

Temadag egentillverkning IVDR - områdesvisa gruppdiskussioner

Bakgrund

Den 28 september 2023 anordnade det regionala specialitetsrådet (RSL) för Sjukvårdsregion Mellansverige en temadag kring egentillverkning enligt IVDR. Representanter från sex av sjukvårdsregionens av regioner deltog vid temadagen. På eftermiddagen hölls gruppdiskussioner kring aktuella frågeställningar kopplade till IVDR och egentillverkning. De olika grupperna ombads att maila en skriftlig sammanfattning av sina diskussioner, vilka har sammanställts nedan.

Klinisk kemi

Flera har bedömt att ändrad centrifugeringshastighet/tid är mindre avsteg vid centrifugering på provbana. Att det inte gör någon skillnad måste visas och dokumenteras. För vissa koagulationsprover är centrifugeringsparametrarna viktiga och de centrifugeras inte på banan.

Problematiskskt med analys av annat provmaterial (ledvätska, likvor), än vad leverantören anger. Hur ska labben förhålla sig till klinikernas önskemål? Ställa mer krav på leverantörerna angående validering av fler provmaterial. Vi är generellt dåliga att klaga på leverantörerna istället har labben löst det själva mha egentillverkning.

Behövs mer samarbete (dela dokumentation mm) mellan regionerna när det gäller valideringar av t.ex. annat provmaterial, när leverantören inte vill göra det. Det händer att leverantören säger att de är bra om labbet vill göra en validering och publicera resultatet så att de kan ha som underlag för sin validering.

Masspektrometri: flera har bedömt utrustning, lösningar, gas mm som allmänna labprodukter. Det enda som är bedömt som IVD-produkt är mjukvaran. Framställning av kvävgas betraktas som allmän labbprodukt. De flesta hade inte ens tagit med det i sina inventeringar.

KITM

Vi diskuterade sårbarheten kring att köra kommersiella testceller för ABO gruppering. Många blodcentraler egentillverkar idag cellerna trots de finns att köpa. Vad händer om det blir svåra leveransproblem? Vi få då svårt att blodgruppera våra patienter och givare.

Vi diskuterade kontroller, likaså där är det vanligt med egentillverkning.

Vi pratade även om IVO, som vi har på regelbundna besök. Deras besök brukar inte vara så detaljerade så det ska bli intressant att se hur inspektionerna mot IVDR kommer att se ut.

Mikrobiologi - molekylärdiagnostik/gemensamt

Mikrobiologigruppen hade först en gemensam diskussion, som sammanställs nedan. Gruppen delades efter ett tag i två; molekylärdiagnostik som står med i sammanfattningen direkt nedan och odling som redovisas under separat rubrik.

Utökad användning gällande provmaterial

Inom Klinisk mikrobiologi används många provmaterial som inte är godkända enligt IVD-märkning.

Det borde vara enkelt att motivera egentillverkning (utökad användning) gällande annat provmaterial. Det skulle drabba patienten om dessa inte längre går att analysera. Dock innebär det ett stort arbete att "egentillverka" och validera alla provmaterial som inte ingår i tillverkarens avsedda användning.

En stor validering är svår att genomföra för provmaterial och agens som förekommer sällan. Det kommer vara svårt att uppskatta prestandan baserad på analys av ett fåtal prover (sällanprovmaterial).

Tveksamt om tillverkaren kommer satsa på att IVD-märka sällan-provmaterial; det finns inget ekonomiskt incitament om vi ändå kommer att köpa deras analyser för de reguljära provmaterial med stora provvolymen (ex. urin och vaginalprover för klamydia; och NPH-sekret för luftvägsanalyser).

Kan man till viss del hänvisa till tillverkarens sensitivitetsstudie (spädningsserie)?

Ang. provmaterial "framodlade bakteriekolonier": rekommendation att lyfta önskemål om utökad användning till tillverkaren. Validering av rena kolonier bör vara enkelt.

Det finns bra kommersiella system för t.ex. MRSA verifiering på kolonier. Vid PCR-screening är PCR från originalprov utan anrikning (enligt IVD-märkning) ev. inte tillräckligt känsligt. Är byte till screening selektiva plattor (odling) ett alternativ istället för att satsa på "egentillverkning" av PCR på anrikningsbuljong?

