

De Laboratoriemedicinske Selskabers anbefaling vedrørende opsætning af egne analyser (in-house assays) efter implementering af IVDR, maj 2022.

Februar 2023.

Indledning:

Dette dokument er udarbejdet af en gruppe med repræsentanter fra alle laboratoriespecialer begrundet i et ønske om en fælles vejledning forankret i de faglige selskaber, Statens Serum Institut og Danske Regioner.

In-Vitro Diagnostics Regulation (IVDR) er en forordning, der sammen med Medical Devices Regulation (MDR), erstatter 3 tidligere bekendtgørelser på området. IVDR er en produktlovgivning, der især retter sig mod fabrikanter. Dokumenterne fremstår umiddelbart som svært tolkelige (dokumentationen fylder over 300 sider). Men der er udkommet en guide udarbejdet af Medical Device Coordination Group (MDCG) til in-house-fremstilling af In-Vitro diagnostic product (IVD) som er mere letlæselig ([MDCG 2023-1 Guidance on the health institution exemption under Article 5\(5\) of Regulation \(EU\) 2017/745 and Regulation \(EU\) 2017/746](#). link til dokument: [mdcg_2023-1_en.pdf \(europa.eu\)](#). Dette er et tolkningsdokument og man kan derfor argumentere for alternative løsninger med samme effekt overfor de kompetente, nationale myndigheder (Lægemiddelstyrelsen).

IVDR-forordningen samt guiden fra MDCG understreger, at sundhedsinstitutioner kan producere og anvende in-house assays på en ikke-industriell skala for at adressere specifikke behov i patientgrupper, som ikke kan opfyldes på et tilstrækkeligt niveau af et ækvivalent CE-mærket assay/device tilgængeligt på markedet. Artikel 5,5 angiver en række regler, der skal opfyldes af sundhedsinstitutionen i fremstilling og brug af in-house assays.

EU-kommisionens guide til in-house devices definerer et in-house assay/device som et assay/device, der er produceret alene i en sundhedsinstitution i EU, opfylder alle krav i artikel 5,5 og udelukkende anvendes i samme institution.

Medicinsk udstyr er en bred betegnelse for omkring ½ million forskellige produkter, så som COVID-test, hospitalssenge, kørestole og krykker, sprøjter og blodprøveglasser, blodposer samt brystimplantater. Derfor er forordningen også holdt i meget generelle termer f.eks. vedr. validering, så det er svært umiddelbart at læse, hvad der skal til for at validere en in-house analyse.

Denne anbefaling er udarbejdet af de laboratoriemedicinske specialeselskaber og Statens Serum Institut med input fra Danske Regioner og indeholder den tolkning, som vi i fællesskab har af forordningens artikel 5.5 vedrørende opsætning af in-house assays samt EU-kommisionens guide til in-house devices.

Definitionen på medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, IVD fremgår af både MDR og IVDR og indeholder

- ...reagens, et reagensprodukt, en kalibrator, et kontrolmateriale, et prøvesæt, et instrument, et apparat, en anordning, software eller et system
- ...bestemt til anvendelse in vitro til undersøgelse af prøvemateriale fra det menneskelige legeme... (ingen patientkontakt!)

- Medicinsk formål (overvågning, diagnostik eller behandling af sygdomme/tilstande...)

Som udgangspunkt er "opskrifter", prøvemateriale og resultater IKKE IVD. Så analyseforskrifter, opskrifter på fremstilling af buffere, valideringsdata osv. kan deles mellem forskellige laboratorier. Prøver kan sendes til analysering på et andet laboratorium på tværs af regionsgrænser. Et laboratorium kan analysere prøver og sende data til analysering på et andet laboratorium, også på tværs af statslige/regionale laboratorier.

IVDR er en produktforordning og kræver dermed ikke nødvendigvis, at der anvendes analyseprocedurer med brug af færdige kits. Man kan sammensætte sine analyser af forskellige CE-mærkede komponenter (buffere, interne standarder, primere, pipette-spidses, titerplader osv) og det vil kunne overholde IVDR. En analyse sammensat af forskellige CE-mærkede komponenter, er IKKE et in-house assay. Det er også muligt at anvende CE-mærkede analyser på andet udstyr end leverandørens med mindre det er i modstrid med fabrikantens oplysninger.

