

# EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING (EU) 2017/746 af 5. april 2017, om medicinsk udstyr til *in vitro*-diagnostik.

## VEJLEDNING

Vejledningen er udarbejdet af IVDR-arbejdsgruppen under Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi.

## Indhold

Arbejdsgruppens medlemmer .....	3
Resumé .....	4
Definitioner og begreber .....	5
Baggrund .....	6
Deadlines .....	7
IVD-forordningens artikel 5.5 .....	7
Hvad dækkes/omfattes af artikel 5.5 .....	7
Hvor lille en modifikation gør et CE-IVD mærket udstyr til en LDT .....	8
Klassificering af udstyr i grupperne A-D .....	9
Artikel 5.5 punkter a) - i) .....	10
Artikel 5.5, punkt a); .....	10
Artikel 5.5, punkt b); .....	10
Artikel 5.5, punkt c); .....	11
Artikel 5.5, punkt d); .....	11
Artikel 5.5, punkt e); .....	13
Artikel 5.5, punkt f); .....	14
Artikel 5.5, punkt g); .....	15
Artikel 5.5, punkt h); .....	15
Artikel 5.5, punkt i); .....	16
Bilag 1 .....	16
Artikel 54 .....	19
FAQ .....	20
EUDAMED databasen og markedsovervågning – hvordan? .....	20
Hvad er UDI? .....	20
EU referencelaboratorium – hvad er deres rolle? .....	20
Nyttige links .....	20
Referencer .....	21

## Arbejdsgruppens medlemmer

### Statens Serum Institut:

Afdelingschef Claus Nielsen (Virus og Mikrobiologisk Specialdiagnostik (VMS))

Overlæge Uffe Vest Schneider (sektionsleder VMS)

Overlæge Erik Svensson (Fagchef TB og Mykobakterier)

Afsnitsleder Randi Føns Petersen (Bakterier, Parasitter og Svampe)

### KMA Aalborg:

Cheflæge David Fuglsang-Damgaard

### KMA Skejby:

Molekylærbiolog Kurt Jensen Handberg,

Molekylærbiolog Irene Haarder Tarpgaard

Cheflæge Svend Ellermann-Eriksen

### KMA Vejle:

Afdelingslæge Lis Høy Marbjerg

Cheflæge Ea Sofie Marmolin

Overlæge Claus Østergaard

### KMA Esbjerg:

Ledende overlæge Marc Trunjer Kusk Nielsen

Molekylærbiolog Dorte Terp Andersen

### KMA Odense:

Afdelingslæge Thomas Vognbjerg Sydenham

Ledende molekylærbiolog Marianne Skov

Overbioanalytiker Marlene Olsen

### KMA Slagelse:

Molekylærbiolog Tina Vasehus Madsen

Overlæge Dennis Back Holmgaard

### KMA Rigshospitalet:

Overlæge Alex Yde Nielsen

Molekylærbiolog Martin Schou Pedersen

### KMA Hvidovre:

Cheflæge Mette Pinholt

Molekylærbiolog Gitte Qvist Kristiansen

Molekylærbiolog Rikke Lind Jørgensen

### KMA Herlev:

Afdelingslæge Læge Helle Brander Eriksen (formand for arbejdsgruppen, helle.brande.eriksen.01@regionh.dk)

## Resumé

EU-forordningen om medicinsk udstyr til *in vitro* diagnostik, EU 2017/746 (IVD-forordningen) trådte i kraft i maj 2017 og har været fuldt gældende siden maj 2022. Forordningen er en produktlovgivning og har til formål at forbedre dokumentationen for sikkerhed og ydeevne for diagnostisk udstyr på markedet i EU samt skabe fair markedsadgangsbetingelser for fabrikanterne. Intentionen er, at laboratorier i videst muligt omfang benytter CE-IVD mærket udstyr. Udstyr dækker både over apparatur, reagenser, dyrkningsmedier og software, men ikke skriftlige procedurer, patientprøver, prøvesvar eller selvtest. Lægemedelstyrelsen (LMST) er i Danmark den myndighed, der skal føre tilsyn med, at de kliniske mikrobiologiske afdelinger og SSI overholder IVD-forordningen.

Forordningen medfører en ny, risikobaseret, klassificering af udstyr til *in vitro* diagnostik, hvor alt udstyr tildeles en risikoklasse A-D, hvor de fleste analyser i et mikrobiologisk laboratorium vil være klasse B, C eller D, mens udstyr til generelt laboratoriebrug, fx pipetter, farvevæsker, vil være klasse A. Risikoklasse D er udstyr til at påvise mikroorganismer i materiale til bl.a. transfusion og transplantation, risikoklasse C inkluderer blandt andet udstyr til diagnostik af seksuelt overførte infektioner og i øvrigt udstyr hvor forkert svar indebærer høj risiko for patienten.

Sundhedsinstitutioner er undtaget fra mange krav i forordningen og har mulighed for at benytte laboratorieudviklede tests (LDT), når et CE-IVD mærket udstyr ikke er tilgængeligt på markedet. LDT omfatter både *in-house* udstyr, udstyr til *research use only* (RUO) og CE-IVD mærket udstyr, hvor der er foretaget ændringer. Ved brug af LDT er kravet at sundhedsinstitutionen lever op til forordningens artikel 5.5. Allerede fra maj 2022 har man skullet leve op til punkt a) og bilag 1, fra maj 2024 til punkterne b), c) og e) - i) og fra december 2030 også punkt d).

EU har udarbejdet et guidance-dokument omkring artikel 5.5. Punkt 5.5 a) omhandler at udstyr ikke må overføres til andre retslige enheder, dvs. andre regioner. Punkt 5.5 b og c) omhandler at laboratoriet skal anvende kvalitetsstyringsprincipper og arbejde i overensstemmelse med ISO 15189, men det er ikke et krav at analysen eller laboratoriet er akkrediteret. DSKM tolker at akkreditering efter ISO 17025 kan være foreneligt med kravene i forordningen. Punkt 5.5 d) omhandler at man skal argumentere for, hvorfor man ikke anvender et CE-IVD mærket udstyr, hvis dette er på markedet og punkt 5.5 e) at man, på anmodning fra LMST, skal kunne fremsende dokumentation for at man lever op til artikel 5.5 for et udstyr. Punkt 5.5 f) omhandler at sundhedsinstitutionen skal offentliggøre, at man for en given LDT lever op til kravene i bilag 1. Punkt 5.5 g) og h) omhandler særlige krav til dokumentation omkring klasse D udstyr. Punkt 5.5 i) omhandler at man løbende gennemgår erfaringer med klinisk brug af sin LDT. Bilag 1 omhandler de krav, forordningen stiller omkring sikkerhed og ydeevne for en LDT.

