

In house og IVDR for sykehuslaboratorier

Rolf A. Klaasen, farmasøyt Ph.D.

Enhetsleder

Enhet for Spesialanalyser Radiumhospitalet

Oslo universitetssykehus

Enhet for Spesialanalyser Radiumhospitalet

- Avdeling for medisinsk biokjemi, Klinikk for Laboratoriemedisin.

- Spesialisert på *in house* metoder

Format: Ligandbinding/immunoassay + tidforsinket fluorescence

Plattform: AutoDELFIA, PerkinElmer

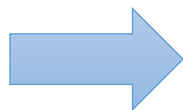
Analytter: Biologiske legemidler + anti-legemiddelantistoff
Kreftmarkører

Enhet for Spesialanalyser Radiumhospitalet

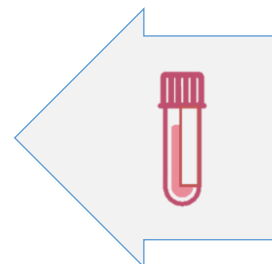
Oslo universitetssykehus
Avdeling for Medisinsk Biokjemi



Forskning og utvikling



Rutinelaboratorium



Klinikk
Rekvirent & Pasient



Hvorfor *in house*?

Fordeler

- Ubegrensede muligheter.
- Lokal ekspertise.
- Kortere forbedringssyklus
- Kort *pipeline*.
- Forsyningssikkerhet.

Ulemper

- Komplisert.
- Kompetansekrevende.
- Ekstra ansvar.

Kostnad (+/-)

*Vi har en in house analyse vi ønsker å bruke
under IVDR.*

Hvordan går vi frem?

Implementering av *in house* under IVDR

1. Definer utstyr og tiltenkt bruk.
2. Kartlegg marked **(2028)**.
3. Standardiser produksjon.
4. Standardiser bruk.
5. Valider ytelse.
6. Utsted egenerklæring **(2024)**.
7. Ha en kontinuerlig forbedringsprosess.

Definer utstyr og tiltenkt bruk

Konkret definisjon av utstyr og tiltenkt bruk

- IVDR er regelverk for produkt – Ikke prosess eller tjeneste.
- Krav i IVDR forbundet med selve utstyret/tiltenkte bruk.
- Tydelig definisjon hjelper å kartlegge hvilke krav som gjelder.

Definer utstyr og tiltenkt bruk

Definer utstyr:

- Konkret: Hva lages *in house*?
- Trenger ikke å være «komplett».

Tiltenkt bruk:

- Formuler tiltenkt bruk.
- Anbefaling: Hold det enkelt.
- Bør inneholde:
 - Analytt.
 - Prøvemateriale.
 - Aktuelle gruppe/diagnose.