Der er i IVDR opsat 7 klassifikationsregler (bilag VIII, Kapitel V, Artikel 47) som deler udstyr/analyser op i 4 klasser efter risiko. Klasse D er f.eks. screening for høj-risiko infektioner og blodtypeserologiske reagenser, Klasse C gendiagnostik i bred forstand, Klasse B kontroludstyr uden fastlagte værdier og Klasse A produkter til almindeligt laboratoriebrug. For yderligere henvises til særskilt dokument:

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/md_sector/docs/md_mdcg_2020_guidance_classification_i_vd-md_en.pdf

Udstyr/analyser i Klasse A skal selv vurderes (man forestår selv validering og dokumentation) medens de øvrige 3 klasser skal certificeres af et bemyndiget organ. Dette gælder dog ikke in-house assays, der IKKE skal certificeres af et bemyndiget organ. Der er en formodning om, at IVDR ændrer forholdet på de kommercielle kits fra at 80 % for nuværende er selvcertificeret, til at 80 % fremover skal certificeres.

Det bemyndigede organ skal sørge for retningslinjer for overensstemmelsesprocedurer. Det vil være et referencelaboratorium, der skal udarbejde "common specifikations" for højrisiko analyser herunder hvor mange patient prøver, der skal anvendes til afprøvningen samt grænser for sensitivitet og specificitet.

IVDR/MDR regulerer IKKE off-label brug. Anvender man reagenser/udstyr udenfor den indikation fabrikanten har opgivet, påtager vi os som sundhedspersoner et ansvar, men dette er uændret underlagt Styrelsen for Patientsikkerhed (STPS) og ikke IVDR. Et eksempel på "off-label use" kan være brug af kits til måling af plasma albumin, der bruges til albumin i ascitesvæske. Det er "off-label use" og skal overvåges af STPS. Dermed kan mange af de reagenser/analyser, vi umiddelbart har betegnet som in-house, lægges ind under CE-mærkede reagenser godkendt til andet formål, hvor vi så som laboratorie kan påtage os ansvaret ved at anvende dem til andre analyser (off-label use) – uden en myndighedsgodkendelse. Alle analyser bør selvfølgelig valideres lokalt. Dette er uændret og uafhængigt af IVDR.

Produkter, der markedsføres som Research-use-only, kan anvendes til forskning uden at overtræde IVDR og/eller MDR. Men anvendes produkterne til klinisk brug, så træder artikel 5,5 i brug og det er at betragte som et In-House assay.

Hvornår kan man vælge at opsætte et in-house assay?

Der skal anvendes CE-mærkede analyser, hvis der ikke er årsager til andet. Laboratoriet skal altså kunne begrunde i sin dokumentation, at patientmålgruppens specifikke behov ikke kan opfyldes eller ikke kan opfyldes på et passende ydeevneniveau af tilsvarende udstyr, der allerede er tilgængeligt på markedet. Vurderingen skal bygge på "proper scientific data and analysis of that data to justify that the target patient group's specific needs cannot be met in another way than manufacturing and using the health institutions's device". Rene økonomiske vurderinger kan ikke afvise brug af et kommercielt assay, men sundhedsøkonomiske vurderinger kan være en del af beslutningsgrundlaget.

Denne arbejdsgruppe foreslår, at man ved valideringen af et in-house assay, undersøger hvorvidt der er markedsført tilsvarende CE-mærkede analyser på markedet. Dette kan gøres ved at søge i "The European database on medical devices, EUDAMED" se: [EUDAMED](#). Denne søgning bør dokumenteres i valideringsrapporten sammen med begrundelsen for at vælge et in-house assay, såfremt der er ækvivalent CE-mærket alternativ. Vurderingen skal bygge på videnskabelige data og analysering af disse data for at retfærdiggøre, at den relevante patientgruppes behov ikke kan opfyldes med mindre der opsættes et in-house assay. Fremkommer et CE-mærket assay efterfølgende, skal sundhedsinstitutionen revidere og opdatere sin begrundelse for at fortsætte med sit in-house assay. **Denne del af forordningen træder dog først i kraft fra 26.maj, 2028, hvorfor det først er krævet at undersøge for CE-mærkede alternativer herefter.**

Hvis der eksisterer et ækvivalent CE-mærket assay, bør man undersøge dette assays ydeevne f.eks. ved at undersøge producentens dokumentation af validering, eller publiceret litteratur, hvor produktet er brugt. Det er ikke nødvendigt at sammenligne det CE-mærkede assay med ens eget assay i praksis i laboratoriet, selvom dette kan være en mulighed. Såfremt ydeevnen er bedre ved det in-house opstillede assay f.eks. ved at der findes flere nukleotidvariationer, måleområdet er bredere, farvereaktionen er mere konstant, variationskoefficienten er lavere eller sensitivitet/specificitet er højere, så skal dette beskrives i valideringsrapporten som grundlag for, at man vælger at anvende eget assay.

