt utstyr skal fremstilles i egnet omgivelse 11.5: Også ikke sterilt utstyr; Emballasje skal beskytte 12: Inaktivering skal følge validerte metoder |
| <i>Innhold av komponenter av biologisk opprinnelse</i> | 12: Biologisk materiale skal komme fra sikker kilde |
| <i>Beskyttelse mot stråling</i> | 15.1-2: Stråling fra utstyr skal minimeres |
| <i>Utstyr med en målefunksjon</i> | 9.3: Metrologisk sporbarhet tilbake til et referansestoff 14.4: Bruke legal målenhet listet i 80/181/EØF |
| <i>Elektroniske programmerbare systemer</i> | 13.2d: Ingen negativ interaksjon med IT-miljø 16.1-4: Krav til utstyr som er programvare |
| <i>Utstyr tilkoblet en energikilde</i> | 17.1-5: Krav til utstyr som tilkobles strøm/batteri |
| <i>Beskyttelser mot mekanisk eller termisk fare</i> | 13.3: Minimert risiko for brann/eksplosjon |
| <i>Merking og bruksanvisning</i> | 11.2: «Utstyr som er merket sterilt...» 11.6: Klar differensiering mellom ikke/steril utgave 13.1: Begrensning i type tilleggsprodukt er angitt 13.6: Kassarasjon beskrevet 15.2b: Merket med «strålefare» 15.3: Informasjon om stråling (mengde ++) 20.2: Krav til merking (etikett) som settes på utstyr |

Under følger en vurdering av hvert punkt listet i tabellen over.

3.1. Ytelse

Relevant tekst i Vedlegg I

Vedlegg I punkt 9.1

7.6 Vedlegg 6 – «Metode; Sangersekvensering, AMG», ID 27572 - EQS

Dokument «Metode; Sangersekvensering, AMG», ID 27572 - EQS

Metode; Sangersekvensering, AMG

Forfatter: Kristin Bye

Godkjent av: Gudrun Hovstein Erikstad

Gyldig fra: 07.09.2017

Revisjonsfrist: 07.09.2019

Revisjon: 2.4

ID: 27572

Frist for revisjon av dette dokumentet er passert.

Hensikt og omfang

Prosedyren skal sikre korrekt prøvebearbeidelse før sangersekvensering ved ABI3130xl og ABI3730 og anvendelse av analyseinstrumentene. Prosedyren inneholder grunnlagsinformasjon og arbeidsbeskrivelse for sangersekvensering.

Ansvar

Prosedyren utføres av opplært laboratoriepersonell ved Avdeling for medisinsk genetikk, St. Olavs Hospital.

Utskrift av prosedyre  ikke gyldig dokument, ID-30504 finnes ved ABI 3730.

Arbeidsbeskrivelse

Instrumenter

- Hamilton Post-PCR robot
- PCR-maskin
- Mikser for 96-brønners brett
- ABI3130/ABI3730 Genetic Analyzer

Reagenser og utstyr:

Noen av disse reagensene er faremerket. Disse er merket med Δ i reagensoversikten. Les HMS-datablad for disse reagensene og ta anbefalte forholdsregler.

| Varenavn | Faremerking | Oppbevaring | Avfallshåndtering |
|--|-------------|----------------------------|---------------------------|
| Prøvebrett; 96 brønner, med eller uten barkode | | Hovedlab., skuff | Risikoavfall, benk |
| A'SAP PCR clean up kit | | Hovedlab., fryser | |
| Kjøleblokk til 96-brønnersbrett | | Hovedlab., fryser | |
| MicroAmp™ Clear Adhesive Film | | Hovedlab./Prep-lab., skuff | |
| BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit | | Prep-lab., fryser | |
| Sterilt vann | | Prep-lab., kjøleskap | |
| BigDye Xterminator kit | Δ | Hovedlab., kjøleskap | Risikoavfall, Avtrekkskap |
| ABI 10x og 1x buffer m/EDTA | Δ | Instrumentrom, kjøleskap | Risikoavfall, benk |
| 3130/3730 POP7™ Polymer | Δ | Instrumentrom, kjøleskap | Risikoavfall, benk |
| 3130xl/3730 Capillary Array | | Instrumentrom | Risikoavfall, benk |
| Plate Septa 96-well | | Instrumentrom | |
| Beholder til prøvebrett (Plate Base 96-well) | | Instrumentrom | |

Automatisk forbehandling av prøver

 [Metode; Pipetteringsrobot, Post-PCR, AMG](#)

Manuell forbehandling av prøver

 [Arbeidsark; DNA - Sangersekvensering ulike polymeraser, AMG](#), arkfane «Sekv».