Det upplevs att man vid kontakt med de flesta (stora) tillverkare inte får gehör ang. önskemål om fler IVD-godkända provmaterial. I vissa fall har det skett förändringar, ex. gällande koksalt som provtagningsbuffert för SARS-COV-2. Stor efterfrågan under pandemin kan ha hjälpt med det.

Är undantag/avsteg från rutinen tillåtna? Dvs att analysera provmaterial som inte är IVD-godkänt och lämna ut svar med svarscommentar att provmaterialet inte är IVD-godkänt? Kan vi hantera det inom ramen av vårt avvikelshanteringssystem? Det finns fall där omprovtagning inte är möjligt eller bedöms som onödig "invasiv". Beställningsbar bör enbart de IVD-märkta provmaterialen vara, alltså där utökad användning är godkänt som egentillverkning.

Annan provbehållare

Det används även en del provbehållare som innehåller ett provtagningsmedium som inte är godkänt enligt tillverkarens avsedda användning, ex. eswab för molekylära fecesanalyser. Dvs två IVD-produkter som inte bör kombineras? Användning bör kunna motiveras vid ex. bättre känslighet i efterföljande odlingsanalys.

Ej IVD-märkta tomma rör: i detta fall bedöms det som enklast att byta till IVD-märkt alternativ. Det bör inte påverka analys nedströms att använda annat tomt rör och kräver därför ingen ny validering.

Ytterligare ett skäl till egentillverkning av provbehållare är att förenkla för kunden genom att använda samma provtagningsmaterial/rör till flera analyser. Mindre risk för fel vid provtagning.

Hållbarhet av provmaterialet

Vissa tillverkare anger väldigt kort hållbarhet, vilket orsakar problem t.ex. vid behov av omkörning eller efter helg. Vid multiplex-paneler kan även hållbarheten vara svår att validera för alla ingående agens.

Oberoende kontroller

Om syftet med kontrollen är att kontrollera analysen/släppa provsvar så klassas kontrollen som en IVD-produkt.

Inom mikrobiologin finns det inte kommersiella kontroller för alla analyser, och inte alla kommersiella kontroller är IVD-godkända.

Många kontroller som är avsedda för kvalitativa analyser garanterar tillverkaren inte ett viss Ct-värde eller koncentration, varför lot-till-lot variation är stor. Kontroller som tillverkas på labbet (ex. spädning av bakteriekolonier eller patientprover) bedöms oftast ge stabilare resultat vid långtidsuppföljning. Något tillverkare undantar t.o.m. avsedd användning som internkontroll.

I nuläget används ofta vatten alt. provbuffert som negativ kontroll vid molekylära analyser. Ska dessa verkligen behöva egentillverkas? Möjligtvis kan man köpa och använda nukleasfri vatten om tillverkaren inte utesluter att den används som kontroll?

Det bedöms som rimligt att skapa en egentillverkningsrutin för kontroller. Samlad dokumentation och tydliga rutiner borde kunna förenkla egentillverkning av kontroller.

Stammar: stämmer det att CCUG planerar att IVD-märka sina stammar?

Självprovtagning

Regleras provtagningskit under MDR? Ex provtagningskit för HPV egenprovtagning. Måste testning ske i hemmamiljö?

Effekter på de svenska laboratorier

Kommer vi skicka fler prover? Utveckling mot ett fåtal stora specialiserade lab.?

Universitetslaboratorierna bedöms påverkas mest pga. flest produkter som kräver egentillverkning (specialanalyser, ovanliga provmaterial).

Övriga funderingar

Är det värd att byta till en IVD-märkt metod om man redan vet att man kommer behöva göra avsteg och egentillverkning av vissa delar?

Vilken känslighet är "good enough"?

Om det i tillverkarens bipacksedel/användarmanual inte tydligt framgår att enbart vissa extraktionsinstrument, provmaterial m.m. är godkända så bör vi kunna tolka det som om det är öppet att använda valfritt extraktionsinstrument eller annan provmaterial/provtagningsbuffert m.m.

Omkörning vid tveksamt resultat eller liknande avsteg från tillverkarens resultattolkning: Det borde vara ok att införa "hårdare" godkännandegränser än tillverkaren (dvs kör om tveksamma resultat). Eller? Högre specificitet dock minskad sensitivitet...