Kvalitetsstyringssystemet skal indeholde en proces for at overvåge hvilke ækvivalente CE-mærkede kits, devices eller reagenser der bliver tilgængelige på markedet – **dog først efter 26.maj, 2028**. Og hvis et kommercielt firma henvender sig, fordi de har udviklet et kommercielt tilgængeligt CE-mærket assay, så skal laboratoriet vurdere hvorvidt det giver anledning til at skifte analysemetode. Arbejdsgruppen forventer, at producenterne fremviser dokumentation for at deres assay har en bedre ydeevne end det etablerede in-house assay.

Hvis det markedsførte, CE-mærkede assay har bedre ydeevne, bør man vælge dette assay med mindre der er væsentlige argumenter imod f.eks.

- Der eksisterer ikke apparatur i den diagnostiske afdeling til at udføre den CE-mærkede test
- Der er præanalytiske faktorer med betydning for analysen, der ikke kan opfyldes ved den CE-mærkede analyse (f.eks. at prøven skal sendes til andet laboratorium)
- Svartiden f.eks. ved prænatale undersøgelser, hvor hensynet til hurtig diagnostik betyder at der ikke nødvendigvis er tid til afprøvning af et kommercielt kit

- Arbejdsgangene i laboratoriet kræver, at der er en ensretning f.eks. af oprensning af DNA eller brug af udstyr
- Det er nødvendigt med en hurtig og fleksibel omstilling af analyser f.eks. undersøgelse af nye mutationer i SARS-CoV-2 genomet eller specielle etniske mutationer i MCM6 (undersøgelse for laktoseintolerans), der findes i laboratoriets etniske baggrundbefolkning
- Sundhedsøkonomi og samfundsmæssig værdi. F.eks. at en in-house test kan udbredes til flere befolkningsgrupper grundet prisen
- Ved behandling af patienter kræves specifikke test, fx prædiktive immunhistokemiske farvninger ved cancerbehandling
- Kompatibilitet med eksisterende løsninger og laboratorieinformationssystemer.
- Fysiske rammer (footprint)
- Forsyningssikkerhed f.eks. stabil og pålidelig produktion, kvalitet og leverance samt sikring af ubrudte kølekæder

Andre forhold med betydning for patientmålgruppens behov og ydeevne end ovenstående som kan gøre sig gældende lokalt og i de enkelte laboratoriespecialer.

Man kan IKKE omgå reglerne ved at angive at et in-house assay kun skal anvendes til projektprøver eller forskning, hvis man samtidig også tillader, at der analyseres prøver som led i et patientforløb.

Hvordan opfyldes punkterne i artikel 5, punkt 5.

Man kan opsætte og anvende in-house assays, såfremt alle følgende betingelser er opfyldt:

a) udstyret er **ikke overført** til en anden retlig enhed

En retslig enhed defineres som regionen. Så vi kan flytte analyser rundt i regionen, men ikke udenfor. Prøver kan sendes frit til analysering i hele landet, men en laboratorieafdeling kan ikke lave buffere, kalibratorer, opløsninger af primere osv. og sende til en anden laboratorieafdeling udenfor samme region eller til et statsligt eller privat laboratorium. Men dette kan gøres indenfor samme region.

b) fremstillingen og anvendelsen af udstyret er omfattet af passende **kvalitetsstyringsystemer**

Fremstilling og anvendelse er omfattet af kvalitetsstyringssystem, der er i overensstemmelse med ISO 15.189 (eller 17.025).

Vi tolker at analyser, der udføres på et akkrediteret laboratorium (selvom analysen ikke er akkrediteret) og følger afdelingens kvalitetsstyringssystem, er omfattet af passende **kvalitetsstyringsystemer**.

Laboratoriet skal ikke nødvendigvis være akkrediteret, men skal have en kvalitetsstyring, der lever op til standard 15.189. Man kan derfor vælge at have en kvalitetsorganisation, der lever op til kravene i 15.189 eller at akkreditere en mindre del af laboratoriet.

Det fremgår af MDCG dokumentet at fremstilling ikke falder indenfor scope af 15.189. Vi tolker dog, at dette som udgangspunkt er tilfældet i laboratoriespecialerne medmindre der er anden lovgivning på området.

c) sundhedsinstitutionens laboratorium opfylder standard EN ISO 15.189 eller, hvis det er relevant, nationale bestemmelser, herunder nationale bestemmelser om **akkreditering**

Laboratoriet skal ikke nødvendigvis være akkrediteret, men skal have en kvalitetsstyring, der lever op til standard 15.189. Man kan derfor vælge at have en kvalitetsorganisation, der lever op til kravene i 15.189 eller af akkreditere en mindre del af laboratoriet.

