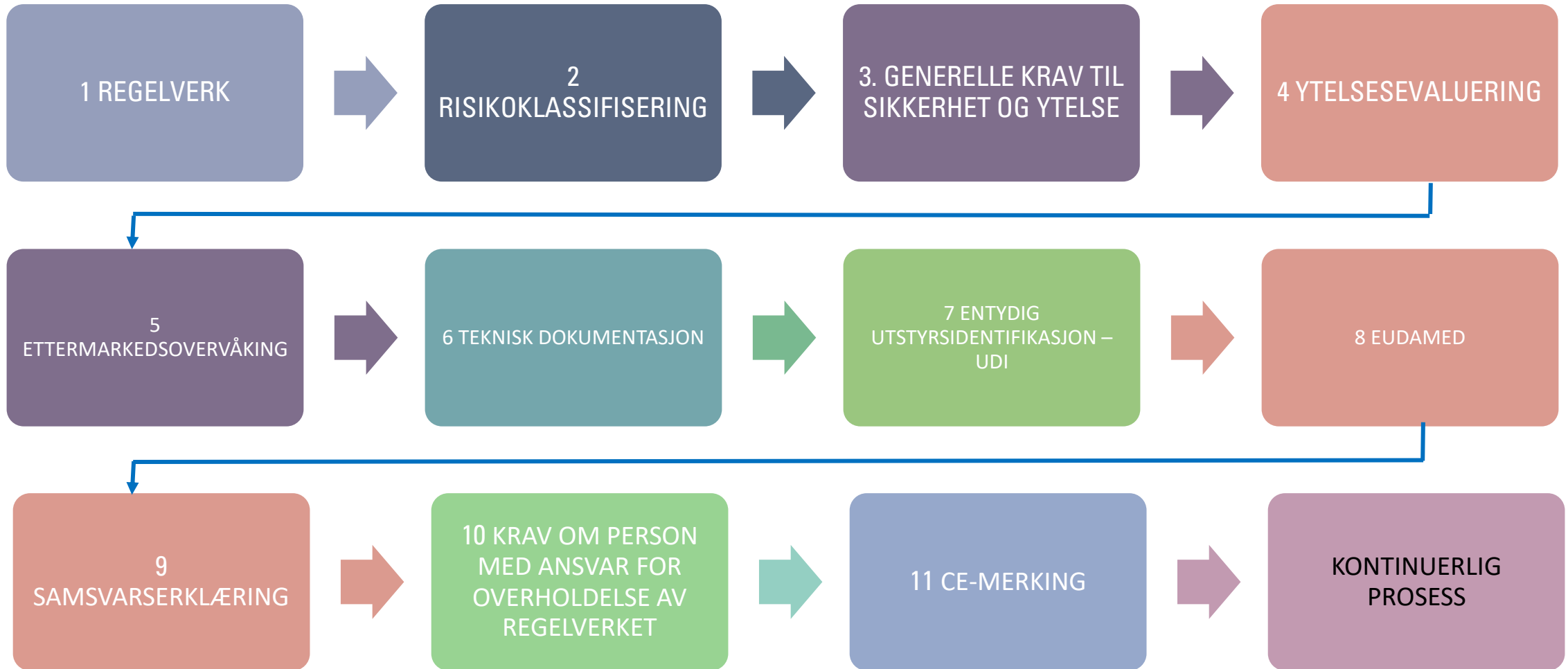

CE-MERKING AV IVD KLASSE A

Espen Kibsgård, Kvalitetskoordinator,
Avd. for mikrobiologi, OUS



VEIEN TIL CE-MERKING





1. REGELVERK

IVDR ((EU) 2017/746) juridisk gjeldende fra 26.mai 2022

- Innført strengere krav til
 - klinisk evidens
 - kvalitetssystem
 - sporbarhet
 - overvåking etter markedsføring
- Overgangsordninger for enkelte produktklasser

Harmoniserte standarder

- EN ISO 13485:2016 Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes
 - EN ISO 14971:2019 Medical devices – Application of risk management to medical devices
 - Etc.
-

2. RISIKOKLASSIFISERING

IVDR Vedlegg VIII:

- Sett med regler som angir risikoklasse.
- Nesten utelukkende basert på **tiltenkt bruk**.