- Sam og XTerminator kan tilsettes hver for seg hvis få prøver skal renses
- Arbeid med BigDye XTerminator Kit gjøres i avtrekk
- XTerminator solution må vortexes minst 10 sekunder før bruk (kan stå i maks 2 minutter før den må vortexes på nytt)
- Bland og vortex miksen til løsningen er homogen (kan stå i maks 1 minutt før den må vortexes på nytt)
- Miksen kan lagres i en lukket beholder i opptil 5 dager i kjøleskap. Skriv dato og sign. på beholderen hvis miksen skal lagres.
- Hvis traubrukes, kan miksen blandes ved å bevege traubet frem og tilbake slik at det dannes en "bølgebevegelse" i miksen
- Fordel miksen, forsegle platen, og rist på Eppendorf MixMate i 30 min ved 2000 rpm.
- Platen sentrifugeres i 2 minutter ved 1000xg.
- Prøvene kan stå i romtemperatur i 48 timer, i kjøleskap eller fryser i opptil 10 dager. Husk å forsegle platen med plastfilm.

Sekvensering på ABI

For programmering og vedlikehold av ABI3130xl/ABI3730 Genetic Analyser se brukermanualer:

- Applied Biosystems 3130/3130xl Genetic Analyzers: Getting Started Guide
- Applied Biosystems® 3730/3730xl: DNA analyzer Getting Started Guide.

| ABI3130xl | ABI3730 |
|--|--|
| Åpne "Data Collection Software" | Åpne "Data Collection Software" |
| Trykk på + ved ga3130xl | Trykk på + ved ga3730 |
| Gå inn på Plate Manager | Gå inn på Plate Manager |
| Trykk New og fyll ut følgende felt: | Trykk New og fyll ut følgende felt: |
| ➤ Name: dato, navn på oppsett | ➤ Id: dato, navn på oppsett eller barkode på PCR-brett. |
| ➤ | ➤ Name: dato, navn på oppsett |
| ➤ | ➤ Plate sealing: septa |
| ➤ Application: SequencingAnalysis | ➤ Application: SequencingAnalysis |
| ➤ Owner Name: MedGen/MolPat | ➤ Owner Name: MedGen/MolPat |
| ➤ Operator Name: ditt navn | ➤ Operator Name: ditt navn |
| ➤ Velg OK | ➤ Velg OK |
| Fyll ut Sequencing Analyser Plate Editor, slik som prøvene er pipettert. ABI-platene er delt inn i kolonner med tall og rader med bokstaver. | ➤ Fyll ut Sequencing Analyser Plate Editor, slik som prøvene er pipettert. ABI-platene er delt inn i kolonner med tall og rader med bokstaver. |
| ○ Well: koordinatene på prøvebrettet | ○ Well: koordinatene på prøvebrettet |
| ○ Priority: kan endres slik at et helt run blir prioritert (kjørt først). Mindre tall. | ○ Priority: kan endres slik at et helt run blir prioritert (kjørt først). Mindre tall |
| ○ Sample Name: se arbeidsark | ○ Sample Name: se arbeidsark |
| ○ Resultat Group: MedGen_Seq/MolPat_Seq | ○ Resultat Group: MedGen_Seq/MolPat_seq |
| ○ Instrument Protocol1: Se arbeidsark | ○ Instrument Protocol1: Se arbeidsark |

Validering/verifisering

Metoden har vist sin gyldighet gjennom lang tids bruk. Det første ABI instrumentet og Sangersekvensering ble tatt i bruk i 1998. Metoden blir løpende verifisert. Dette skjer ved verifisering av funn i tillegg til deltakelse i eksterne kvalitetsprogrammer.

Bruksområde for sekvensering

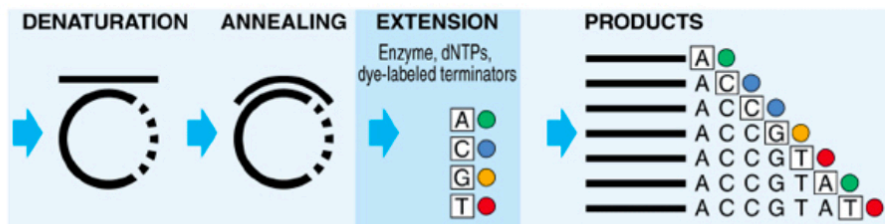
Sekvensering er en teknikk som benyttes i stor utstrekning for påvisning av kjente og ukjente DNA- og RNA-sekvensvarianter.

