

Das vorliegende Dokument wurde auf Basis der Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/746 Art. 5 (5) durch die Ad-hoc Kommission „In-vitro-Diagnostik“ der *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)* erstellt. Das Dokument ist nicht rechtsverbindlich und dient lediglich als Vorschlag zur Umsetzung der IVDR-Anforderungen an Gesundheitseinrichtungen, die Produkte selbst herstellen und verwenden. Das Dokument spiegelt den aktuellen Wissensstand zum Zeitpunkt der Erstellung wider und hat keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Autor*innen übernehmen keinerlei Haftung.

Dateiname: Bereitstellung von Informationen des IH-IVD für MLPA_v.01
Version: v.01
Ausgabedatum: 21.02.2022
Autor*innen: Teubert, Anna
Eggermann, Thomas

DOKUMENTATION

nach EU-Verordnung über In-vitro-Diagnostika (EU) 2017/746

Untersuchung auf das Vorliegen von Deletionen / Duplikationen mittels MLPA (ggf. um methylierungsspezifische MLPA erweiterbar)

Dokumenten-Nr.:	IVDR_MLPA_v.01
Dokumenten-Version:	V1
Datum der Erstellung:	21.02.2022
Ersteller / Funktion:	XY, Laborleitung
Unterschrift:	Ggf.

Die hierin enthaltenen Informationen sind Eigentum des/r [Gesundheitseinrichtung] und dürfen ohne schriftliche Genehmigung des/r [Gesundheitseinrichtung] nicht vervielfältigt, veröffentlicht oder an Dritte weitergegeben werden.

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen.....	3
1 Gesundheitseinrichtung.....	4
2 Produktbeschreibung und Spezifikation	4
2.1 Name des Produktes / Name der generischen Produktgruppe	4
2.2 Rechtliche Verbindung	4
2.3 Nachweis Akkreditierung.....	4
2.4 Zweckbestimmung	5
2.5 Klassifizierung in Risikoklasse	6
3 Auslegung des IVD-Produktes	6
3.1 Testprinzip / Funktionsprinzip des Instrumentes	6
3.2 Produkt-Bestandteile und Auslegung.....	8
3.2.1 Probenahme.....	8
3.2.2 Materialien, Kits und Reagenzien	8
3.2.3 Instrumente und Software	8
3.3 Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung	9
3.4 Herstellung und Qualitätsprüfung	9
4 Generationen des Produktes / Produktgruppe	9
4.1 Übersicht über früher produzierte Generationen des Produktes	9
4.2 Begründung für Eigenherstellung des Produktes / Produktgruppe	9
5 Allgemeine Sicherheits- und Leistungsanforderungen	9
6 Nutzen-Risikoanalyse und Risikomanagement	10
7 Überprüfung und Validierung des Produktes	10
7.1 Analyseverfahren	10
7.2 Haltbarkeit nach Anbruch.....	10
7.3 Elektroniksysteme und Software.....	10
8 Überwachung nach Inbetriebnahme	10
9 Selbsterklärung	10
10 Revisions-Historie der Technischen Dokumentation	10
Appendices	11
Referenzliste	11

ABKÜRZUNGEN

PCR	Polymerase Chain Reaction
DNA	Deoxyribonucleic acid
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
RM	Risikomanagement
EMDN	Europäische Nomenklatur für Medizinprodukte
SOP	Standard-Operating-Procedure
SAA	Standardarbeitsanweisung

1 GESUNDHEITSEINRICHTUNG

Name:	Humangenetik XY
Adresse:	Hauptstr. 1, 12345 Musterhausen
Kontakt:	E. Mustermann, Laborleitung

2 PRODUKTBESCHREIBUNG UND SPEZIFIKATION

2.1 Name des Produktes / Name der generischen Produktgruppe

Name der Produktgruppe:	Untersuchung auf Deletionen / Duplikationen mittels MLPA
Produkt-Code	IVDR_MLPA_v.01 (Beispiel)
EMDN-Nomenklatur:	W010601 IVP3011
Kurzbeschreibung:	<p>Die Untersuchung auf das Vorliegen von Deletionen / Duplikationen wird mittels SALSA-MLPA-Kits der Firma MRC-Holland durchgeführt.</p> <p>Allgemeine Testdetails zur MLPA Reaktion sind in der Hausinternen Arbeitsanweisung sowie auf der Homepage der Firma MRC Holland (www.mlpa.com) beschrieben.</p> <p>Für jedes MLPA-Kit steht zudem ein eigenes, produktspezifisches Datenblatt bereit. Hier sind u.a. Informationen zur Zusammensetzung des Probemixes, , der Sondenzusammensetzung sowie der Zielsequenz zu finden. Diese Datenblätter enthalten zudem beispielhafte Abbildungen der Elektrophorese einzelner Testpatienten.</p> <p>Die Datenblätter können auf der MRC-Holland Homepage als *.pdf Datei heruntergeladen werden.</p>