Klassifisering av IVD medisinsk utstyr (IVDR)



AKTUELLE KLASSIFISERINGSREGLER FOR DYRKNINGSMEDIER (Dette er ingen fasit. Man må selv stå ansvarlig for risikoklassifisering)

Risikoklasse D

- Lite aktuell for dyrkningsmedier

Risikoklasse C

- Regel 3e) nevner dyrkningmedia som benyttes til prøver fra blod og spinalvæske. I tillegg kan det dreie seg om andre medier som er beregnet på påvisning/identifikasjon av klinisk signifikante patogener. Omfatter selektive og kromogene medier. Eks:
 - Löwenstein–Jensen medium (*Mycobacterium tuberculosis*)
 - TCBS agar (*Vibrio cholerae*)
 - Cetrimid agar (*Pseudomonas aeruginosa*)
 - XLD agar (*Salmonella* og *Shigella*)
 - Kromogene agar for MRSA, VRE, ESBL, etc.

Risikoklasse B

- Medier som brukes til å påvise mikroorganismer som ikke nødvendigvis er alvorlige patogener, eller som inngår i prosesser som er viktige for prøvehåndtering men ikke kritiske for alvorlig sykdom. Eks:
 - MacConkey agar (differensial for gram-negative tarmbakterier generelt)
 - Mannitol salt agar (selektiv for stafylokokker, men ikke spesifikt MRSA)
 - Sabouraud agar til påvisning av vanlige gjærsopper

Risikoklasse A

- Generelle mikrobiologiske medier som brukes til dyrkning og differensiering, men gir ikke et diagnostisk svar alene – krever videre analyser/tolkning. Selektive/kromogene medier med indikatorer så lenge de bare er hjelpemidler i laboratorieprosessen. Eks:
 - Næringsagar
 - Tryptic soy agar (TSA)
 - Blodagar (generell dyrkning)
 - Sabouraud agar (uten spesifikasjon av patogen påvisning)
-

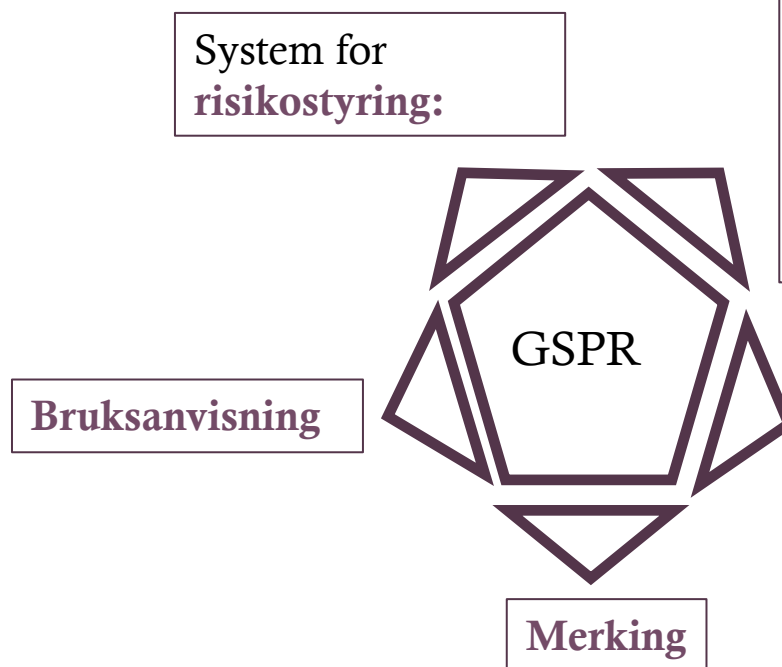
3. GENERELLE KRAV TIL SIKKERHET OG YTELSE (IVDR VEDLEGG 1)

normale bruksforhold er egnet for det tiltenkte formålet. Utstyr skal være sikkert og effektivt og skal ikke forverre pasientenes kliniske tilstand eller sette pasientenes sikkerhet eller brukernes eller eventuelle andre personers sikkerhet og helse i fare, forutsatt at en eventuell risiko som kan være forbundet med bruken av utstyret, er akseptabel i forhold til den

Validering av **analytisk ytelse**: analytisk sensitivitet, spesifisitet, nøyaktighet, linearitet, avvik, ...

Klinisk ytelse; diagnostisk spesifisitet og sensitivitet, prediktive verdier ...

Kjemisk, fysiologisk og biologiske egenskaper: holdbarhet, stabilitet, kontaminanter ...