Rensing av PCR-templat som skal brukes til sangersekvensering

Ved sekvensering er det viktig at PCR-produktet er spesifikt. Rensereagensene fjerner overflødige primere og nukleotider enzymatisk fra PCR-reaksjonen uten tap av PCR-produkt. Enzymet tilsettes direkte til PCR-produktet, og under inkubering ved 37 °C blir overflødige primere og nukleotider brutt ned av enzymet. Enzymet blir deretter inaktivert ved 80 °C. Enzymatisk rensing av PCR-produkt kan brukes på PCR-produkt større enn 100 bp.

Sangersekvenserings-PCR

Ved sekvenserings-PCR amplifiseres singelstranded DNA. Sekvenserings-reagensene består blant annet av fluorescensmerkede ddNTP. Fluorescensmerkede ddNTP (dideoxy nucleotide triphosphates) mangler 3'OH grupper som er nødvendig for binding til neste nukleotid. Fluorescensmerkede nukleotider kobles på enden av hvert fragment. Under sekvenseringsreaksjonen blir det laget fragmenter med ulik lengde. Antallet som blir laget av hvert fragment er tilfeldig, dvs at forholdet mellom de ulike fragmentene i sekvenseringsmixen ikke er 1:1. Se figur 1.



Figur 1. Skjematisk beskrivelse av sekvenserings-PCR.

Annealing-temperaturen under sekvenserings-PCR vil være spesifikk for hver primer som benyttes. Temperaturen skal være lik eller 2-3 °C lavere enn temperaturen som benyttes ved PCR-reaksjonen. Annealing-temperaturen bør ikke være høyere enn 60 °C (som er extension-temperaturen).

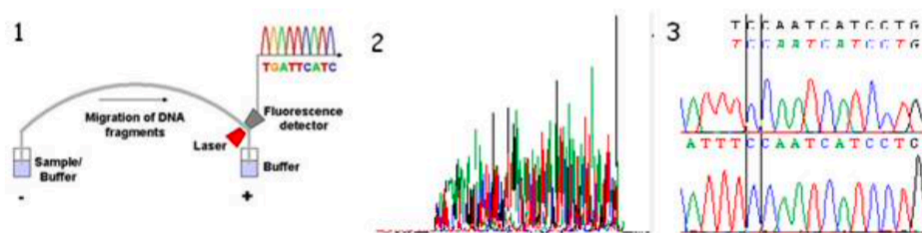
Et godt templat er essensielt for å få en vellykket sekvensering. Eventuell endring i DNA-tråden bør ikke være for nært verken forward eller revers primer. De første ca. 40 basene i sekvensen vil normalt ikke kunne analyseres. Det bør alltid sekvenseres i begge retninger for å kunne sekvensere helt ut til motgående primer og for å kunne dobbeltsjekke eventuelle funn.

Rensing av sekvenseringsprodukt

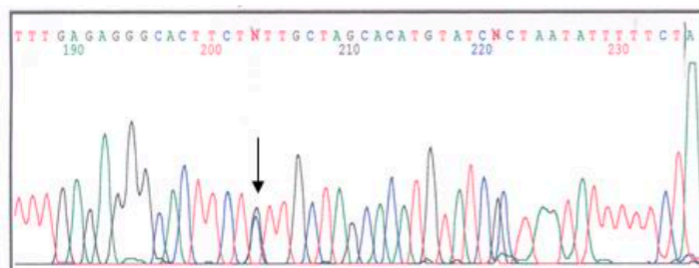
Etter sekvenseringsreaksjonen vil det være rester av fluorescensmerkede nukleotider som ikke har blitt inkorporert i aktuell sekvens. BigDye XTerminator Purification kit fjerner uinkorporerte nukleotider, salter og andre ladede molekyler som kan ha innvirkning på sekvenseringen som gjøres ved kapillærelektroforese på ABI3130xl og ABI3730. BigDye XTerminator Purification Kit består av to reagenser: BigDye XTerminator Solution som står for rensingen og SAM Solution som forsterker virkningen av XTerminator Solution og stabiliserer sekvensproduktet etter rensing.