I EUDAMED databasen er det tiltænkt, at man kan søge oplysninger om de tilgængelige CE-IVD mærkede tests, der er på markedet i EU, inklusive information om klinisk afprøvning, ydeevne, sikkerhedsmeddelelser og indberetninger af alvorlige hændelser

De skærpede krav til undersøgelse og dokumentation af ydeevne vurderes at kunne medføre øget økonomisk og personalemæssigt ressourceforbrug i laboratorierne. Pga. den øgede mængde krav til fabrikanter, er der risiko for at CE-IVD-mærkede kit trækkes tilbage eller er midlertidigt utilgængelige.

## Definitioner og begreber

*EU-forordning:* En lov der er udarbejdet af EU og er direkte gældende i alle EU-lande.

*Udstyr:* Omfatter apparatur, instrumenter, reagenser, kalibratorer, kontrolmaterialer og software.

*Risikoklasse:* Udstyr, der benyttes til diagnostik inddeles i risikoklasser A-D, hvor D omfatter det udstyr, der vurderes at kunne udgøre størst risiko for patienten, f.eks. tests, der benyttes til screening af blod og væv eller tests, der detekterer livstruende sygdomme med stor risiko for spredning i samfundet.

*CE IVD mærkning:* CE-mærkningen beviser, at et produkt, af producenten er vurderet at opfylde EU's krav om sikkerhed, sundhed og miljøbeskyttelse. Dette vil for medicinsk udstyr være et krav for at det kan sælges i EU (8). Ligeledes viser IVD-mærkningen, at man lever op til IVD-forordningen.

*LDT (Laboratorieudviklet test):* Dækker både over tests, som laboratoriet selv har udviklet, research use only (RUO)-tests og CE-IVD mærkede tests, der anvendes med modifikationer.

*Ydeevne:* En samlet betegnelse der dækker over en tests evne til at producere et korrekt svar, f.eks. sensitivitet, specificitet, præcision, korrekthed, måleusikkerhed og andre relevante parametre.

## Baggrund

Vejledningen henvender sig til de danske kliniske mikrobiologiske afdelinger i de fem regioner samt Statens Serum Institut (SSI).

EU-forordningen om medicinsk udstyr til *in vitro* diagnostik, EU 2017/746, kaldet IVD-forordningen, har været gældende siden maj 2017. Der har været en overgangsordning frem til maj 2022, herefter er lovgivningen fuldt gældende (1).

Intentionen med forordningen er en lovgivning, der forbedrer den kliniske sikkerhed af diagnostiske tests på markedet i EU. Dette ønskes opnået ved en mere robust dokumentation for sikkerhed og ydeevne af diagnostiske tests. Samtidig er intentionen at skabe fair markedsadgangsbetingelser for fabrikanterne, så sundhedsinstitutioner ikke konkurrerer med disse på mere lempelige vilkår. Da der er tale om en forordning, er lovgivningen direkte gældende i Danmark og alle andre EU-lande (2)

Som sundhedsinstitution er man undtaget fra en stor del af kravene i forordningen, men skal leve op til kravene i artikel 5.5, punkter a) til i) samt til kravene i bilag 1. Der er af Gruppen for Koordinering af Medicinsk Udstyr (Medical Device Coordination Group, MDCG), der hører under EU-kommissionen, udarbejdet et tilhørende vejledende dokument. Dette dokument er kun retningsanvisende, ikke lovgivende (3).

Med forordningen kommer der en ny, risikobaseret, klassificering af udstyr til *in vitro* diagnostik, hvor alt udstyr tildeles en risikoklasse A-D (4). Dette er nærmere beskrevet nedenfor.

Intentionen med IVD-forordningen er, at laboratorier i videst muligt omfang benytter CE-IVD mærket udstyr. Artikel 5.5 giver sundhedsinstitutioner mulighed for at benytte laboratorieudviklede test (LDT), dvs. selv at fremstille, ændre og bruge udstyr (*in house* udstyr), når et tilsvarende CE-IVD mærket udstyr ikke er kommercielt tilgængeligt. Det er et krav, at der fremstilles i "ikke-industrielt målestok" (3).

Begrebet udstyr til *in vitro* diagnostik er beskrevet i forordningens artikel 1 og dækker både over egentligt apparatur, men også over reagenser, f.eks. mastermix, som er LDT, hvis man selv har bestilt primere og sammensat sit eget mastermix, et software man selv har udviklet, f.eks. en beregning i et Excel-ark, bearbejdning af resultater i et statistikprogram, f.eks. "R". Begrebet dækker ikke over en protokol eller skriftlig procedure, patientprøver, prøvesvar, selv-test der anvendes uden for den retlige enhed (3).

Der er i forordningen skærpede krav til undersøgelse af og dokumentation for ydeevne. Det vurderes at kunne medføre øget økonomisk og personalemæssigt ressourceforbrug i laboratorierne. På grund af den øgede mængde krav til fabrikanter, vurderes det at IVD-forordningen kan få konsekvenser for tilgængeligheden af medicinsk udstyr til *in vitro* diagnostik, idet fabrikanter kan vælge at standse produktionen af visse udstyr, (f.eks. CE-IVD mærkede kit) eller udstyr kan være midlertidigt utilgængelige pga. forsinkelse i forhold til udstedelse af certifikater (2).

Produkter, der er på lager i sundhedsinstitutioner og som ikke følger IVD-forordningen, fordi den ikke var gældende på daværende tidspunkt, kan anvendes frem til deres udløbsdato (2).

Der er i forordningen krav om unik udstyrsidentifikation (UDI), f.eks. en stregkode eller QR-kode, der skal forbedre identifikation af et specifikt udstyr i hele EU og forbedre sporbarheden i forhold til effektivitet og sikkerhed af et specifikt udstyr. Denne mærkning gælder ikke LDT i henhold til artikel 5.5 (5).

EUDAMED er en ny europæisk database for medicinsk udstyr og medicinsk udstyr til *in vitro* diagnostik. På sigt er det tiltænkt, at denne kommer til at indeholde oplysninger om fabrikanten, certifikat, rapporter om klinisk afprøvning og undersøgelse af ydeevne, samt sikkerhedsmeddelelser og indberetninger af alvorlige hændelser (6).

MDCG har udpeget medlemmer fra alle EU-lande og har 13 underarbejdsgrupper.

Arbejdsgrupperne udarbejder retningslinjer omkring IVD-forordningen. De vigtigste arbejdsgrupper for specialet klinisk mikrobiologi vurderes at være: 6. Kvalificering og klassificering, 8.

EUDAMED og 11. Medicinsk udstyr til *in vitro* diagnostik (7).

Lægemiddelstyrelsen (LMST) er i Danmark den kompetente myndighed, der skal føre tilsyn med, at de kliniske mikrobiologiske afdelinger og SSI overholder IVD-forordningen. LMST skal ikke godkende tests, der er omfattet af artikel 5.5, men kan f.eks. i forbindelse med en hændelsesindberetning kontrollere, at man lever op til kravene.

Danske Regioner har samlet en arbejdsgruppe omkring IVD-forordningen, hvor DSKM har en repræsentant for klinisk mikrobiologi.