2.2 Rechtliche Verbindung

Patent:	Entfällt
---------	----------

2.3 Nachweis Akkreditierung

s. Website: ML-xxxxx-02-00 (Verweis auf die Akkreditierungsurkunde)

2.4 Zweckbestimmung

Parameter / Analyt	Nachweis von: Normalallelen bzw. instabile Repeatexpansionen	
Indikation	Instabile Trinukleotidrepeaterkrankungen, Uniparentale Disomien/Segregation	
Funktion	<input type="checkbox"/> Screening	<input checked="" type="checkbox"/> Prognose
	<input type="checkbox"/> Monitoring	<input type="checkbox"/> Vorhersage
	<input checked="" type="checkbox"/> Diagnose, Diagnosehilfe	<input type="checkbox"/> Therapiebegleitendes Diagnostikum
	<input type="checkbox"/> Sonstiges, Erklärung:	
Spezifische Informationen, die in folgenden Zusammenhängen bereitgestellt werden sollen	<input type="checkbox"/> Physiologischer oder pathologischer Zustand	
	<input checked="" type="checkbox"/> Prädisposition für einen bestimmten gesundheitlichen Zustands oder eine bestimmte Krankheit	
	<input type="checkbox"/> voraussichtliche Wirkung einer Behandlung oder die voraussichtlichen Reaktionen darauf	
	<input type="checkbox"/> kongenitale körperliche oder geistige Beeinträchtigungen	
	<input type="checkbox"/> Feststellung der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei den potenziellen Empfängern	
	<input type="checkbox"/> Festlegung oder Überwachung von therapeutischen Maßnahmen	
	<input checked="" type="checkbox"/> Sonstiges, Erklärung: Kontrolle,	
Automatisiert:	<input type="checkbox"/> ja	<input checked="" type="checkbox"/> nein
Art der Untersuchung:	<input checked="" type="checkbox"/> qualitativ	<input type="checkbox"/> quantitativ
	<input type="checkbox"/> semi-quantitativ	
Untersuchungsmaterial:	<input type="checkbox"/> Vollblut	<input type="checkbox"/> Heparin-Blut
	<input type="checkbox"/> Plasma	<input checked="" type="checkbox"/> Citrat-Blut
	<input checked="" type="checkbox"/> Nabelschnurblut	<input checked="" type="checkbox"/> EDTA-Blut
	<input checked="" type="checkbox"/> Fruchtwasser	<input type="checkbox"/> Chorionzotten
	<input type="checkbox"/> Trophektoderm	<input type="checkbox"/> Polkörper
	<input type="checkbox"/> Muskelgewebe	<input type="checkbox"/> Plazenta
	<input type="checkbox"/> Urin	<input type="checkbox"/> Oropharynx- und Nasopharynx-Abstrich
	<input type="checkbox"/> Sputum	<input checked="" type="checkbox"/> Biopsien
	<input type="checkbox"/> Liquor	<input type="checkbox"/> Paraffinschnitte
	<input checked="" type="checkbox"/> DNA	<input type="checkbox"/> Lymphknoten
	<input checked="" type="checkbox"/> Sonstiges: Abortmaterial; Mundschleimhautabstrich	
	Vorgesehener Anwender:	Laborpersonal
Zu testende Zielpopulation:	Patienten mit entsprechender klinischer Symptomatik, Angehörige	
Therapiebegleitendes Diagnostikum: relevante Zielgruppe und das/die dazugehörige(n) Arzneimittel	Entfällt	

2.5 Klassifizierung in Risikoklasse

Risikoklasse:	C
---------------	---

Die Risikoklasse wurde festgelegt entsprechend Zweckbestimmung und angewandten Klassifizierungsregeln nach IVDR Anhang VIII Regel 2.3, Buchstabe i sowie in Übereinstimmung mit MDCG 2020-16.