SSI er akkrediteret efter ISO 17.025. ISO 15.189 er baseret på ISO 17.025, og er rettet mod medicinske laboratorier. Forskellen på de to standarder er hovedsageligt de prædiagnostiske procedurer (prøvetagning m.m.). Disse er SSI ikke ansvarlige for, det er SSI rekvirenterne og derfor er SSI akkrediteret efter ISO 17025. Dette finder arbejdsgruppen er fuldt dækkende for SSI.

d) sundhedsinstitutionen begrundet i sin dokumentation, at patientmålgruppens specifikke behov ikke kan opfyldes eller ikke kan opfyldes på et passende ydeevneniveau af **tilsvarende udstyr**, der allerede er tilgængeligt på markedet.

Anvendelse af in-house tests skyldes at disse kan udføres langt mere fleksibelt og rationelt (samme platforme) end kommercielle tests-kits, der ofte har egen platform. In house analyser kan desuden hurtigt opdateres f.eks. til detektion af cirkulerende/ muterede stammer af mikroorganismer, hvilket er af central nødvendighed for laboratorieberedskabet. Seneste vigtige eksempel er test for SARS-CoV-2 (COVID-19).

Når analysen etableres, bør man vurdere sit in-house assay i relation til de kommercielt tilgængelige CE-mærkede analyser. Efterfølgende bør man revurdere sit assay med passende mellemrum samt ved henvendelse fra rekvirenter eller producenter. **Dette træder dog først i kraft d. 26.maj, 2028.**

Faktorer man ved vurderingen kan lægge vægt på:

Kvalitet f.eks. intermedier impræcision, måleområde, antal detekterede sekvensvariationer osv.

Svartid

Præanalytiske faktorer.

Sundhedsøkonomi og samfundsmæssig værdi.

Hensyn til ensretning af analyser f.eks. samkørsel af flere analyser i samme set-up

Manglende apparatur til at køre det markedsførte CE-mærkede kit

Oplæring af medarbejdere

e) sundhedsinstitutionen fremsender efter anmodning oplysninger om anvendelsen af sådant udstyr til dens kompetente myndighed, der skal indeholde en **begrundelse for dets fremstilling, ændring og anvendelse**

Hvis den kompetente myndighed (Lægemiddelstyrelsen) anmoder om det, skal al relevant data fremsendes.

Det er dokumenter som

- Valideringsrapport (herunder begrundelse for valg af in-house assay, intenderet brug, patientgruppe)
- Analyse- og apparatur forskrift

- Kvalitetsdata (data fra overvågning af analysen som f.eks. interne kvalitetskontroller eller eksterne præstationsafprøvninger)
- Information til de relevante brugere (Laboratoriemedicinsk vejledning, datablad eller lignende)
- Information om antal analyser
- Information om afvigelser, UTH'er eller andre patientkritiske incidents

f) sundhedsinstitutionen udfærdiger en **erklæring**, som den offentliggør, og som indeholder: i) navn og adresse på den sundhedsinstitution, der har fremstillet udstyret ii) oplysninger, der er nødvendige for at identificere udstyret iii) en erklæring om, at udstyret opfylder de generelle krav til sikkerhed og ydeevne som fastsat i denne forordnings bilag I, og, hvis det er relevant, oplysninger om, hvilke krav der ikke er opfyldt fuldt ud med angivelse af begrundelse derfor

MDCG dokumentet har i Annex A et forslag til denne erklæring som denne arbejdsgruppe vil foreslå at alle laboratorier udfylder og har på deres hjemmeside hvor klinikere/rekvirenter finder oplysninger vedr. analyserne.

Afdelinger, der laver klasse D IVDs eller medical devices bør udfylde dokumentet i Annex I i "Guidance on the health institution exemption under article 5(5) of the Regulations on medical devices and in vitro diagnostic medical devices" og have det tilgængeligt på deres hjemmeside.