## Deadlines

IVD-forordningen trådte i kraft per 26. maj 2022, hvor man som laboratorium skal leve op til kravene i bilag 1, samt artikel 5.5 punkt a)

Fra 26. maj 2024 skal laboratoriet også leve op til artikel 5.5, punkt b), c), og e)-i).

Fra 30. december 2030 skal laboratoriet leve op til hele IVD-forordningen.

## IVD-forordningens artikel 5.5

Denne artikel beskriver, at udstyr der kun er fremstillet og anvendt i sundhedsinstitutioner indenfor EU, ikke skal leve op til forordningen, såfremt man lever op til punkterne a) – i) i artikel 5.5 samt generelle krav til sikkerhed og ydeevne, som er beskrevet i forordningens bilag 1.

## Hvad dækkes/omfattes af artikel 5.5

Artikel 5.5 er relevant når et laboratorium ønsker at benytte udstyr, de selv har udviklet (LDT, laboratory developed test) fordi et tilsvarende udstyr ikke er kommercielt tilgængeligt eller fordi

ibrugtagning af det udstyr, der er kommercielt tilgængeligt ud fra en samlet vurdering sætter patient- eller sundhedshensyn i risiko.

LDT er i forordningen defineret som;

- Udstyr, komponent eller test udviklet af sundhedsinstitutionen. Det kan være fremstillet af råmaterialer, dele eller komponenter fra et eller flere eksisterende udstyr eller ændring af et udstyr eller komponent. Kaldes ofte ”in-house”.
- Udstyr, komponent eller test mærket med ”research use only” (RUO) som anvendes rutinemæssigt til patientdiagnostik af sundhedsinstitutionen
- Udstyr, komponent eller test som er CE-IVD mærket, men som anvendes med modifikation ift. tiltænkt brug. Dækker også over begrebet ”systematic misuse”.

og som anvendes systematisk af laboratoriet og ikke fremstilles i industriel målestok. Den egentlige definition af industriel målestok er dog ikke specificeret i forordningen.

Hvis en autoriseret sundhedsperson i et enkelt tilfælde (ikke-systematisk), beslutter at anvende en analyse/undersøgelse/test uden for dens CE-IVD-mærkning, er der tale om off-label brug. Denne situation er ikke omfattet af forordningen, og sundhedspersonen er selv ansvarlig for brugen af udstyret i denne situation, men bør dokumentere årsagen til dette.

Opskrifter (protokol, SOP, valideringsrapporter eller lign.), prøveresultater, patientprøver, videnskabelige publikationer, er ikke omfattet af artikel 5.5. Ligeledes er selv-test, der benyttes uden for sundhedsinstitutionen ikke omfattet (9).

### Hvor lille en modifikation gør et CE-IVD mærket udstyr til en LDT

Det er væsentligt, at man i sin verificerings- eller valideringsrapport beskriver den faglige argumentation for, hvorfor man anvender et CE-IVD mærket udstyr med en modifikation.

LMST opfordrer til dialog med fabrikanterne af udstyret, hvis man fx har brug for at benytte et kit til andet prøvemateriale end det er valideret til eller har brug for at lave andre modifikationer.

Der kan ikke gives noget helt entydigt svar på, hvilke modifikationer af et udstyr, der gør det til en LDT, med behov for ”in house” validering. Det vil være en faglig vurdering fra udstyr til udstyr.

Det vigtigste er at beskrive sine argumenter for at der stadig er tale om et CE-IVD udstyr, ikke LDT. Der kan f.eks. i laboratoriet eller i andre laboratorier være erfaring med, eller i litteraturen være beskrevet, at udskiftning af enkelte komponenter i analysen, f.eks. pødepinde eller prøvematerialer som opfattes næsten ens, f.eks. BAL og mini BAL, giver sammenlignelige prøveresultater. En mindre ændring i fx volumen ændrer heller ikke på CE-IVD status. Hvis det vurderes nødvendigt at validere modifikationen, valideres kun denne og ikke hele analysen.

Ovenstående gælder kun, hvis laboratoriet systematisk anvender et CE-IVD udstyr med modifikation, det gælder ikke hvis en læge ved en konkret klinisk problemstilling f.eks beslutter at anvende et CE-IVD mærket kit på et andet prøvemateriale, fordi det tjener patienten bedst. Dette falder ikke ind under artikel 5.5

## Klassificering af udstyr i grupperne A-D

Reglerne for klassificering af udstyr er beskrevet i forordningens artikel 47 og i bilag VIII. MDCG har udarbejdet et guidance dokument "Guidance on Classification Rules for *in vitro* Diagnostic Medical Devices under Regulation (EU) 2017/746" (4).

Udstyr klassificeres i grupperne A, B, C og D ikke alene ud fra den mikroorganisme, der undersøges for, men ud fra det tilsigtede formål med analysen og de medfølgende risici. For eksempel hører et udstyr, der benyttes til at screene blod- og vævsdonationer for syfilis til klasse D, mens et udstyr, der benyttes til syfilis diagnostik som en seksuelt overført sygdom, hører til klasse C.

Klassificeringen er baseret på en række regler 1-7, der beskrives kort her. For yderligere eksempler, henvises til guidance-dokumentet. Ved tvivl om klassificering, kan LMST hjælpe med at afgøre dette.

Det giver mening, at klassificering forsøges harmoniseret på tværs af landet. Derfor opfordres til at man ved tvivl henvender sig til IVDR-arbejdsgruppen.

Overordnet er der i forordningen forskellige krav til udstyr, afhængigt af om det klassificeres som A, B, C eller D. For LDT, der er omfattet af artikel 5.5, er der kun særlige krav for udstyr klassificeret som D.

### Klasse D

-Udstyr, hvor formålet er at detektere mikroorganismer, der smitter via blod, blodkomponenter, celler, væv eller organer med det specifikke formål, at vurdere egnetheden i forhold til transfusion, transplantation eller indgift af celled suspension (en: cell administration) (Regel 1.1)

-Udstyr, hvor formålet er at detektere mikroorganismer, der giver livstruende sygdom med stor risiko for spredning i samfundet (Regel 1.2)

-Udstyr, hvor formålet er at bestemme infektionsbyrden (en: infectious load) for en livstruende sygdom, hvor monitorering er afgørende i forhold til patienthåndteringen (Regel 1.3)

### Klasse C

-Udstyr, hvor formålet er at detektere seksuelt overførte sygdomme (Regel 3.a)

-Udstyr, hvor formålet er at detektere en mikroorganisme i blod eller spinalvæske, og hvor der er lille risiko for smittespredning (Regel 3.b)

-Udstyr, hvor formålet er at detektere en mikroorganisme, hvor der er en betydelig risiko for, at et forkert resultat vil medføre død eller alvorlig skade på et individ eller foster (Regel 3.c)

-Udstyr, hvor formålet er prænatal screening af kvinder, for at bestemme deres immunstatus for mikroorganismer (Regel 3.d)

-Udstyr, hvor formålet er at bestemme sygdomsstatus eller immunstatus, og hvor der er risiko for, at et fejlagtigt resultat vil føre til ændret klinisk beslutningstagning (en: patient management decision), der kan medføre en livstruende situation for patienten eller dennes afkom (Regel 3. e)