3 AUSLEGUNG DES IVD-PRODUKTES

3.1 Testprinzip / Funktionsprinzip des Instrumentes

Die MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) ist eine Methode zur Detektion von aberranten Kopienzahlen von bis zu 45 spezifischen Nukleotid-Sequenzen in einer einzigen Multiplex-PCR-Reaktion.

In dem Testkit sind für jede untersuchte Region 2 spezifische Gensonden (Oligonukleotide) vorhanden, welche in direkter Nachbarschaft zueinander liegen.

Jedes Oligonukleotid enthält:

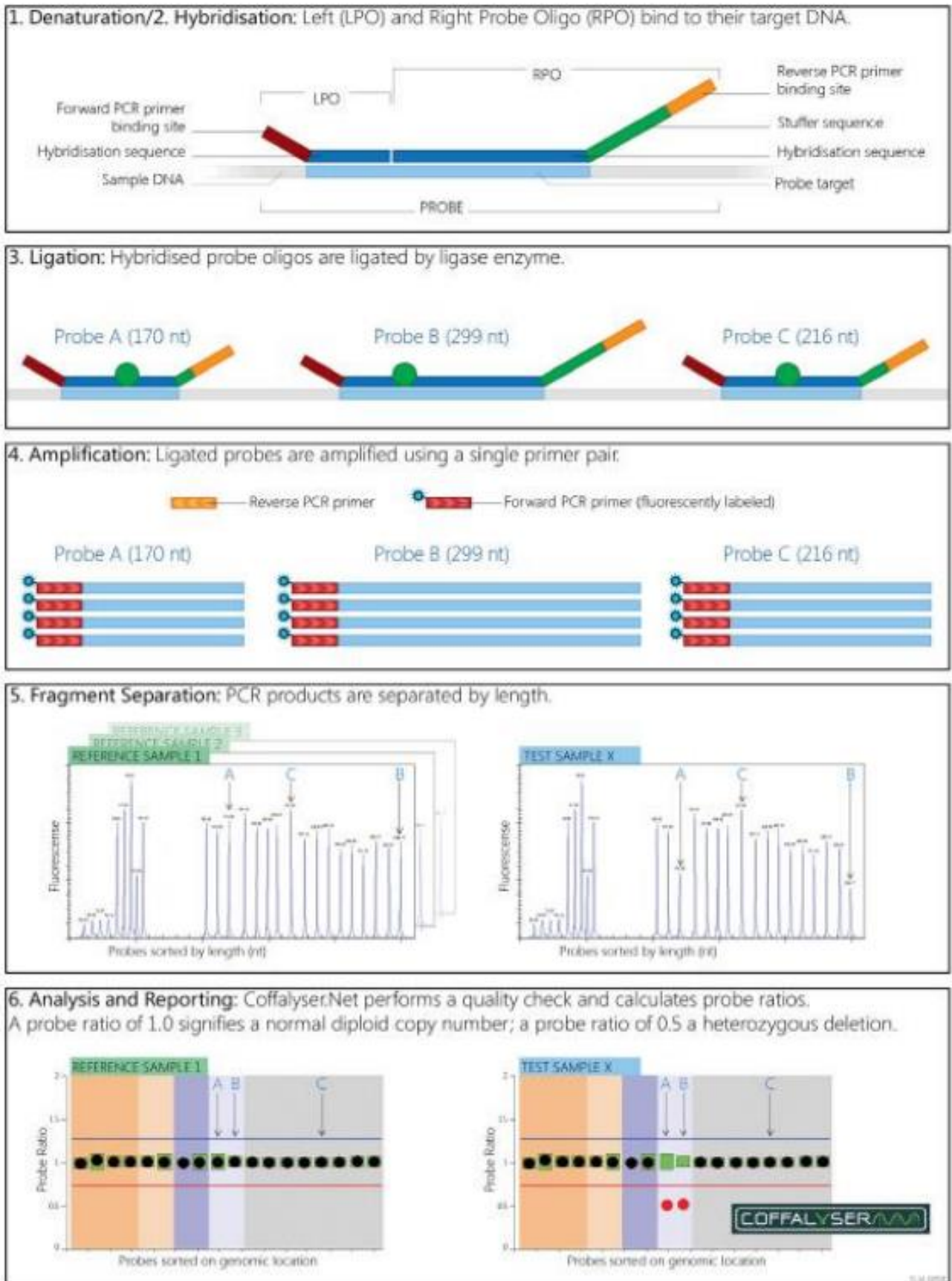
- Die spezifische Bindungssequenz für das zu untersuchende Gen bzw. für größere chromosomale Regionen und Referenzsequenzen
- Sog. Stuffer-Sequenz (unspez. Basenfolge, mit der die Länge des mit dem Primerpaar entstehenden Amplifikats gesteuert wird) und
- Eine universelle PCR-Primerbindungssequenz.