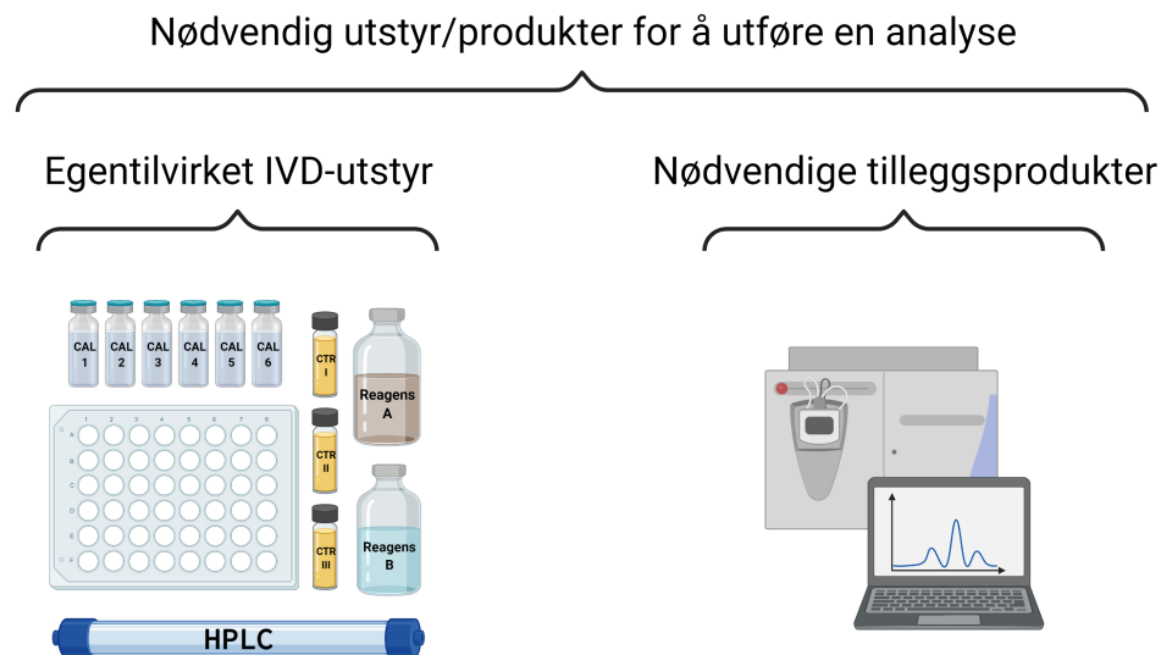
Eksempel - USTEK

- **Utstyr:** Kit bestående av:
Kalibrator.
Kontroller.
Analysebuffer.
- **Tiltenkt bruk:** Kit for kvantifisering av ustekinumab hos pasienter som behandles med ustekinumab.

Definer utstyr og tiltenkt bruk

Nødvendige tilleggsprodukter

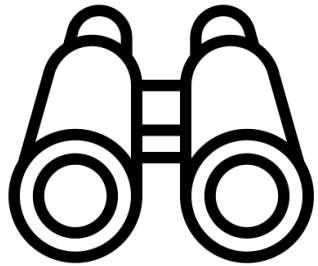
- Annet utstyr/produkter nødvendig.
- Trenger ikke å inngå i *in house* utstyret.
- Ansvarlig for at kombinasjonen er sikker og gir riktig ytelse*



Kartlegge markedet

- Krav: IVDR 5.5.d
- *In house* ikke tillatt hvis det finnes tilsvarende på markedet.
- Må **dokumenteres**.
- Ingen definisjon på *tilsvarende*.
- Sentrale aspekter nevnt i EU-veileder:
 - Tekniske.
 - Biologiske.
 - Kliniske.
- Trer i kraft mai 2028.

Kartlegge markedet



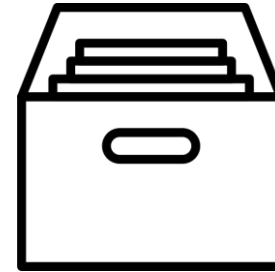
Finn mulige alternativer

EUDAMED
Varekataloger
Søkemotorer



Vurder alternativer

Standardisert prosedyre
Fastsatte kriterier/spørsmål



Dokumenter og arkiver

Lagre vurderinger

Kartlegge markedet

Kriterier for «tilsvarende»

Tekniske aspekter:

- Analytt/referansemateriale/panel.
- Analytisk prinsipp.
- Måleområde.
- Analytisk ytelse.
- Kapasitet og automasjon.
- Krav til tilleggsutstyr/-produkter.

Biologiske:

- Prøvemateriale.
- Enheter.

Kliniske:

- Tiltenkt bruk.