ABI PRISM 3130 og ABI PRISM 3730 Genetic Analyzer

ABI PRISM 3130xl og ABI3730 Genetic Analyzer er automatiserte kapillærelektroforesesystemer. Sekvenseringsproduktet blir injisert elektrokinetisk inn i kapillærene som er fylt med polymer. Sterk strøm gjør at det negativt ladede DNAet beveger seg mot den positivt ladede elektroden. Like ved den positivt ladede elektroden, beveger fragmentene seg gjennom en laserstråle. Når fluorescensen treffer lyset fra laseren i instrumentet, sendes det ut et karakteristisk spektrum fra hver av de fire nukleotidene. Samtidig detekterer et CCD-kamera disse signalene etter som fragmentene i økende lengde passerer deteksjonscellen under elektroforesen. Data collection-software konverterer fluorescenssignalene til digitale data og videre til elektrogram som behandles videre i egne analyseprogrammer. Se figur 2 og figur 3.



Figur 2. Bilde 1 viser skjematisk oversikt over ABI-kapillærelektroforese. Bilde 2 viser raw data fra data-collection. Bilde 3 viser elektrogram fra analyseprogrammet SeqScape.



Figur 3. Heterozygot variant (C>G) i et DNA-fragment

Referanser

<http://www.lifetechnologies.com/us/en/home/life-science/sequencing/sanger-sequencing/sanger-dna-sequencing.html>

Applied Biosystem: Applied Biosystems® 3730/3130xl DNA analyzer

Relaterte dokumenter:

- Metode; Brukerveiledning til ABI 3730, MedGen Lab
- Metode; Pipetteringsrobot, Post-PCR, AMG
- Resultatbehandling; SeqScape - Analysering, AMG
- Resultatbehandling; SeqScape - Vurdering av Rådata, MedGen Lab.

Relaterte lenker:

- Sanger DNA Sequencing Workflow (Beskrivelse fra leverandør av instrument og reagenser)
- User Guide SeqScape Software 3

7.7 Vedlegg 7 – «Primere; mottak og fortynning, MedGen Lab», ID 32567 - EQS

Dokument «Primere; mottak og fortynning, MedGen Lab», ID 32567 - EQS

Primere; mottak og fortynning, MedGen Lab

Forfatter: Kristin Bye
Godkjent av: Margit Dagsdatter Haugsnes

Gyldig fra: 23.04.2020
Revisjonsfrist: 23.04.2022

Revisjon: 2.1
ID: 32567

Hensikt og omfang

Dokumentet skal sikre riktig fortynning og bruk av primer stock- og bruks-løsninger. Dokumentet gjelder for Avdeling for medisinsk genetik, seksjon for medisinsk genetisk lab.

Ansvar

Ansaret ligger hos ansatte ved seksjon for Medisinsk genetisk laboratorium.

Grunnlagsinformasjon

Primere brukes i alle PCR reaksjoner. Alle primere blir spesialbestilt, se prosedyre [Primere; Design og bestilling, MedGen Lab](#). Stock-løsningene bestilles fra leverandør (Eurogentec) og tilsendes som tørrstoff eller ferdig oppløst i vann.

Referanser

Eurogentec Technical Data Sheet (TDS) og EQS prosedyre [Primere; Design og bestilling, MedGen Lab](#).

www.eurogentec.com/uploads/FileBrowse/Brochures/Oligonucleotides/Life%20Science%20Oligonucleotides.pdf

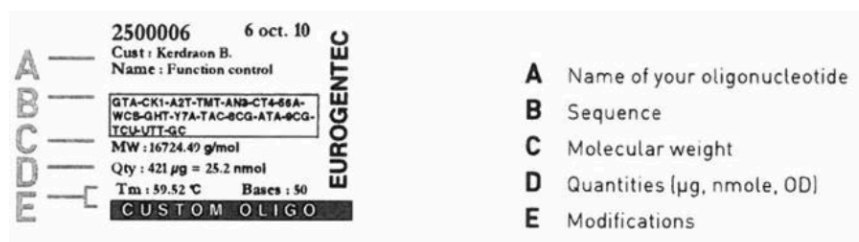
HMS

Løsningene behandles som restavfall. Rørene som kastes i restavfallet skal være lukket.