-Udstyr, hvor formålet er at monitorere niveauer af medicinalprodukter, substanser eller biologiske komponenter, hvor der er en risiko for, at et forkert resultat vil påvirke klinisk beslutningstagning (en: patient management decision) og føre til en livstruende situation for patienten (Regel 3. j)

-Udstyr, hvor formålet er at håndtere en patient, der har en livstruende sygdom eller tilstand (Regel 3. k)

#### Klasse A

- Produkter til generelt laboratoriebrug, forbrugsvarer og reagenser, som ikke er kritisk udstyr, buffer-opløsninger, vaskebuffer, nogle typer dyrkningsmedier, histologiske farvninger, hvor det tilsigtede brug er *in vitro* diagnostiske procedurer relateret til en specifik analyse (Regel 5.a)
- Udstyr, hvor den tilsigtede brug fra forhandlerens side er *in vitro* diagnostik (Regel 5.b)
- Prøvetagningsutensilier (Regel 5.c)

#### Klasse B

- Alt udstyr der ikke er klassificeret som D, C eller A, klassificeres som B (Regel 6)
- Udstyr der fungerer som kontroller uden kvalitativ eller kvantitativ værdi klassificeres som B (Regel 7)

#### Klassificering når IVD-udstyr benyttes i kombination

Kalibratører og kontrolmaterialer, der benyttes i forbindelse med analysen, klassificeres i samme kategori som analysen. Det samme gælder for software, som styrer udstyr eller påvirker anvendelsen af udstyr, der benyttes til analysen.

### Artikel 5.5 punkter a) - i)

#### Artikel 5.5, punkt a);

#### **Udstyret er ikke overført til en anden retlig enhed**

Begrebet retlig enhed kan og bliver defineret forskelligt, i de forskellige EU-lande (3). I DK har LMST har defineret at det er en af de fem regioner som er øverste retlige enhed for de klinisk mikrobiologiske afdelinger og at SSI er en selvstændig retlig enhed.

#### Artikel 5.5, punkt b);

#### **Fremstillingen og anvendelsen af udstyret er omfattet af passende kvalitetsstyringssystemer**

I den tilhørende tolkning til IVD-forordningen er minimumskravene til kvalitetsstyringssystemer beskrevet i regulativet om Medical Devices artikel 10 stykke 9 (10). Regulativet er primært rettet mod implementering af et kvalitetsstyringssystem i lægemiddelindustrien og flere af punkterne vil derfor ikke give mening i en klinisk mikrobiologisk kontekst.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at store dele af ovenstående regulativ er opfyldt i laboratorier, som opfylder ISO 15189 standarden (11) og opfyldelse af punkt c vil derfor for praktiske formål også dække punkt b. Der er i det tilhørende vejledende dokument til tolkning af IVD-forordningen (3) indskrevet et forbehold, hvor man ikke kan garantere, at alle krav er opfyldt, selvom man følger ISO 15189.

Artikel 5.5, punkt c);

**Sundhedsinstitutionens laboratorium opfylder standard EN ISO 15189 eller, hvis det er relevant, nationale bestemmelser, herunder nationale bestemmelser om akkreditering**

Det er arbejdsgruppens tolkning, at et laboratorie og den enkelte analyse ikke behøver være akkrediteret efter ISO 15189 standard, men skal opfylde krav til standarder, som er i overensstemmelse med denne. Det er selskabets holdning, at laboratorier, som opfylder ISO 17025 standarden, også vil opfylde disse krav. Den væsentligste forskel på de to standarder går på de prædiagnostiske procedurer. SSI er akkrediteret efter ISO17025. SSI er ikke involveret i prædiagnostiske procedurer, hvorfor de vurderes at leve op til forordningens krav. Kravene til ISO 15189/17025 kan findes på Dansk Standards hjemmeside (11). Der er i efteråret 2022 udgivet en opdatering til ISO 15189 standarden, som også foreligger i en dansk oversættelse. Kort fortalt stiller standarden krav til kvalitetsledelsessystemet og driften af laboratoriet. Herudover stilles en række krav til de anvendte ressourcer i laboratoriet, herunder personale, faciliteter, udstyr og eksterne ydelser. Der er endvidere opsat krav til præ-/posteksaminationskrav, undersøgelsesprocesser, styring af data/informationer samt håndtering af afvigelser. Der er i Danmark nedsat en privatorganisation, DANAK – den danske akkrediteringsfond, som akkrediterer efter denne standard (12).

Artikel 5.5, punkt 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.**

Som udgangspunkt skal kravene til det ønskede udstyr vurderes i forhold til patientmålgruppens behov for diagnostik, krav til diagnostikkens ydeevne, samt opnåelse af optimal patientsikkerhed. Det anbefales derfor, at man ved opsætning af en ny undersøgelse eller revurdering af en eksisterende undersøgelse:

- I. Overvejer de specifikke krav til den ønskede diagnostiske test
- II. Undersøger om, der er CE-IVD-mærkede tests på markedet, som lever op til de specifikke krav. Dette gøres ved at søge i den Europæiske database for medicinsk udstyr, EUDAMED-databasen (5). Data fra producenter, forhandlere, guidelines, videnskabelig litteratur og konferencer kan også inddrages.
- III. Søgningen fra EUDAMED dokumenteres, f.eks. i valideringsrapporten eller andetsteds. Her dokumenteres ligeledes begrundelsen for valg af en LDT, herunder stillingstagning til hvorfor eksisterende ækvivalente CE-IVD-mærkede tests ikke er ligeværdige i forhold til den laboratorieudviklede test.

I vurderingen anbefales det at inddrage tekniske, biologiske og kliniske aspekter. Disse varierer i den enkelte situation, men kan f.eks. indeholde nedenstående overvejelser:

## Tekniske aspekter

- i. Er testen CE-IVD-mærket til patientmålgruppen f.eks. både børn og voksne
- ii. Er testen følsom nok, f.eks. diagnostik med antigenests i forhold til molekulære tests.
- iii. Er testen for følsom, f.eks. positiv, hvor det ikke er klinisk relevant
- iv. Er testen specifik nok, og er der testet tilstrækkeligt for krydsreaktion
- v. Kan testen påvise alle de ønskede targets i den samme reaktion, eller er der et behov for multiplexing, således at overflødig prøvetagning kan undgås
- vi. Er testen lokalt tilgængelig og er der forsyningsikkerhed
- vii. Passer testen ind i eksisterende udstyr og flow af prøver på disse (hensyn til ensretning af analyser, f.eks. samkørsel af flere analyser i samme set-up, for at sikre kortest mulige svartider)
- viii. Har man apparatur til at køre det markedsførte CE-IVD-mærkede kit
- ix. Kvalitet f.eks. imprecision af testen, måleområde for testen, antal detekterede sekvensvariationer
- x. Kan testen kvantitere inden for det relevante måleinterval og med en relevant enhed
- xi. Komplexitet af testen (risiko for fejl ved udførsel af test) og mulighed for oplæring af medarbejdere
- xii. Indeholder testen færrest mulige håndteringer og automatiseret overførsel af data inklusiv automatisk resultatrapportering til lokal LIS, således at risikoen for håndterings- eller tastefejl minimeres
- xiii. Svartid
- xiv. Er testen i øvrigt kompatibel med eksisterende løsninger, f.eks. fysiske rammer, logistik og digital infrastruktur