Tilgjengelighet:

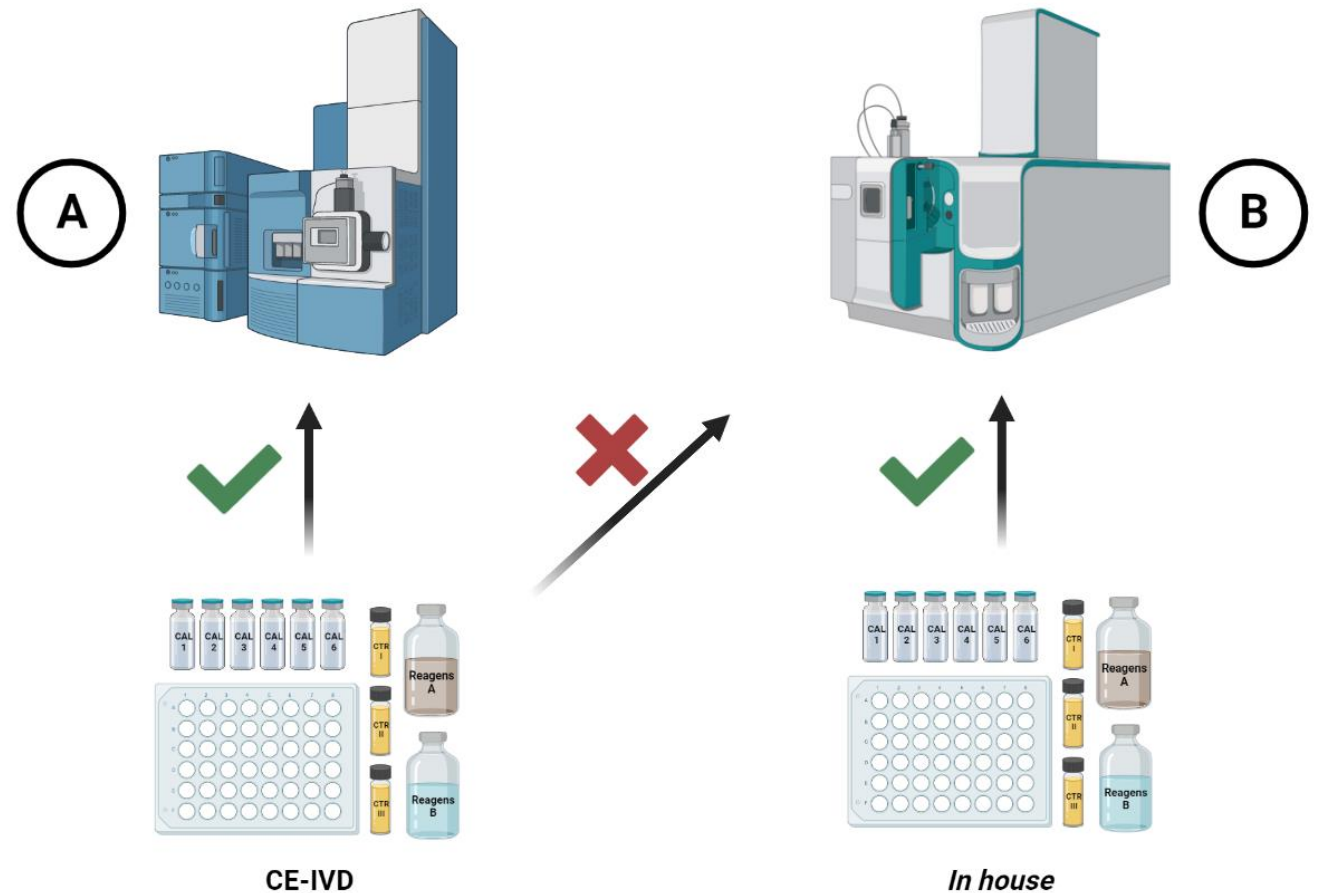
- Må være tilgjengelig i Norge.

Kartlegge markedet

Kriterier for «tilsvarende»

Eksempel tekniske aspekt:

- Kit A kan brukes med instrument A.
- Kit B kan brukes med instrument B.
- Kit A og kit B ikke nødvendigvis *tilsvarende*.



Standardiser produksjon

Krav:

- **Art 5.5 b:** *Fremstilling* skjer innenfor egnet kvalitetssystem.
- **Vedl.1 kap 2:** Krav til design og fremstilling.