Vid in-house analyser bedömdes man att ha god kontroll över dessa analyser. Vid införande av helautomatiserade IVD-godkända system tappar man till viss del kontrollen. Det går t.ex ofta inte längre att kontrollera Ct-värden, amplifieringskurvor m.m.

Mikrobiologi - Odling

Generella odlingsmedier kontra diagnostiska odlingsmedier? Hur kommer man att göra? Ibland svårt att säga att ett medium endast är för framodling. Tex blodagarplattor är generella men ändå används de olika typerna av hemolys för en sorts diagnostik.

Provtagningsrör? Ibland svårt att veta var gränsen går. Buljongrör, som på labbet endast är generella och inte kommer klassas som IVD-produkt, blir helt plötsligt detta om röret skickas ut till avdelningen för provtagning av tex vävnadsbitar. Alltså, för att slippa klassas som IVD måste man i stället på avdelningen provta i sterilt glasrör och på labbet sedan flytta över vävnadsbiten till buljongröret vilket medför en kontaminationsrisk. Samma sak kan gälla för provtagning av keratit på ögonmottagningar.

Bakteriestammar som används som kontroller. Är de kontroller till egentillverkade medier räknas de inte som IVD-produkt men alltid annars?

Genetik

Det kommer att bli många egentillverkningar för genetik-lab.

Viktigt att det finns en tydlig arbetsstruktur att följa för egentillverkning. Annars kommer arbetet bli väldigt tidskrävande.

Vi har redan erfarenhet att olika personer tolkar befintliga mallar för ex. riskanalys på olika sätt.

Det skulle vara önskvärt att ha dedikerade personer som fick i uppdrag att vara experter/projektledare på IVDR. Någon man kan fråga och som kan vägleda genom arbetet. Ska den finnas på regionen eller kan det finnas en i nätverket som blir super-expert?

Vi pratade om att det kan vara svårt att veta vad man behöver göra egentillverkning på och inte. Vad som är en produkt.

Inventering bör ligga i linjen för att sprida kunskapen brett angående IVDR.

Patologi

Vi diskuterade hinkarna som används för transport av prov från provtagaren till patologavdelningarna. Enligt IVDR ska de vara CE-märkta men många lab har inte kunnat hitta några. (För rör och mindre burkar finns CE-märkta). En deltagare tipsar om hink 5,7 liter från Fischer med art nr 11733264

Vi diskuterar scanningsprofiler för scanning av objektglas till digitalpatologi. Det varierar hur många profiler man har och hur ofta man ändrar i dem, och om man gör det själv eller i samarbete med tillverkaren. De flesta tycker inte att scanningsprofiler är en egentillverkning utan ingår i scanningsmjukvarans märkning om man följer tillverkarens anvisningar och dokumenterar. Någon tipsar om objektglas med mätsticka från LRI för att verifiera att ändringar inte påverkar storleksmätningar.

Vi diskuterar vad som är mindre avsteg från tillverkarens instruktion. I förmiddagens föreläsning nämndes förlängd hållbarhet och olika lab berättar hur de hanterar antikroppars hållbarhet. Några håller strikt på hållbarheten, några kör ett par extra dagar men dessa glas flaggas i mjukvaran och måste kontrolleras extra, någon har förlängt hållbarheten för ett mindre antal antikroppar som används sällan. Ekonomi får inte vägas in, men kan det vara tillåtet att hänvisa till att vissa analyser beställs mycket sällan så antikroppen hinner gå ut i datum mellan körningarna och analysen blir försenad om man beställer ny antikropp efter att beställningen lagts? Eller hänvisa till att analyser måste utgå pga orimligt höga kostnader?

Vi diskuterar kontrollklossar. Flera lab har problem att hitta material positivt för CMV, men det finns klossar att köpa via AHdiagnostics - dock är de research use only. Ska alla kontrollklossar vara egentillverkning – eller bara de med specifika egenskaper som för HER2 genprotein? Hur ska man hantera att tillverkarens instruktioner anger att ett negativt kontrollreagens ska köras för varje prov. Det görs inte idag och skulle dubblera antalet glas. Någon har hört från DAKO att i detta sammanhang ska texten i bruksanvisningen ses som en rekommendation och inte ett MÅSTE. Men hur är det med andra företag?