## Biologiske aspekter

- i. Er testen CE-IVD-mærket til de diagnostisk relevante anatomiske prøvematerialer
- ii. Er testen CE-IVD-mærket til de klinisk tilgængelige prøvetagningsmetoder
- iii. Kan prøvetagningsmedierne anvendes til efterfølgende analyser, f.eks. overvågning ved sekventering og/eller dyrkning
- iv. Kan testen påvise de lokalt relevante varianter / subtyper for klinisk relevante patogener, f.eks lokale hospitalsrelaterede kloner fra Vancomycin-resistente enterokokker (VRE), som kan variere indenfor den samme retslige enhed.
- v. Kan testen påvise alle klinisk relevante patogener af lokal interesse på materialet, f.eks Lymphogranuloma venereum typer af *Chlamydia trachomatis* ved en klamydia og gonorré test, hvilket vil have betydning for behandlingen.
- vi. For molekulære tests: Er sekvensen for anvendte oligonukleotider oplyst, således at man kan kontrollere, at testen fanger alle varianter / subtyper samt at dette kan overvåges *in silico*
- vii. Påvises hver patogen ved minimum to targets, således at f.eks. en enkelt 3' stillet primer-mutation ikke medfører falsk negative testresultater
- viii. Er det muligt at udvide testen med patogen X således, at testen kan anvendes/tilpasses til udbrudshåndtering, beredskab, overvågning af specifikke varianter / subtyper

- ix. Præanalytiske faktorer: Kræver testen speciel rekvirering, patientforberedelse (f.eks. tidspunkt for indtag af medicin til behandling af infektioner), prøvetagning, prøvehåndtering (f.eks. lokal centrifugering) eller transport af prøve til laboratoriet og er der risiko for fejl

#### Kliniske aspekter

- i. Er testen CE-IVD-mærket til påvisning af den kliniske tilstand, som ønskes påvist f.eks. sygdomsstadie
- ii. Er testen CE-IVD-mærket til den tiltænkte screening, diagnostik, infektionshygiejne, beredskab
- iii. Er der behov for en LDT pga. genetisk drift og lokale kloner. Et eksempel på dette er VRE-diagnostik
- iv. Der kan evt. også indgå overvejelser omkring bæredygtighed

IVD-forordningen angiver ikke, *hvornår*, man skal begrunde, at man anvender en LDT ved et manglende alternativ til CE-IVD mærkede kits. Et passende tidspunkt er ved begyndelsen af udviklingen af LDT, hvor man vil afsøge markedet ved hjælp af f.eks. EUDAMED databasen. Revurdering kan udføres ved slutningen af livscyklus for LDTen, eller hvis LDTen skal ændres. Det samme anbefales for LDTer, der allerede er etableret før ikrafttrædelse af IVD-forordningen. For LDTS uden en defineret slutning af livscyklus eller, som ikke skal ændres, bør afsøgning af markedet foretages ved passende interval, f.eks. som del af planlagte udbudsrunder, og dokumenteres.

Arbejdsgruppen vurderer at dette følger de anbefalinger, der er i MDCG 2023-1 punkt 3.6.3.

Artikel 5.5, punkt 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**

Al dokumentation skal være til stede mhp. at kunne fremvises ved henvendelse fra den kompetente myndighed, som i Danmark er LMST. Dette vil oftest kunne imødekommes ved at have valideringsrapporter for dette udstyr/analyser jf. krav i ISO 15189.

I tilfælde af mindre modifikationer af et certificeret udstyr/analyse, som forbedrer funktionen eller øger den kliniske anvendelse af udstyret/analysen, er det vigtigt, at der foretages en risikovurdering af modifikationernes indvirkning på udstyrets/analysens ydeevne.

En efterfølgende validering af modifikationerne er påkrævet. Valideringen skal fokusere på undersøgelse af de muligt afledte ændringer i ydeevne, og omfanget af valideringen vil afhænge af resultatet af ens risikovurdering (dvs. hvad er risikoen for, at ændringerne vil medføre ændringer i de forskellige karakteristika ved undersøgelsen, og hvilke kliniske konsekvenser vil de mulige ændringer have).

Hvis ændringer eller tilføjelser til et CE-IVD-mærket produkt foretages, har det udførende laboratorie ansvaret for dette, og modifikationen kan ikke pålægges producenten. Producenten har

dog fortsat ansvar for de af udstyrets/analysens karakteristika og ydeevne, der ikke påvirkes af modifikationen.

Artikel 5.5, punkt 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**

Opfyldelse af punkt f kan ske ved at sundhedsinstitutionen opretholder den information, der stilles som krav. Det kan eksempelvis ske enten i brugervejledningen overordnet eller på den enkelte analyse eller på sundhedsinstitutionens hjemmeside. Med fordel kan det ske via styrede dokumenter. Oplysningerne skal være offentligt tilgængelige, men der er ingen specificerede krav til hvordan. Den enkelte retlige enhed kan have faste regler for hvor og hvordan oplysningerne dokumenteres. Koordinering med andre laboratoriespecialer inden for samme retlige enhed kan være hensigtsmæssig.

Eksempel på angivelse via tabel:

Analysen anvender en eller flere *in house* komponenter

Art	Internt reference nummer	Risikoklasse A/B/C/D for analysen	In-house udstyret opfylder generelle krav til sikkerhed og ydeevne (EU IVD 746 bilag 1)	Eventuelle generelle krav til sikkerhed og ydeevne som ikke er opfyldt og begrundelse herfor
<i>Mastermix</i>	<i>xxx-yyy</i>	<i>C</i>	<i>Ja</i>	<i>ikke relevant</i>

Eksempel på angivelse via liste:

Analysen xxxxxx, risikoklasse A/B/C/D, indeholder følgende *in house* komponenter.

Komponent:

Internt reference nr:

Komponenten opfylder generelle krav til sikkerhed og ydeevne (ja/nej):

Eventuelle krav der ikke er opfyldt og argumentation herfor:

Artikel 5.5, punkt 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 anvende denne bestemmelse på udstyr i klasse A, B eller C i overensstemmelse med reglerne i bilag VIII**

Dette punkt gælder i DK kun analyser/udstyr, der hører til klasse D. Punktet vurderes at kunne imødekommes ved at have valideringsrapporter for disse analyser og ved at rapporterne lever op til krav i ISO 15189.