Løsning:

- Standardiserte dokumentstyrte oppskrifter (produksjonsskjema).
- Lastes ned og fylles ut ved hver fremstilling.
- Dokumentstyrt slik at endringer blir implementert.

Standardiser produksjon



Operatør henter ut produksjonsskjema fra dokumentstyringssystem.



Operatør fremstiller reagens etter skjema.



Operatør fyller ut og lagrer produksjonsskjema.

Standardiser produksjon

Varekode og LOT for sporbarhet.

LOT på ingredienser for sporbarhet.

Konkret fremgangsmåte.

Merking for sporbarhet og sikre riktig bruk.

MR 0411	FREMSTILLING AV IVD REAGENS Dokument lagres i perm IVD USTEK	USTEK KAL			
LOT: 230413	Vedlegg til dok.id.: 131355				
LOT-type: Normal					
Kalibratorreagens til USTEK. Blanding mellom bruksferdige reagenser for plassering på instrument og til senere fordeling.					
REAGENSER OG UTSTYR					
Navn	Produsent	REF	LOT	Lokasjon	merknad
USTEK KAL STOCK	Intern	MR0410	220531		
Fortynningsbuffer	Intern	FR4	230401		

1)	Lag nivå A	Tilsett til egnet beholder:
		Stock nivå A: 500 µL
		Fortynningsbuffer: 49.5 mL
		Bruk fortynningsbuffer til å vaske ut innhold i stock-rør

A	Felt for merkelapp	
USTEK KAL MR0411 LOT 230413	USTEK KAL	v02
B	MR0411	1.5 mL/glass
USTEK KAL MR0411 LOT 230413	LOT 230413	
C		
USTEK KAL MR0411 LOT 230413		MR0411 v02
D		Oppbevaring: Før bruk: -20 °C eller lavere I bruk: 2 til 8 °C
USTEK KAL MR0411 LOT 230413		Holdbarhet: Utløpsdato: 04-2028 I bruk: 4 uker
E		 et-håndbok dok id 131355
USTEK KAL MR0411 LOT 230413		
F		
USTEK KAL MR0411 LOT 230413		

Standardiser bruk/utføring

Viktige bestemmelser:

- **Art. 5.5 b:** *Bruk* skjer innenfor egnet kvalitetssystem.
- **Art. 5.5 c:** Drift etter ISO15189.