Arbeidsbeskrivelse

Primerløsningene ankommer laboratoriet per post, romtemperert. Den som mottar pakken er ansvarlig for å varsle bestiller at primerne har ankommet.

Primer rørene er bl.a merket med:




Figur 1: Merking av primerrør i fra leverandør.

Technical Data Sheet (TDS), som blir tilsendt på mail til bestiller, inneholder bl.a informasjon om fortynning, merking og lagring av primer stock-løsningene.

Sample tube Technical Data Sheet (TDS)



OLIGONUCLEOTIDE
Technical Data Sheet (TDS)

| | | |
|---|---|---|
| YOUR ORDER NUMBER | NRU / SON | DATE |
| 1111111110 |  | 28-Oct-10 |
| CUSTOMER | ADDRESS / INSTITUTION | |
| Kertraon B. | BELGIUM 4000 Liège | |
| OLIGO NAME | BATCH | SCALE CHEMISTRY BASES |
| Function control | 2500006 | 200 nmol DNA 50 |
| SEQUENCE (5' → 3') | * Phosphorothioate linkage | |
| 1 | GTA-CK1-AZT-TMT-AN3-CT4-S6A-WCS-GHT-Y7A-TAC-8CQ-ATA-9CG-TCU-UTT-GC | |
| BACKBONE (BASES + LINKAGES) | | |
| A | 8 GC (%) | 26.0 Quantity (OD@260nm) |
| C | 8 MW (g.mol ⁻¹) | 16724.5 (nmol) |
| G | 5 Ext. coeff. (l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹) | 498800 (µg) |
| U / T | 2 / 11 Tm (°C) | 59.5 |
| Others | 9 | |
| Wobblers | 7 | |
| MODIFICATION(S) | | |
| Mod 3' | BHQ-1™ 554.49 | Mod 4 LNA T @ 332.2 1 |
| Mod 5' | Atto 565 672.74 | Mod 5 2' OMe C 319.21 1 |
| | | Mod 6 2' OMe G 359.2 1 |
| Mod 1 | LNA A @ 341.21 | Mod 7 2' OMe U 320.2 1 |
| Mod 2 | LNA C @ 331.22 | Mod 8 5-Me dC 303.21 1 |
| Mod 3 | LNA G @ 357.21 | Mod 9 Carboxy dT 360.22 1 |
| PURIFICATION(S) | | |
| HPLC-RP HPLC-IEX | | |
| ADDITIONAL SERVICE(S) | | |
| FORMAT | Dried | ALICUOTING Number of Aliquots 3 |
| QUALITY CONTROL(S) | | |
| MS HPLC-RP CGE | Passed | |
| DELIVERY CONDITION | | |
| Room Temperature | | |
| RECONSTITUTION | | |
| To Make up to 100 µM concentration add 252 µl of recommended buffer. | | |
| To Make up to 20 µM concentration add 1.26 ml of recommended buffer. | | |
| To Make up to 5 µM concentration add 5.04 ml of recommended buffer. | | |
| STORAGE | | |
| 4 °C as dried, -20 °C as solution | | |
| COMMENTS | | |
| General: Tm % GC calculated with 50 mM NaCl and 0 % formamide (PCR conditions) | | |
| Specific: | | |
| HELP | | |
| EUROPE | | NORTH AMERICA |
| If you have any questions feel free to call our Oligo Centre depending on your location: (Belgium, France, Germany, Luxembourg, The Netherlands, United Kingdom, Switzerland, Austria) 00 800 666 00 123 (European toll free number), or send an email to info@eurogentec.com | | If you have questions, please contact our Technical Support Department at +1 (858) 793-2661 or +1 (858) 793-6436 or send an email to info.usa@eurogentec.com |

Figur 2: TDS, Technical Data Sheet i fra leverandør

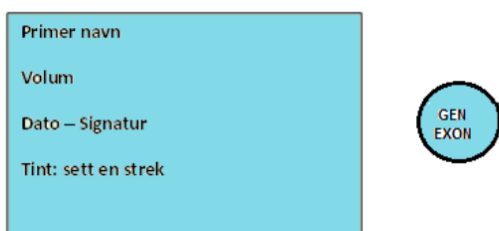
Rørene med tørrstoff oppbevares i kjøleskap 2-8 °C etter mottak. Primere som kommer ferdig fortynnet, fryses: rom 232.05.026, ved -20 °C.