Vejledningen fra MDGC (3) beskriver krav om følgende dokumentation i forhold til

- i. Fremstillingsanlægget: Beskrivelse af infrastruktur, service, laboratoriefaciliteter nødvendige for sikkert og korrekt brug af udstyr, liste over apparatur og nødvendige materialer
- ii. Fremstillingsprocessen: Denne skal beskrives, inklusive de benyttede materialer, overvågning af leverandører, godkendelsesprøvning
- iii. Design: Princip for analysen og laboratorievejledning og/eller brugsanvisning, tekniske specifikationer inklusive kemiske, fysiske og biologiske egenskaber, den anvendte teknologi, softwareudvikling, oversigt over benyttede standarder, specifikationer og guidelines der er essentielle for at kunne leve op til sikkerhedskrav og krav om ydeevne
- iv. Data om udstyrets ydeevne: Udstyret skal have en passende ydeevne i forhold til det tilsigtede brug. Analytisk og klinisk ydeevne skal beskrives, hvor det er relevant
- v. Tilsigtede formål med udstyret: Her skal beskrives indikationer, patientmålgruppe, hvilke data udstyret producerer, formål (f.eks. screening/monitorering/diagnostisk), type af prøvemateriale

Rapporterne skal have en detaljeringsgrad, så det kan bedømmes om sundhedsinstitutionen lever op til de generelle sikkerhedskrav og krav om ydeevne beskrevet i forordningens bilag 1. Det vurderes, at sundhedsinstitutionen vil kunne blive bedt om at fremvise denne dokumentation til LMST, men der er endnu ikke meldt klart ud omkring dette, se også punkt 5.5 e.

Artikel 5.5, punkt h);

**sundhedsinstitutionen træffer alle nødvendige foranstaltninger til sikring af, at alt udstyr er fremstillet i overensstemmelse med dokumentationen, jf. litra g)**

Dette punkt vurderes at kunne imødekommes ved, i minimum apparaturets/analysens levetid, at have instrukser og valideringsrapporter. Her tænkes specielt på instrukser for godkendelsesprøvning, løbende kontrol af analyser/udstyr, logblade, brug af interne kontroller og eksterne kvalitetssikringsprøver, registrering og sagsbehandling af afvigelser og utilsigtede hændelser og af iværksatte korrigerende handlinger jf. krav i ISO 15189.

Artikel 5.5, punkt i);

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

Dette anbefales dækket som en del af den løbende kvalitetssikring/akkreditering (EQA-prøver med tilhørende rapporter), ledelsens evaluering, håndtering af afvigelser og utilsigtede hændelser og oprettelse af korrigerende handlinger (KF) samt valideringsrapporter.

ISO 15189 har et punkt om vurdering af tilbagemelding fra brugere, som også indgår i erfaringsopsamling og mulig korrektion. Det kan f.eks. være direkte henvendelse, i forbindelse med telefonisk rådgivning og kliniske konferencer, ved afholdelse af fælles temamøder.

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 (3, 13).

## Bilag 1

Alt udstyr, der lever op til definitionen på en LDT, skal ifølge artikel 5.5 per 26. maj 2022 leve op til de generelle krav omkring sikkerhed og ydeevne, som er beskrevet i forordningens bilag 1. Det er op til det enkelte laboratorium at sikre sig, at man kan dokumentere, at man lever op til kravene og regelmæssigt opdaterer denne dokumentation, da dette benyttes af myndighederne (LMST) til at vurdere overholdelse af artikel 5.5 i forbindelse med et evt. tilsynsbesøg.

Bilag 1 er ret omfattende, 11 sider i forordningen. En del punkter i bilag 1 vurderes ikke relevante for klinisk mikrobiologi fordi de er møntet på egentligt apparatur, som i en mikrobiologisk afdeling sjældent vil være "LDT". Det vil i mikrobiologisk sammenhæng oftest dreje sig om f.eks. *in house* fremstilling af reagenser, f.eks. mastermix til *in house* PCR-analyser, buffer-opløsninger, dyrkningssubstrater, antibiotika-opløsninger eller om modifikationer af CE-IVD mærket udstyr og dette er udgangspunktet for nedenstående detaljerede gennemgang af kapitel 1-3.

Laboratorier, der er akkrediterede efter ISO 15189 eller ISO 17025 vurderes for praktiske formål at leve op til bilag 1, i hvert fald for analyser, der er akkrediterede. Det er arbejdsgruppens indtryk, at klinisk mikrobiologiske laboratorier og SSI i Danmark generelt arbejder efter de principper der er beskrevet i bilag 1, også for ikke-akkrediterede analyser, men laboratoriet bør sikre sig dette.

Hvis der laves kritiske ændringer af en LDT, skal disse evalueres i forhold til sikkerhed og ydeevne og dette skal dokumenteres, inklusiv en vurdering af behov for re-validering.

Bilag 1 er inddelt i 3 kapitler

**Kapitel 1** indeholder underpunkterne 1-8

En del af punkterne overlapper hinanden. Overordnet set vil man leve op til punkterne, hvis man har sikret sig, at udstyret, f.eks. en *in house* PCR, er effektiv i forhold til det tilsigtede formål, forbliver effektiv, så længe udstyret anvendes og ikke udgør nogen væsentlig risiko for patienten, eller den der udfører analysen.

Det bør sikres at det er dokumenteret i afdelingens instrukser, det kunne f.eks. være

- i. en overordnet sikkerhedsinstruks
- ii. udførlige prøvevejledninger og analyseinstrukser, der også beskriver sikkerhedsforhold
- iii. verificerings- og valideringsrapporter for de analyser, der lever op til definitionen af at være LDT
- iv. løbende kvalitetskontrol, f.eks. interne/eksterne kontroller

**1.** Krav om, at udstyret (f.eks. en *in house* PCR) er effektiv og egnet til det tilsigtede formål og er sikker for patienten, men også for brugeren i laboratoriet. Ydeevne og sikkerhed for patienten dokumenteres f.eks. i valideringsrapporter og ved løbende intern og ekstern kvalitetskontrol. Sikkerhed for brugeren i laboratoriet dokumenteres f.eks. i laboratorievejledningen for anvendelse af det pågældende udstyr.

**2.** Krav om at begrænse risici i det omfang, at det ikke forringer fordelene.

Det vil for en del analyser ikke være relevant at beskrive, men kan f.eks. være relevant i forhold til håndtering af mikroorganismer, der kan medføre risiko for laboratoriesmitte.

**3.** Krav om at implementere et risikostyringssystem og for hvert enkelt udstyr dokumentere en risikostyringsplan, der indeholder en vurdering af risici både ved tilsigtet og forkert brug, som med rimelighed kan forudsiges. Der skal i hele udstyrets levetid laves en regelmæssig vurdering af forholdet mellem fordele og risiko.

Kravet kan f.eks. imødekommes ved, at man i laboratoriet har en overordnet

dokumentstyringsinstruks eller udstyrsinstruks, der beskriver, at der for udstyr (f.eks. en *in house* PCR) skal beskrives risici ved både korrekt og forkert brug, som med rimelighed kan forudsiges.