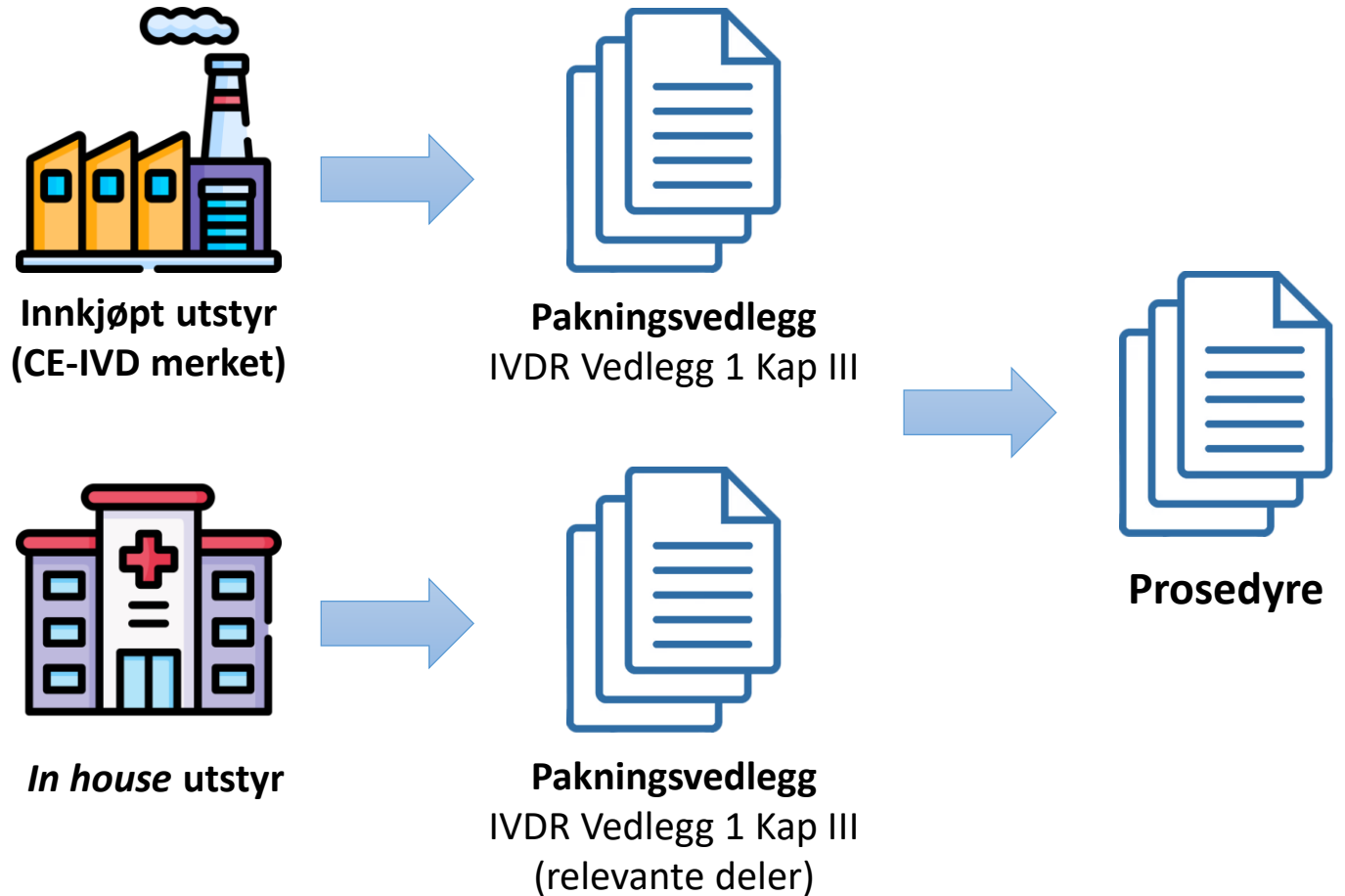
Løsning:

- Standardiserte dokumentstyrte fremgangsmåter (prosedyrer).
- Implementer på samme måte som innkjøpt utstyr.

Standardiser bruk/utføring

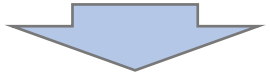
Pakningsvedlegg

- Skrive et pakningsvedlegg for *in house* utstyr.
- Implementeres på samme måte som innkjøpt utstyr.
- Basert på Vedlegg 1 kap. III

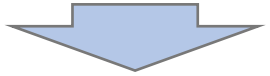


Validering

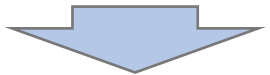
Tiltenkt bruk: Hva skal utstyret brukes til.



Analytiske krav: Som vil sikre at kan brukes til tiltenkt bruk.



Forsøksdesign: Som vil vise at utstyret oppnår de analytiske kravene.



Valideringsdata: Vil vise at utstyret kan brukes til tiltenkt bruk.

Validering

Tiltenkt bruk: Kvantifisering av ustekinumab hos pasienter som behandles med ustekinumab.

Analytisk krav: Akseptabel bias (<10%) og presisjon (VK <10%) ved forventede verdier (0.3 – 30 mg/L).

Forsøksdesign: Analyser prøver med kjent verdi i område 0.3 – 30 mg/L.