Alle basale oplysninger om in-house assays skal være lettilgængelige. Det kan være på hjemmesider f.eks. i form af et metodeblad, datablad, eller lignende hvor de basale oplysninger om analysen fremgår.

g) for så vidt angår udstyr i **klasse D** i overensstemmelse med reglerne i bilag VIII, udarbejder sundhedsinstitutionen dokumentation, der gør det muligt at forstå fremstillingsanlægget, fremstillingsprocessen, udstyrets design og data om udstyrets ydeevne, herunder det erklærede formål, og der er tilstrækkeligt detaljeret, så den kompetente myndighed kan konstatere, om de generelle krav til sikkerhed og ydeevne som fastsat i denne forordnings bilag I er opfyldt. Medlemsstaterne kan også vælge at anvende denne bestemmelse på udstyr i klasse A, B eller C i overensstemmelse med reglerne i bilag VIII.

Uanset klassificering, sikrer efterlevelse af kravene i DS/EN ISO 15.189/17.025, at kravene til sikkerhed og ydeevne, som beskrevet i forordningens Bilag I, er dokumenteret. Kravene til validering i bilaget er sammenfaldende med kravene i standarden. Dokumentationen vil typiske være en kombination af valideringsdokument, procedurebeskrivelse (instruks, SOP, vejledning) mm. Dokumentationen fremsendes til den kompetente myndighed (Lægemiddelstyrelsen), ved forespørgsel.

h) sundhedsinstitutionen træffer alle nødvendige foranstaltninger til sikring af, at alt udstyr er fremstillet i **overensstemmelse** med dokumentationen, jf. litra g), og Del af kvalitetssikring/ akkreditering iht. International anerkendt standard.

Kvalitetsstyring i henhold til DS/EN ISO 15.189/17.025 sikrer fremstilling i overensstemmelse med det foreskrevne. Standardens krav til dokumentation og registrering sikrer ligeledes sporbarhed i fremstillingsprocessen. Det er derfor ikke nødvendigt for laboratoriet med yderligere tiltag for efterlevelse af punktet.

i) sundhedsinstitutionen gennemgår **erfaringerne** fra den kliniske brug af udstyret og foretager alle nødvendige **korrigerende handlinger**.

Dette sker løbende som en del af kvalitetssikringen/ akkrediteringen (EQA-prøver med tilhørende rapporter), ledelsevalueringer, afvigelseshåndtering og oprettelse af korrigerende handlinger (KF) samt valideringsrapporter.

Endvidere har ISO 15.189 et punkt om vurdering af tilbagemelding fra brugere som også indgår i erfaringsopsamling og mulig korrektion. Standarden foreskriver registrering af indsamlede oplysninger og iværksatte handlinger. I kombination med standardens øvrige krav om kontinuert forbedring (afvigelser med affødte handlinger, risikoledeelse og ledelsens evaluering), samt kvalitetskontrol og laboratoriesammenligninger, sikres efterlevelse.

Medlemsstaterne kan kræve, at sundhedsinstitutioner forelægger den kompetente myndighed (Lægemiddelstyrelsen) alle yderligere relevante oplysninger om sådant udstyr, som er blevet fremstillet og anvendt på deres område. Medlemsstaterne bevarer retten til at begrænse fremstillingen og anvendelsen af en specifik type af sådant udstyr og skal have adgang til at inspicere sundhedsinstitutionernes aktiviteter.

Referencer:

Guidance on the health institution exemption under article 5(5) of the Regulations on medical devices and in vitro diagnostic medical devices.

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/md_sector/docs/md_mdcg_2020_guidance_classification_ivd-md_en.pdf

EUDAMED

MDCG 2023-1 Guidance on the health institution exemption under Article 5(5) of Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746.

link til dokument: https://health.ec.europa.eu/document/download/05b15d55-1bcf-4e17-99c4-15c706325847_en?filename=mdcg_2023-1_en.pdf

Deltagere i arbejdsgruppen

Klinisk Mikrobiologi:

David Fuglsang Damgaard

Ledende overlæge

Aalborg Universitetshospital

Klinisk Farmakologi:

Overlæge Kim Peder Dalhoff

Klinisk Farmakologisk Afdeling

Bispebjerg Frederiksberg Hospital

Klinisk Genetik:

Klinisk laboratoriegenetiker Jenny Blechingberg Friis

Klinisk Genetisk Afdeling
Aarhus Universitetshospital

Klinisk Immunologi:
Anders Hansen
Kvalitetsansvarlig
Klinisk Immunologisk Afdeling
Rigshospitalet

Klinisk Biokemi:
Lise Bathum
Ledende overlæge
Klinisk Biokemisk afdeling
Amager Hvidovre Hospital

Statens Serum Institut:
Afdelingschef
Virus og Mikrobiologisk specialdiagnostik
Claus Nielsen

Patologisk anatomi og Cytologi:
Ledende overlæge Niels Marcussen
Klinisk Patologi
Sygehus Sønderjylland