Fortynning og oppbevaring

Tørrstoffet i primer-rørene løses opp i dH₂O (vann) til ønsket konsentrasjon (100µM – stock-løsning), se TDS.

Det skal benyttes vann fra en ny/uåpnet vannflaske. Tiltett vann og miks i 15 sekunder på vortex mikser, la røret stå i 5 minutter og miks 15 sekunder en gang til. Merk røret med dato, signatur og konsentrasjon, samt «primer-navn» på toppa. Stockløsningene oppbevares: rom 232.05.026, ved -20 °C.

Bruksløsningen som brukes til PCR-oppsett består av to stock-løsninger. En s-primer og en tilhørende as-primer. Ulike bruksløsninger kan ha ulik konsentrasjon. Se eget arbeidsark [Arbeidsark; Måling og fortynning av DNA](#) for fortynning av primere til bruks-løsning. Rørene merkes med primer-navn, volum, dato og signatur. Bruks-løsningene lagres ved -20 °C (rom 232.05.026) i maks 12 mnd eller ved 2-8°C i 8-10 uker.



Figur 3. Viser hvordan primer-rørene skal merkes.

Rutiner for tining og frysing

Kvaliteten på stock-løsningene og bruks-løsningene blir dårligere ved mange tin-frys gjentakelser. En bør derfor unngå å tine løsningene ofte.

Bruks-løsninger som brukes mye (daglig eller ukentlig) skal det fortynnes flere rør av samtidig. Bruks-løsninger som brukes ukentlig oppbevares ved -20 °C til de blir tatt i bruk, deretter ved 2-8 °C i 8-10 uker.

Bruks-løsningene som brukes 1-2 ganger i mnd lagres ved -20 °C i maks 12 mnd. fra fortynningsdato. Hver gang bruks-løsningen tines og deretter fryses skal røret merkes med en strek. Når de tines for femte gang, kan de lagres ved 2-8 °C i 8-10 uker, deretter må de kastes i restavfall.

Ulike primerløsninger kan ha ulik holdbarhet. Dette skyldes at sammensetningen er unik for hver løsning. Et tegn på at løsningene begynner å bli degradert er at det ikke blir oppformert PCR-produkt eller dårlige sekvenser. Kast da stockløsningen og bestill ny. Se [Primere; Design og bestilling, MedGen Lab](#).

Når det blir tatt i bruk ny stockløsning eller nye fortynninger så skal dette dokumenteres på arbeidsarket slik at team 3 kan kontrollere kvaliteten.

Rutiner for bruk av Universell sekvenseringsprimere i stor kvanta med BigDye Mix

Sekvenseringsprimere blir blant annet brukt i store batcher med BigDye mix. Kvaliteten på sekvenseringsprimere må være optimal for at vi skal få god kvalitet på sekvensene. I store BigDye-mixer skal det tilsettes universal-primere direkte i fra stock-løsningene.

For å sikre at primere har optimal kvalitet, så fornyes stock-løsningen hver 6. mnd.

Når en mottar nye universal-primere foretas det en kvalitetssjekk. Se vedlegg 1; Kvalitetskontroll av universal sekvenseringsprimere. Kast de gamle primere når de nye er godkjente.

Lagring og holdbarhet

| Produkt | Format | Lagring | Holdbarhet |
|-----------------------|-------------|---------|------------|
| Primer | Tørrstoff | -20 °C | 12 mnd |
| | Løst i vann | 2-8 °C | 2 mnd |
| | Løst i vann | -20 °C | 12 mnd |
| Real-Time qPCR prober | Tørrstoff | -20 °C | 12 mnd |
| | Løst i vann | -20 °C | 12 mnd |

Tabell 1. Viser anbefalte lagrings og holdbarhets informasjon i fra leverandør.