Valideringsdata:

Nivå, mg/L	Riktighet (bias)		Impresisjon, VK
0.3	98%	(-2%)	7%
3	101%	(+1%)	6%
10	105%	(+5%)	8%
15	97%	(-3%)	3%
30	99%	(-1%)	2%

Egenerklæring

Krav:

- **Art. 5.5 f:** Helseinstitusjonen utsteder en egenerklæring.
Identifiserer hva som er utstyret.
Erklæring om at vedlegg 1 er oppfylt.
Krav i vedlegg 1 som ikke oppfylles + begrunnelse.

Løsning:

- Standardisert mal.
- Publisert på egne hjemmesider.

Egenerklæring

Egenerklæring for IVD-utstyr fremstilt og brukt ved helseinstitusjon

Del A

A.1 Helseinstitusjon

Navn:	Oslo universitetssykehus HF
Organisasjonsnummer:	993 467 049
Adresse:	Ullernchausseen 70 0379 Oslo

Navnet på og adressen til helseinstitusjonen
som har framstilt utstyret,
(jf. IVDR 5.5.f.i)

Del B

Deklarasjonen i Del A gjelder for følgende IVD-utstyr:

	IVD-utstyr	Kodesystem	Referansekode
I	USTEK	Intern	131366

Opplysningene som er nødvendige for å
identifisere utstyret
(jf. IVDR 5.5.f.ii)

Referansekode kan referere til internt dokument
som viser nøyaktig sammensetting.

Egenerklæring

Erklære at krav i vedlegg 1 etterleves.

Evt. hvilke ikke og begrunnelse

Kryssliste:

- Sammendrag av relevante krav til *in house* utstyr fra IVDR vedlegg 1.
- Kan brukes som grunnlag

Overordnet krav	Relevante punkter IVDR Vedlegg 1
Ytelse	9.1 - 9.2 10.1 14.1
Kjemiske, fysiske og biologiske egenskaper	10.2 - 10.4 13.2 e
Infeksjon og mikrobiell kontaminering, samt innhold av komponenter med biologisk opprinnelse	11.1 - 11.5 12
Utstyr med en målefunksjon	9.3 14.2
Beskyttelse mot stråling	15.1 - 15.2
Elektroniske programmerbare systemer	13.2 d 16.1 - 16.4
Utstyr tilkoblet en energikilde	17.1 - 17.5
Beskyttelser mot mekanisk eller termisk fare	13.3

Egenerklæring

Krav	Referanse til relevant dokumentasjon	Merknad
Beskyttelse mot stråling	131355	Utstyret inneholder ingen kilder til ioniserende stråling
Elektroniske programmerbare systemer	131355 131366	Utstyret er tiltenkt å brukes sammen med programvare, men inneholder ikke programvare i seg selv.
Utstyr tilkoblet en energikilde	131366 131355	Utstyret er tiltenkt å brukes sammen med apparatur drevet av strøm, men er ikke selv tilkoblet energikilder

Offentlige begrunnelser på hvorfor aktuelt krav ikke er relevant

Referanse til intern dokumentasjon som viser at krav er oppfylt

Kontinuerlig forbedringsprosess.

Krav:

- **Art 5.5 i:** Må gjennomgå klinisk erfaring av utstyret.
Utføre korrigerende tiltak.

Løsning:

- Kontinuerlig forbedring basert på avvik.
- Regelmessig gjennomgang av nytten/behov for tilpassing.

Andre betraktninger

Ytterligere bestemmelser for utstyr i klasse D.

- Helseinstitusjoner bør kunne risikoklassifisere eget utstyr.
- Se IVDR Vedlegg VIII for fremgangsmåte

Ikke på «industriell skala»

- Produksjon til eget forbruk innenfor.

Eksterne prøver

- Prøver/prøvesvar ikke regulert i IVDR.

Lignede *in house* regler i MDR for medisinsk utstyr som ikke er IVD.

Vitenskapelig gyldighet og klinisk nytte

Artikkel 56 og vedlegg 1 kap I punkt 1