Dette kan f.eks. beskrives i laboratorievejledningen for brug af udstyret. Vær opmærksom på at man også skal have implementeret en procedure, der gør at man får foretaget en regelmæssig vurdering af forholdet mellem fordele og risiko. Hvor ofte vurderingen udføres, må afhænge af det specifikke udstyr og være op til de fagligt ansvarlige i det pågældende laboratorium at definere.

**4.** Krav om at begrænse risici mest muligt, og træffe nødvendige beskyttelsesforholdsregler samt beskrive dette for brugeren.

Dette kan f.eks. imødekommes ved at laboratorievejledninger for et givet udstyr indeholder et afsnit omkring risici og sikkerhed for brugeren.

**5.** Krav om at begrænse risici ved brugerfejl.

Dette punkt dækker over hensyntagen til brugerens teknologiske viden og uddannelse og kan f.eks. være relevant ved POC-test hvor et udstyr anvendes af personale, der ikke er laboratorieuddannede. For laboratorieuddannet personale, kan dette dækkes ved beskrivelse af laboratoriets oplærings- og kompetencesystem.

**6.** Krav om, at et udstyrs ydeevne i dets levetid ikke må forringes i en grad så det udgør en sikkerhedsrisiko.

Dette kan f.eks. dokumenteres ved, løbende interne og eksterne kvalitetskontroller, dokumentation for at der er udført service og vedligehold på fysisk udstyr, f.eks. pipetter, inkubatorer, robotter.

**7.** Krav om at de anviste transport- og opbevaringsforhold ikke forringer udstyrets ydeevne.

Typisk vil krav til transportforhold, f.eks. tid og temperatur for prøven være beskrevet i prøvevejledning til brugerne og ikke noget, der direkte kan sikres af laboratoriet. Dokumentation for at f.eks. opbevaring ikke forringer ydeevne kan f.eks. dokumenteres i forbindelse med validering og løbende kvalitetskontroller.

**8.** Krav om at minimere alle kendte risici i sammenligning med de potentielle fordele.

Er i det store hele dækket af punkt 1-7.

**Kapitel 2** indeholder underpunkterne 9 til 19.

Her beskrives krav i forhold til design, udvikling og brug af samt ydeevne for et udstyr. Beskrivelse af dette er vigtig i forhold til at dokumentere, at der ikke er et ækvivalent CE-IVD-mærket udstyr.

**9.1-9.4:** Krav om analytisk og klinisk ydeevne samt at denne opretholdes på det sted udstyret anvendes (f.eks. en POC analyse i en akutmodtagelse) og så længe udstyret anvendes.

Det vurderes, at disse krav vil være opfyldte, hvis der foreligger en verificerings-/valideringsrapport og laves løbende kvalitetskontrol.

Disse punkter er vigtige i forhold til at dokumentere, at der f.eks. for en *in-house* analyse ikke findes et ækvivalent CE-IVD mærket udstyr, fordi det f.eks. ikke lever op til krav om ydeevne (f.eks. sensitivitet/specificitet).

Det anbefales, at dokumentation for ydeevne gemmes i hele udstyrets levetid.

Det er vigtigt at sikre, at den metrologiske sporbarhed af f.eks. kalibratorer og kontrolmaterialer, f.eks. WHO's anti-rubella IgG standard, er dokumenteret ved f.eks. certifikater.

For udstyr, der anvendes uden for laboratoriet, f.eks. POC-test i en akutmodtagelse, skal ydeevnen testes der hvor udstyret benyttes.

**10.1-10.4:** Krav om kemiske, fysiske og biologiske egenskaber. Det er vigtigt at sikre, at udstyrets ydeevne ikke forringes ved f.eks. forskellige typer prøvemateriale eller, at dette i så fald beskrives. Afsnittet dækker primært over, at brugere af udstyr ikke udsættes for kontaminerende stoffer, nedbrydnings- og restprodukter, især i forbindelse med kræftfremkaldende, mutagene, reproduktionstoksiske og hormonforstyrrende stoffer. Dette vurderes at kunne imødekommes ved at beskrive sikkerhed, i forbindelse med en analyse, f.eks. i laboratorieinstruksen.

**11.1-11.6:** Krav om for et udstyr, at infektionsfaren og risikoen for mikrobiel kontamination fjernes eller begrænses mest muligt. Kravene omfatter begrænsning fra smittefaren for brugeren samt lækage og kontaminering af udstyr. Kan f.eks. beskrives i laboratorieinstruksen.

**12:** Udstyr som indeholder materialer af biologisk oprindelse.

Omhandler udstyr, der indeholder væv, celler, stoffer af animalsk, human eller mikrobiel oprindelse, og beskriver krav om kontrolprocedurer, der gør det sikkert at bruge udstyret. F.eks. inaktivering eller eliminering af mikroorganismer, hvis det ikke påvirker ydeevnen.

Prøvemateriale er ikke omfattet her.

**13.1-13.7** Krav omkring konstruktion af udstyr og udstyrs interaktion med omgivelser.

Hvis 2 udstyr anvendes i kombination, må sikkerhed og ydeevne ikke forringes.

Risici for eksterne påvirkninger, der begrænser sikkerhed og ydeevne skal begrænses. I forhold til ydeevne vil det inden for klinisk mikrobiologi, især være temperatur, inkubationsforhold og luftfugtighed, der har betydning.

Punkterne dækker også over sikring af sporbarhed f.eks. i forhold til tydelig mærkning af prøvematerialer og anvendt fysisk udstyr og reagenser.

Punkterne dækker også over kalibrering og vedligeholdelse, samt at bortskaffelse skal ske sikkert og effektivt.

**14.1-14.2** Krav for udstyr med målefunktion.

Det vurderes, at dette afsnit i begrænset omfang er relevant for mikrobiologiske laboratorier, idet det måleudstyr sjældent vil være udviklet af laboratoriet selv.

**15.1-15.3:** Krav om strålebeskyttelse.

Dette afsnit vurderes sjældent relevant for specialet klinisk mikrobiologi.

**16.1-16.4:** Krav vedrørende elektronisk programmerbare systemer og software.

Programmeringer og software, der er udviklet af laboratoriet selv, er omfattet af disse krav. Det dækker f.eks. også over udregninger, der udføres i Excel eller statistikprogrammer som f.eks. ”R”. Kravet kan imødekommes ved at validere softwaren med fokus på f.eks. repeterbarhed, ydeevne, risiko for fejl ved korrekt og forkert anvendelse og vurdering af denne fejls betydning for prøvesvaret og patienten.

Der er krav om beskrivelse af mindstekrav til hardware, IT-netværk og IT-sikkerhedsforanstaltninger inklusive uautoriseret adgang til softwaren.

**17.1-17.5:** Udstyr som er tilsluttet en energikilde.

Det vurderes at dette afsnit i begrænset omfang er relevant for mikrobiologiske laboratorier, idet det sjældent vil være fysisk apparatur, der er en LDT, men oftere reagenser, dyrkningsmedier, software osv.