TABELL - KRYSSLISTE: IVDR VEDLEGG 1



Tema	Relevante krav i IVDR Vedlegg 1
Risikostyring (i.h.t. ISO 14971)	3 4 5 8
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
Merking	11.6 13.1 15.2 b 20.2 a - b 20.2 f 20.2 h – m 20.2 o – p
Bruksanvisning	13.6 15.3 20.4.1 a - c 20.4.1 e -r 20.4.1 t - ac



4. YTELSESEVALUERING

Vitenskapelig validitet (viser til sammenhengen mellom en analytt og en klinisk / fysiologisk tilstand)

- for etablerte analytter, kan dette hentes fra litteraturen

Analytisk ytelse

(viser til et IVDs evne til å korrekt oppdage eller måle en bestemt analytt)

- sensitivitet, spesifisitet, deteksjonsgrensen, linearitet, reproduserbarhet, etc.

Klinisk ytelse (viser til evnen til å gi resultater som er relatert til en bestemt klinisk tilstand / fysiologisk tilstand for tiltenkt bruk og i samsvar med målpopulasjonen og der det er aktuelt tiltenkt bruker)

- f.eks. dyrkningsmediet gir relevante og pålitelige resultater ved påvisning av mikroorganismer
-



VITENSKAPELIG GYLDIGHET

Kan bruke eksisterende data der forbindelsen mellom analytten og en klinisk tilstand eller fysiologisk tilstand er godt etablert

Kan gjøre dette med:

- Informasjon fra enheter som måler samme analytt
- Litteratur (fagfellevurdert)
- Ekspertuttalelse (fra relevante profesjonelle organisasjoner)
- Resultater fra proof of concept-studier
- Resultater fra kliniske ytelsesstudier

Vitenskapelig gyldighet skal påvises og dokumenteres i en rapport for vitenskapelig gyldighet



ANALYTISK YTELSE

- Skal være basert på analytiske ytelsesstudier
- Skal dekke analytisk sensitivitet og spesifisitet, riktighet (bias), presisjon, LoD, linearitet etc. Parametere gitt i vedlegg I avsnitt 9.1 (a)
- Kan bruke sammenligning med en veldokumentert metode eller referansemetode.
- Dokumenteres i rapport for analytisk ytelse



KLINISK YTELSE

Dette kan demonstreres ved en kombinasjon av følgende:

- Kliniske ytelsesstudier
- Litteratur (fagfellevurderte studier)
- Publisert erfaring fra rutinemessig diagnostisk testing

Skal inkludere diagnostisk sensitivitet og spesifisitet, positiv prediktiv verdi, sannsynlighetsratio.

Parametere er gitt i vedlegg I avsnitt 9.1 (b).