Die Sonden sind so konstruiert, dass die Bindungssequenzen der Sonden paarweise nebeneinander an die genspezifische Sequenz hybridisieren. Nach erfolgreicher Hybridisierung werden die einzelnen Sonden durch Ligation miteinander verbunden. In einer anschließenden Multiplex-PCR werden dann die ligierten Sonden durch Bindung von Primern am Adapter amplifiziert und die erhaltenen Fragmente elektrophoretisch aufgetrennt. Als Ergebnis erhält man ein breit gestreutes Peakmuster, jeder Peak repräsentiert einen etwa 40-50bp langen DNA-Abschnitt. Die Längenauftrennung der Peaks wird durch die variable Länge der StufferSequenzen gesteuert. Eine Aussage über eine vorliegende Deletion- bzw. Duplikation erfolgt durch direkten Abgleich gegen unauffällige Referenzproben. Einzelheiten zur Methode können auf der Homepage www.mlpa.com nachgeschlagen werden. Für jedes MLPA-Kit stellt die Firma MRC Holland zudem ein eigenes, produktspezifisches Datenblatt bereit. Hier sind u.a. Informationen zur Zusammensetzung des Probemixes, dem genetischen Hintergrund der Erkrankung, der Sondenzusammensetzung sowie der Zielsequenz zu finden. Diese Datenblätter enthalten zudem beispielhafte Abbildungen der Elektrophorese einzelner Testpatienten.

Das Testprinzip beinhaltet folgende Arbeitsschritte:

- 1) DNA-Denaturierung
- 2) Hybridisierung
- 3) Ligations-Reaktion
- 4) PCR-Reaktion
- 5) Kapillarelektrophorese
- 6) Auswertung

Durch die die Probe auf das Vorliegen einer Deletion / Duplikation in dem im Kit beinhalteten Gen / Genabschnitt oder chromosomalen Region untersucht wird. (Siehe auch Haus-interne Arbeitsanweisungen)



3.2 Produkt-Bestandteile und Auslegung

3.2.1 Probenahme

Website der Einrichtung: Einsenderinformationen / Primärprobenhandbuch

3.2.2 Materialien, Kits und Reagenzien

Liste der eingesetzten Kits, Reagenzien, Referenz-, Kontrollmaterial, sonstige Komponenten, Zubehör und andere Produkte, die in Kombination mit dem Produkt verwendet werden sollen:

Produktname	Hersteller / Eigenherstellung	Artikel-/Produkt- Nr.	Kritischer Inhaltsstoff	Referenz
Probemix XYZ	Hersteller	12345	Entfällt	Manual, Bedienungsanleitung, Sicherheitsdatenblatt *
Reagenzienmix XYZ	Hersteller	12345	Entfällt	Manual, Bedienungsanleitung, Sicherheitsdatenblatt *
HiDi-Formamid	Hersteller	12345	Entfällt	Manual, Bedienungsanleitung, Sicherheitsdatenblatt
Standard	Hersteller	12345	Entfällt	Manual, Bedienungsanleitung, Sicherheitsdatenblatt

Oder:

Siehe Haus-interne Arbeitsanweisungen

3.2.3 Instrumente und Software

Gerät / Software	Hersteller / Eigenherstellung	Artikel- /Produkt-Nr.	Version / Generation	Zweck
Thermocycler	XY	XY	Entfällt	PCR
Kolbenhubpipetten	XY	XY	Entfällt	Pipettieren
Sequenzierer	XY	XY	Entfällt	Kapillarelektrophorese
Rechner-Analysegerät	XY	XY	Entfällt	Speicherung und Verarbeitung der Rohdaten
Software XYZ	XY	XY	XY	Auswertung auf das Vorliegen von Deletionen /Duplikationen

Alle verwendeten Geräte und Software-Lösungen werden im Rahmen des QM-Systems in Gerätelisten bzw. Softwarelisten XY geführt. **Siehe Haus-interne Arbeitsanweisungen**

3.3 Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung

Siehe Haus-interne Arbeitsanweisungen

3.4 Herstellung und Qualitätsprüfung

Herstellung:

Die indikationsspezifischen MLPA-Reagenzien (s. 3.2.2) werden kommerziell erworben, es erfolgt eine Eingangskontrolle (s. SOP XY). Unter Verwendung von geeigneten Testproben sowie einem Leerwert wird die Eignung überprüft. Die im Kit beinhalteten Kontrollsonden werden zur Überprüfung der Kit-Performance herangezogen. Hierzu werden folgende Arbeitsschritte nach Angabe des Herstellers durchgeführt: DNA-Denaturierung, Hybridisierung, Ligations-Reaktion, PCR-Reaktion, Kapillarelektrophorese, Auswertung mittels o.g. Software. Die genaue Durchführung aller Arbeitsschritte ist in den **Haus-interne Arbeitsanweisungen** (Laborarbeit) und **Siehe Haus-interne Arbeitsanweisungen** (Auswertung) genauer beschrieben.

Produktbeobachtung:

Die Validierung erfolgt mit Hilfe von geeigneten Kontrollproben welche sofern möglich kommerziell oder durch Austausch mit kooperierenden Einrichtungen erworben werden. In jedem Analyselauf sind Kontrollproben mitzuführen. Hierbei ist je nach Analyse auf das Geschlecht der eingesetzten Kontrollen zu achten (siehe **Siehe Haus-interne Arbeitsanweisungen**). Weiterhin erfolgt eine Kontrolle über die eingesetzten Kontrollsonden des Kits. Externe Qualitätsüberprüfungen werden entsprechend RiLiBÄK und hausinternen Regelungen durchgeführt (**Siehe Haus-interne Arbeitsanweisungen**).

4 GENERATIONEN DES PRODUKTES / PRODUKTGRUPPE

4.1 Übersicht über früher produzierte Generationen des Produktes

Name des Produktes / Produktgruppe	Version / ID-Nr.	Zeitraum der Verwendung
entfällt		

4.2 Begründung für Eigenherstellung des Produktes / Produktgruppe

Eine Begründung ist ab Mai 2028 zu dokumentieren.

5 ALLGEMEINE SICHERHEITS- UND LEISTUNGSANFORDERUNGEN

s. Appendix 1/Checkliste

6 NUTZEN-RISIKOANALYSE UND RISIKOMANAGEMENT

s. Referenz 1: produktspezifische RM-Akte

7 ÜBERPRÜFUNG UND VALIDIERUNG DES PRODUKTES

7.1 Analyseverfahren

s. Appendix 1/Checkliste; s. indikationsspezifische Validierungsunterlagen (Referenz 2)

7.2 Haltbarkeit nach Anbruch

Haus-interne Arbeitsanweisungen, ggf. Aufnahme in Risikoanalyse

7.3 Elektroniksysteme und Software

Die Rohdaten werden auf Basis einer Kapillarelektrophorese mit Hilfe eines Analysegeräts (s. 3.2.3) erzeugt, diese werden dann mit Hilfe der Software (Siehe Haus-interne Arbeitsanweisungen) ausgewertet. Die in 3.2.3 genannten notwendigen Geräte/Rechner/Softwarelösungen werden im Rahmen des QM-Systems geführt, validiert und überwacht.

8 ÜBERWACHUNG NACH INBETRIEBNAHME

Im jährlichen Qualitätsmanagementreview werden die in der Routinediagnostik eingesetzten Produkte systematisch bewertet, die spezifisch erhobenen Daten ausgewertet und ggf. Korrekturmaßnahmen ergriffen (Haus-interne Arbeitsanweisungen). Die produkt-spezifischen Reports werden im Bericht des o.g. Managementreviews zusammengefasst.

9 SELBSTERKLÄRUNG

s. Appendix 2: Erklärung (ab 26.05.2024 auf der Website der Einrichtung zu veröffentlichen)

10 REVISIONS-HISTORIE DER TECHNISCHEN DOKUMENTATION

Version Nr.	Beschreibung	Erstelldatum
1	Initiale Version	

APPENDICES

- Appendix 1 Checkliste: Checkliste für die Inbetriebnahme von IH-IVD_MLPA_v.01
Appendix 2 Erklärung_v.01_Deletionen / Duplikationen mittels MLPA_v.01

REFERENZLISTE

- 1 produktspezifische RM-Akten
- 2 Homepage der Firma MRC Holland <https://www.mlpa.com/>
- 3 Haus-interne Arbeitsanweisungen (Laborarbeit)
 Haus-interne Arbeitsanweisungen (Auswertung)
- 5 indikationsspezifische Validierungsunterlagen
- 6 indikationsspezifische SOPs / SAAs