**18.1-18.8:** Beskyttelse mod termiske risici.

Dette vurderes at kunne dækkes ved, at man har procedurer for, at udstyr, prøvemateriale og reagenser opbevares ved korrekt temperatur og kan dokumentere dette.

**19.1-19.3:** Omhandler beskyttelse mod risici i forbindelse med selvtestning og patientnær testning.

Det vurderes, at dette afsnit ikke eller i meget begrænset omfang er relevant for mikrobiologiske laboratorier, da der typisk ikke benyttes LDT til denne type analyser, f.eks. POC i en akutmodtagelse.

**Kapitel 3** indeholder underpunkterne 20.1-20.4.

Kapitlet beskriver krav til oplysninger, der gives sammen med et udstyr, f.eks. en *in-house* PCR-analyse. Det vurderes for klinisk mikrobiologi især at være krav om laboratorieinstrukser/brugervejledninger, information omkring reagenser, der kan udgøre en sikkerhedsrisiko, produktionsdato og udløbsdato for udstyr og batches, opbevaringskrav, LOT-nummer eller anden mærkning, der sikrer sporbarhed.

## Artikel 54

Artikel 54 i forordningen beskriver at en kompetent myndighed, i praksis LMST, kan give tilladelse til at et specifikt udstyr kan anvendes uden, at det lever op til forordningen, hvis folkesundhedshensyn eller patienters sikkerhed eller sundhed taler herfor.

## FAQ

### EUDAMED databasen og markedsovervågning – hvordan?

EUDAMED databasen kommer til at indeholde oplysninger om fabrikanten, certifikat, rapporter om klinisk afprøvning og undersøgelse af ydeevne, samt sikkerhedsmeddelelser og indberetninger af alvorlige hændelser (6).

Databasen forventes først færdig i løbet af 2024 og for valideringer og verificeringer der laves efter denne dato, anbefales at inkludere EUDAMED-søgningen, fx søgeord og resultater, i validerings-/verificeringsrapporten. Del gerne erfaringer med søgning i EUDAMED databasen med arbejdsgruppen.

### Hvad er UDI?

Et EU identifikationssystem til medicinsk udstyr baseret på en Unique Device Identifier (UDI).

Formålet er at øge effektiviteten af udstyr, øge sikkerheden efter et udstyr er kommet på markedet og lette lagerstyring på f.eks. sundhedsinstitutioner. UDI databasen vil være en del af EUDAMED databasen. LDT skal ikke tildeles et UDI-nummer.

### EU referencelaboratorium – hvad er deres rolle?

Referencelaboratorierne får både en rådgivende rolle og en rolle i forhold til at sikre performance af udvalgte højrisiko IVD-udstyr, f.eks. noget klasse D udstyr.

Der er planlagt EU-referencelaboratorier for

- Hepatitis og retrovirus
- Herpesvirus
- Bakteriologiske agens
- Arbovirus
- Luftvejsvirus der forårsager livstruende sygdom
- Hæmorhagisk feber og andre biosafety level 4 virus
- Parasitter
- Blodgrupper

## Nyttige links

IVD-forordningen på dansk (HTML og PDF version)

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DA/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0746>

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

EUDAMED information center

<https://webgate.ec.europa.eu/eudamed-help/en/welcome-to-the-eudamed-information-centre.html>

MDCG guidance documents:

[https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance\\_en](https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en)

EU-reference laboratories (EURLs)

[https://health.ec.europa.eu/vitro-diagnostics/eu-reference-laboratories-eurls\\_en](https://health.ec.europa.eu/vitro-diagnostics/eu-reference-laboratories-eurls_en)

## Referencer

- 1) EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING (EU) 2017/746 af 5. april 2017, om medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DA/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746>
- 2) Europa-Kommissionen, Generaldirektoratet for det Indre Marked, Erhvervspolitik, Iværksætter og SMV'er, *Faktablad til sundhedspersoner og sundhedsinstitutioner : ændring af lovgivningen om medicinsk udstyr : det skal du vide!*, Publikationskontoret, 2019, <https://data.europa.eu/doi/10.2873/953080>
- 3) MDCG 2023-1. Guidance on the health institution exemption under Article 5(5) of Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746. January 2023 [https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-01/mdcg\\_2023-1\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-01/mdcg_2023-1_en.pdf)
- 4) MDCG 2020-16 rev 2: Guidance on Classification Rules for in-vitro Diagnostic Medical Devices for Regulation (EU) 2017/746. February 2023 [https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-02/md\\_mdcg\\_2020\\_guidance\\_classification\\_ivd-md\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-02/md_mdcg_2020_guidance_classification_ivd-md_en.pdf)
- 5) Unique Device Identification (UDI) System under the EU medical devices Regulations 2017/45 and 2017/746 [https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-09/md\\_faq\\_udi\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-09/md_faq_udi_en_0.pdf)
- 6) EUDAMED – European Database on Medical Devices <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>
- 7) Medical Device Coordination Group Working Groups. [https://health.ec.europa.eu/medical-devices-dialogue-between-interested-parties/medical-device-coordination-group-working-groups\\_en](https://health.ec.europa.eu/medical-devices-dialogue-between-interested-parties/medical-device-coordination-group-working-groups_en)

8) CE-mærkning.

[https://europa.eu/youreurope/business/product-requirements/labels-markings/ce-marking/index\\_da.htm#inline-nav-1](https://europa.eu/youreurope/business/product-requirements/labels-markings/ce-marking/index_da.htm#inline-nav-1)

9) Guidance on of Lab-Developed Tests as described in REGULATION (EU) 2017/746 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices. Task force IVDR (The Netherlands). Version and date: Definite version 2.0 10-12-2020

[https://pathology.nl/wp-content/uploads/2021/07/Guidance\\_use\\_LDT\\_IVDR\\_taskforce\\_vs2.0-final-10122020.pdf](https://pathology.nl/wp-content/uploads/2021/07/Guidance_use_LDT_IVDR_taskforce_vs2.0-final-10122020.pdf)

10) EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING (EU) 2017/745 af 5. april 2017 om medicinsk udstyr, om ændring af direktiv 2001/83/EF, forordning (EF) nr. 178/2002 og forordning (EF) nr. 1223/2009 og om ophævelse af Rådets direktiv 90/385/EØF og 93/42/EØF. Artikel 10 stykke 9 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DA/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>.

11) DS/EN ISO 15189:2022. Medicinske laboratorier – Krav til kvalitet og kompetence.

<https://webshop.ds.dk/standard/M353659/ds-en-iso-15189-2022>

12) DANAK – Den danske akkrediteringsfond <https://danak.dk/>

13) De Laboratoriemedicinske Selskabers anbefaling vedrørende opsætning af egne analyser (in-house assays) efter implementering af IVDR, maj 2022. Version 2, oktober 2021.

<https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fdskb.dk%2Fwp-content%2Fuploads%2F2021%2F11%2FAnbefaling-til-de-laboratoriemedicinske-selskaber-om-IVDR-opfyldelse-af-artikel-55-Version-2-okt-2021.docx&wdOrigin=BROWSELINK>