Må begrunne hvorfor kliniske ytelsesstudier ikke er utført

Demonstreres og dokumenteres i rapport for klinisk ytelse

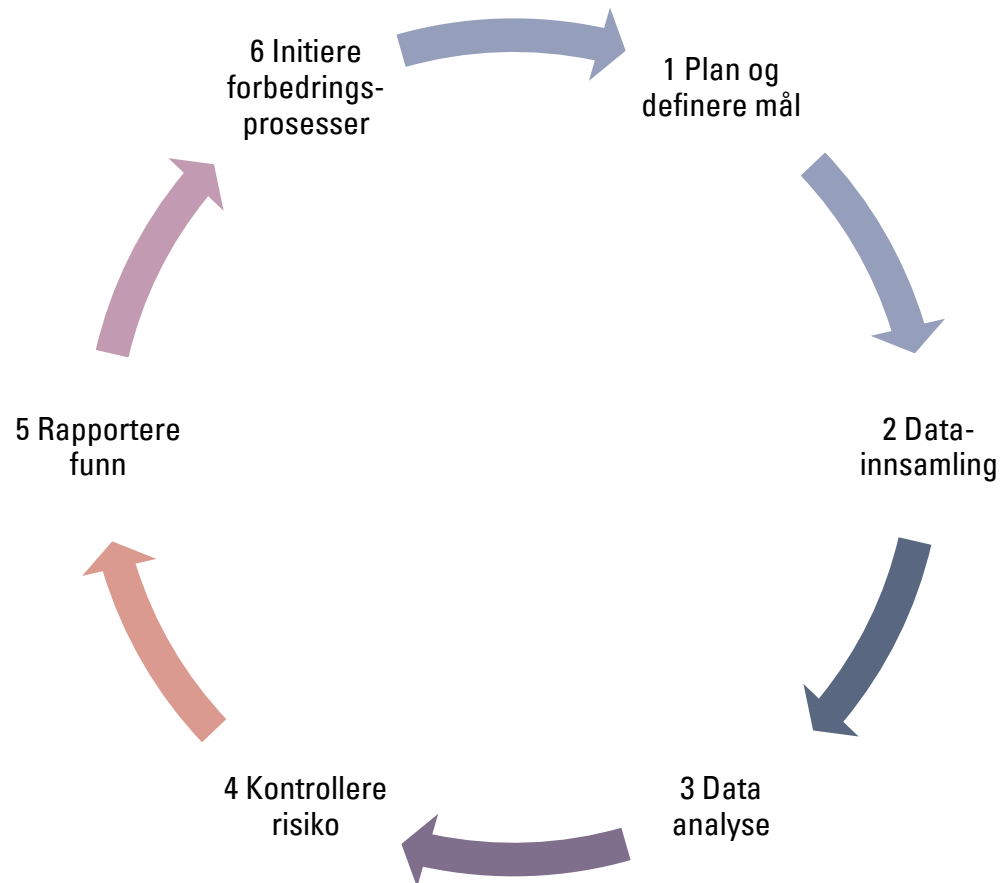


KLINISK YTELSE FOR DYRKNINGSMEDIER - EKSEMPEL

Kan f.eks. understøttes med:

- Fagfellevurdert litteratur
- Resultat fra analysevalidering hvor pasientprøver inngår
- Resultater fra rutinemessig diagnostisk testing med kontroller
- Deltagelse i EKV (SLP), ev. bruk av referansematerialer
- Løpende dialog med klinikere og behandlere
- Ev. avvik knyttet til analysen

5 ETTERMARKEDS- OVERVÅKING (PMS)?



- **IVDR Artikkel 78 og 79** gjelder for alle risikoklasser, men kravene er mindre omfattende for produkter i klasse A.
- PMS (Post Market Surveillance) = systematisk prosess for å **samle, dokumentere og analysere data** om produktets ytelse etter at det er tatt i bruk.
- Produsenten skal:
 - Planlegge, dokumentere og gjennomføre en **PMS-plan**
 - Identifisere avvik og trender
 - Reagere på brukerfeedback
 - Vurdere behov for endringer i merking, dokumentasjon eller produksjon
- Dyrkningsmedier:
 - Eksempel: kontaminasjon, manglende vekst, uventet selektivitet → PMS-pliktig



PMS-PLAN FOR DYRKNINGSMEDIER?

Én plan for hvert utstyr eller en gruppe utstyr som er dekker av f.eks. samme produksjonsprosess, design og bruk eller samme produktgruppe

- Innhold bør inkludere:
 - Produkttype og risikovurdering
 - Datakilder (klager, litteratur, trendrapportering etc)
 - Hvordan skal innsamlet data analyseres?
 - Hvordan skal resultatene benyttes?
 - Ansvarlige personer og oppdateringsfrekvens
- Planen skal:
 - Være en del av kvalitetssystemet
 - Dokumenteres og gjennomgås regelmessig

EKSEMPLER PÅ OVERVÅKING AV DATA OG OPPFØLGING AV TILTAK

- Proaktiv:
 - Offentlig tilgjengelig informasjon om lignende utstyr, state-of-the-art
 - Litteratur, databaser, registre, websider, sosiale medier
 - Oppfølging av trender
- Reaktiv:
 - Alvorlige hendelser og FSCA (Field Safety Corrective Action)
 - Klagehåndtering og tilbakemelding fra brukere
 - Ikke-alvorlige hendelser og uønskede bivirkninger
- Eksempel på oppfølging av dyrkningsmedium:
 - Økt forekomst av manglende vekst ved lagring → undersøk produksjon, vurder stabilitetsdata, iverksett tiltak



PMS-RAPPORTER

Kravene til rapporter fra innsamlet PMS-data er basert på utstyrets risikoklasse:

IVDR klasse A og B

- PMS – Post-Market Surveillance rapport

IVDR klasse C og D

- PSUR – Periodisk sikkerhetsoppdateringsrapport

IVDR alle risikoklasser

- PMPF – Oppdatert ytelsesrapport
-



6. TEKNISK DOKUMENTASJON

(MÅ FINNES I **ENGELSK VERSJON**)