VEDLEGG

Vedlegget skrives ut. All informasjon fylles ut. Ved legget scannes inn og lagres under

I:\STOLAV - Patologen\Patologi\SEKSJON FOR MEDISINSK GENETIKK OG KONTORANALYSER\KVALITET\SEK-Primere

Relaterte vedlegg:

[Kvalitetskontroll av universalprimere](#)

7.8 Vedlegg 8 – Utdrag fra «Veileder for markedsundersøkelse for egentilvirket IVD-utstyr brukt ved helsesituasjoner»

UNDER ARBEID

vedlegg08_Markedsundersøkelse_v0-001_veileder.docx

Markedsundersøkelse for egentilvirket IVD-utstyr brukt ved helseinstitusjon

Veileder

Utarbeidet: 24/11/2020

Utarbeidet av: Rolf A. Klaasen

Avdeling for Medisinsk biokjemi

Oslo universitetssykehus

Versjon: v0.001

Vedlegg til Veileder til regelverk for egenfremstilte analyser til in vitro diagnostikk

Status: Under arbeid

Dokumenter er under arbeid. Innhold som kommer i senere versjon er angitt i [rød klammeparentes]

1. Bakgrunn, hensikt og ansvar

EU har utarbeidet en forordning (EU 2017/746 IVDR) for *in vitro* diagnostisk utstyr. I denne forordningen stilles det også en rekke krav til IVD-utstyr som fremstilles og brukes internt i en helseinstitusjon (egentilvirket IVD-utstyr eller såkalt *in house* analyse/utstyr).

Det er utarbeidet en overordnet veileder rundt regelverket for egentilvirket IVD-utstyr (Veileder til regelverk for egenfremstilte analyser til *in vitro* diagnostikk) som innværende dokument er en del av. Det er anbefalt å lese den overordnede veilederen først.

En forutsetning for å bruke egentilvirket IVD-utstyr er at det ikke finnes tilsvarende utstyr som er CE-IVD merket:

[K]ravene i denne forordning [får] ikke anvendelse på utstyr som bare framstilles og brukes i helseinstitusjoner som er etablert i Unionen, forutsatt at alle følgende vilkår er oppfylt:

d) Helseinstitusjonen begrunner i sin dokumentasjon at de særlige behovene til pasientmålgruppen ikke kan oppfylles, eller ikke kan oppfylles med et egnet ytelsesnivå, ved hjelp av tilsvarende utstyr som er tilgjengelig på markedet.

(EU 2017/746 artikkel 5.5 bokstav d)

1.1. Ansvar

Denne veilederen må ikke leses som et rettslig bindende dokument, og den er heller ikke garantert og være oppdatert i henhold til lovverk.

Aktører er selv ansvarlig for å tolke og etterleve lovverket, og eventuelt selv oppsøke juridisk rådgivning ved behov.

1.2. Hensikt

Denne veilederen og tilhørende mal er et forslag på hvordan en helseinstitusjon kan undersøke og dokumentere at pasientmålgruppens behov ikke dekkes av tilsvarende utstyr som CE-IVD merket.

En slik dokumentasjon kalles heretter for markedsundersøkelse.

2. Markedsundersøkelse

De forskjellige overskriftene under angir de forskjellige seksjonene i malen for markedsundersøkelse.

2.1.1. Egentilvirket IVD-utstyr

Navn: Navn på det egentilvirkede IVD-utstyret

ID/Referanse: Hvis laboratoriet har en referansekode som identifiserer det egentilvirkede IVD-utstyret, kan dette angis her.

Analytt: Hvilken analytt IVD-utstyret brukes til å måle.

Prøvemateriale: Hvilket prøvemateriale analytt måles i.

Innhold: En generell beskrivelse av utstyret. Hvis IVD-utstyret er et kit, kan kittets bestanddeler listes her.

Tiltenkt bruk: Tiltenkt bruk for det egentilvirkede IVD-utstyret; pasientpopulasjon, hva utredes etc.

2.1.2. Markedsundersøkelse

Tidspunkt: Dato for markedsundersøkelsen

Beskrivelse av søk: En beskrivelse av hvordan markedsundersøkelsen ble gjennomført. Hvilke kataloger/leverandører/søkemotorer som ble undersøkt, søketermer som ble brukt etc.

Om laboratoriet deltar i et eksternt kvalitetskontrollprogram så bør CE-IVD merkede analyser som også deltar i programmet bli vurdert.

Lignende utstyr funnet: Ja/nei.

Angivelse om CE-IVD merket utstyr med lignende funksjon som egentilvirket IVD-utstyr ble funnet.

2.1.3. Alternativ

Produsent: Navn på produsent som produserer alternativ til egentilvirket IVD-utstyr.

REF: Produsentens varenummer for alternativ utstyr.

Beskrivelse/vurdering: En generell beskrivelse av alternativet som komponenter, teknologisk prinsipp, angitt ytelse, tiltenkt bruk (som angitt av produsent)

Her må også evt. ulemper som utstyret har sammenlignet med in egentilvirket IVD-utstyr komme frem.