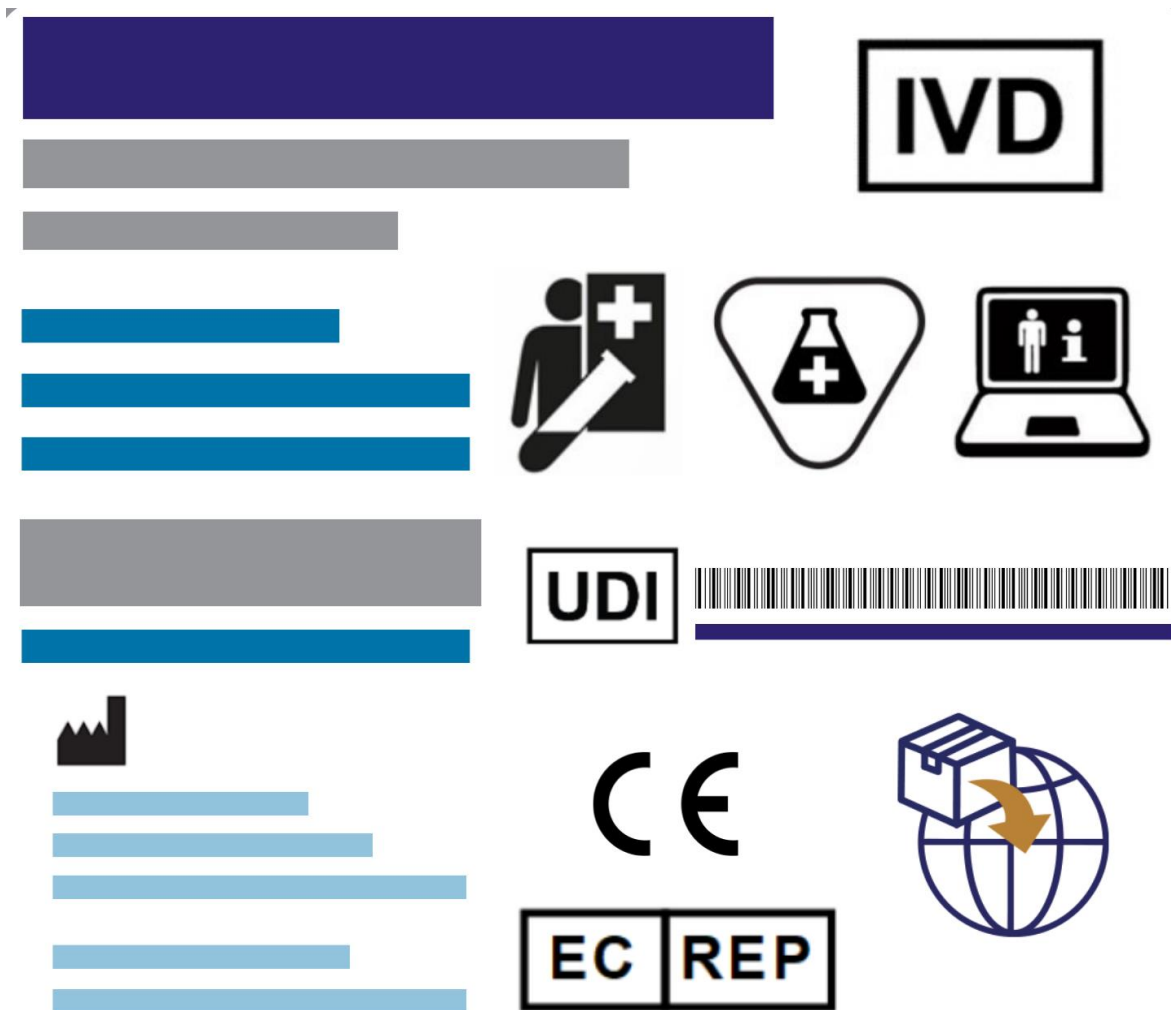
1. Generell informasjon om utstyret (Vedlegg II, kapittel 1)

- **Produktbeskrivelse:**

- Navn, modell, identifikator (UDI-DI).
- Tiltenkt bruk: F.eks. «for dyrking og isolering av mikroorganismer fra kliniske prøver».
- Klassifisering (klasse A).
- Produsentens navn og adresse.

- **Referanser til harmoniserte standarder** og felles spesifikasjoner brukt.





2. Merking og bruksanvisning (Vedlegg II, kapittel 2)

- **Etikettinformasjon:**

- Produktnavn.
- Lot-nummer, utløpsdato, lagringsbetingelser.
- Advarselssymboler.
- CE-merke.

- **Bruksanvisning (IFU):**

- Bruksområde (intended purpose).
- Instruksjoner for bruk.
- Begrensninger.
- Resultattolkning (hvis relevant).
- Oppbevaringsforhold.
- Sikkerhetsinformasjon.

3. Informasjon om design og produksjon (Vedlegg II, kapittel 3)

- **Beskrivelse av design og produksjonsprosess:**
 - Oversikt over produksjonstrinn.
 - Kvalitetskontroller gjennom prosessen.
 - Kritiske innholdsstoffer
 - Kvalitetssystem som er i bruk

4. Generelle krav til sikkerhet og ytelse (Vedlegg II, kapittel 4)

5. Risiko- og nyttevurdering (Vedlegg II, kapittel 5)

6. Produktverifisering og -validering (Vedlegg II, kapittel 6)

7. Ettermarkedsovervåkning (Vedlegg III)



7. UDI (Unik utstyrsidentifikasjon)

Hva er UDI?

- **UDI** er et krav i IVDR for sporbarhet av medisinsk utstyr.
- Består av:
 - **UDI-DI:** Utstyrsidentifikasjonskode (*hvilket produkt*)
 - **UDI-PI:** Produksjonsidentifikasjonskode (*hvilken produksjonsbatch eller enhet*)

IVDR-krav til UDI

- UDI skal være synlig **på etikett og emballasje**.
- Skal være registrert i **EUDAMED** (EU-databasen for medisinsk utstyr).
- Gjelder alle risikoklasser, men med varierende krav til tidspunkt for implementering.

Bestilling av UDI

- UDI-koder kan f.eks. bestilles fra f.eks. GS1.
- UDI bestilles ved å sende inn:
 - Firmaopplysninger (juridisk enhet)
 - Produktnavn og beskrivelse
 - Risikoklassifisering
 - At det er IVD-utstyr
- Kontaktperson: [Navn eller e-post hvis ønskelig]

8. EUDAMED

Hva registreres:

- **Aktør-registrering** (grunnleggende informasjon → SRN = Single Registration Number)
- **UDI/utstørs-registrering** (produktidentifikasjon)
- **Sertifikater** (Meldt organ)
- **Ytelseevalueringer, vigilans og markedsovervåkning** (når modulene er operative)

Tidslinje:

- **2022–2025:** Gradvis implementering av moduler (frivillig bruk)
- **2026 (forventet):** Fullt fungerende EUDAMED, obligatorisk bruk > alle aktører og produkter må være registrert



EUDAMED

European Database on Medical Devices



9. KRAV TIL SAMSVARSKLÆRING FOR IVD KLASSE A (IKKE-STERILE)

EU-samsvarserklæring (DoC – Declaration of Conformity)

Produsenten må utarbeide en samsvarserklæring som bekrefter at produktet oppfyller alle relevante krav i IVDR. Denne erklæringen skal minimum inneholde:

I henhold til **IVDR Annex IV**, erklæringen skal inneholde:

- Produsentens navn og adresse
 - Erklæring: utstedt under produsentens eneansvar
 - Grunnleggende UDI-DI
 - Handelsnavn / produktkode / entydig ID
 - Risikoklasse (her: Klasse A)
 - Erklæring: i samsvar med IVDR (EU) 2017/746
 - Henvisning til relevante harmoniserte standarder og/eller felles spesifikasjoner
 - Opplysninger om meldt organ (ikke relevant for ikke-sterile klasse A)
 - Dato, navn og signatur
-

10. KRAV OM PERSON MED ANSVAR FOR OVERHOLDELSE AV REGELVERKET (PRRC)

- Produksjon og frigivelse av utstyr følger kvalitetssystem
- Teknisk dokumentasjon og samsvarserklæring
- Ettermarkedsovervåkning
- Melde hendelser





11. CE-MERKING

- **Når skal CE-merket settes på?**
- Før produktet bringes på markedet eller tas i bruk i EU
- Etter at samsvar er demonstrert iht. IVDR (inkl. ytelseevaluering og teknisk dokumentasjon)
- **Hvor skal merket plasseres?**
- Synlig, lett leselig og varig:
 - På selve produktet (hvis mulig)
 - På emballasje og bruksanvisning
- Ikke villedende størrelser eller symbolbruk



OPPSUMMERING

- Start med risikoklassifisering
 - Bygg kvalitetssystem og IVDR-dokumentasjon parallelt
 - Etabler ytelseevaluering
 - Implementer PMS og ferdigstill samsvarserklæring
 - Tenk "levende dokumentasjon"
 - Ressursmangel → prioriter risikobasert
-