For eksempler på punkter som kan sammenlignes mellom egentilvirket IVD-utstyr og CE-IVD merket alternativ se 2.3 nedenfor.

Tilsvareer egentilvirket: ja/nei.

Angir om utstyret dekker det behovet som egentilvirket IVD-utstyret skal dekke.

2.1.4. Vurdering

Tilsvarende CE-IVD utstyr: ja/nei.

Angivelse om det er noen av alternativene beskrevet over dekker behovet som egentilvirket IVD-utstyr skal dekke. Hvis «Ja», så angis det hvilket alternativ som er vurdert til å være tilsvarende.

2.2. Lagring av dokumentasjon.

Ferdig utfylt skjema må lagres og utleveres til aktuell myndighet ved forespørsel.

Dokumentet skal kun utleveres til offentlig myndighet¹, og trenger ikke å utleveres til bedrifter eller privatpersoner.

¹ Se IVDR Artikkel 5.5 punkt d) og e)

2.3. Vurdering av egentilvirket og CE-IVD merket utstyr

I de tilfeller hvor CE-IVD merket alternativ til egentilvirket IVD-utstyr er tilgjengelig, må det vurderes om alternativet dekker behovet til pasientmålgruppen.

Eksempler på momenter som kan vurderes/sammenlignes (ikke uttømmende liste) er angitt under.

NB

IVDR Artikkel 5.5 bokstav d) angir at egentilvirket IVD-utstyr ikke kan anvendes hvis det finnes «tilsvarende utstyr som er tilgjengelig på markedet»

Hva som legges i begrepet *tilsvarende* er per oktober 2020 ikke gitt retningslinjer for Gyldigheten til momentene under er derfor ikke kjent

Moment 1: Produsenten av CE-IVD merkede alternativet angir annen tiltenkt bruk enn egentilvirket IVD-utstyr.

Moment 1: Analysen er ikke laget/godkjent for automatisering. Analyser utføres av forskjellige operatører, som kan gi uakseptabel variasjon mellom analysene, samt at tid til prøvesvar er ferdig blir for lang.

Moment 2: Analysen bruker andre enheter enn det som er ønskelig i klinisk praksis eller om kjente referansegrenser er i andre enheter.

Moment 3: Godkjent kalibreringsområdet dekker ikke alle prøvesvar av interesse.

Moment 4: Beskyttelse mot interferens er dårlig, eller ikke beskrevet, og kasustikker med interferens i pasientprøver er kjent/beskrevet. Slike kasustikker bør helst kunne refereres (om publisert). Om ikke publisert, hver obs på personvernet til aktuell pasient om kasustikken beskrives.

Moment 5: IVD-utstyret må kunne tilpasses hurtig og vil være uforsvarlig å vente på at oppdatert/tilpasset IVD-utstyr er tilgjengelig på markedet. Dette kan være tilfelle hvor nye varianter av mikrobiologiske smitte (bakterier, virus) oppdages og IVD-utstyret må tilpasses for å kunne detektere den nye varianten.

Moment 6: Det CE-IVD merkede utstyret gir begrenset informasjon om sammensetning om nøyaktig sammensetning av reagenser og om databehandling (areal under kurve beregning, kalibrering, algoritme for flagging av prøver etc.) som kan være nødvendig for å vurdere svaret (såkalt «black-box» utstyr).

Moment 7: Om analysen/utstyr er av kritisk karakter hvor leveringsvansker fra ekstern leverandør kan føre til forsinkelser i analysesvar som kan gå ut over pasientsikkerheten er dette et argument om at in house analyse dekker behov for pasientgruppen bedre enn kommersiell leverandør. Det kan henvises til hendelse i mars 2020 hvor leverandør av analyseinstrument og tilhørende reagenser omprioriterte leveranser i forbindelse med nCov-2019 testing.

Moment 8: Hvis in house analyse/IVD-utstyr ikke er bedre enn CE-IVD merket alternativ, men CE-IVD merket analyse krever betraktelig flere ressurser (personal, nye instrumenter o.l.), så kan et argument være at «laboratoriet mangler instrumentering eller ekspertisen for anvendelser av utstyret».

Økonomi: Det er ikke et gyldig argument at CE-IVD merket utstyr er dyrere enn in house utstyr.

...