

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 NGS\_v.01  
Version: v.01  
Ausgabedatum: 20.12.2021  
Autor\*innen: Berner, Daniel  
Hemmer, Wiebke  
Fischer, Mike

## DOKUMENTATION

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

### Nachweis von Keimbahnveränderungen mittels Next-Generation-Sequencing

Dokumenten-Nr.:	IVDR_NGS_v.01
Dokumenten-Version:	V1
Datum der Erstellung:	20.12.2021
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
<b>1</b> <b>Gesundheitseinrichtung</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b> <b>Produktbeschreibung und Spezifikation</b> .....	<b>4</b>
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 .....	5
<b>3</b> <b>Auslegung des IVD-Produktes</b> .....	<b>6</b>
3.1      Testprinzip / Funktionsprinzip des Instrumentes .....	6
3.2      Produkt-Bestandteile und Auslegung.....	7
3.2.1    Probenahme .....	7
3.2.2    Materialien, Kits und Reagenzien .....	7
3.2.3    Instrumente und Software .....	7
3.3      Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung .....	7
3.4      Herstellung und Qualitätsprüfung .....	7
<b>4</b> <b>Generationen des Produktes / Produktgruppe</b> .....	<b>7</b>
4.1      Übersicht über früher produzierte Generationen des Produktes .....	7
4.2      Begründung für Eigenherstellung des Produktes / Produktgruppe.....	7
<b>5</b> <b>Allgemeine Sicherheits- und Leistungsanforderungen</b> .....	<b>8</b>
<b>6</b> <b>Nutzen-Risikoanalyse und Risikomanagement</b> .....	<b>8</b>
<b>7</b> <b>Überprüfung und Validierung des Produktes</b> .....	<b>8</b>
7.1      Analyseverfahren .....	8
7.2      Haltbarkeit nach Anbruch .....	8
7.3      Elektroniksysteme und Software.....	8
<b>8</b> <b>Überwachung nach Inbetriebnahme</b> .....	<b>8</b>
<b>9</b> <b>Selbsterklärung</b> .....	<b>8</b>
<b>10</b> <b>Revisions-Historie der Technischen Dokumentation</b> .....	<b>8</b>
Appendices .....	9
Referenzliste .....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

## ABKÜRZUNGEN

PCR	Polymerase Chain Reaction
EMDN	Europäische Nomenklatur für Medizinprodukte
RM	Risikomanagement

## 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:	Nachweis von Keimbahnveränderungen mittels Next-Generation-Sequencing
Produkt-Code	IVDR_NGS_v.01 (Beispiel)
EMDN-Nomenklatur:	W010601 IVP3011
Kurzbeschreibung:	Das Produkt umfasst die Bestimmung von Keimbahnveränderungen in exonischen sowie deren flankierenden Bereiche. Hierzu wird die DNA fragmentiert und mittels universellen Adapter ligiert. Der exonische Bereich wird ggf. anschließend mit spezifischer Sonden und PCR angereichert. Die Sequenzierung erfolgt nach der „Sequencing-by-Synthesis-Methode“ die eine massiv-parallele Sequenzierung mithilfe von FlowCells und fluorophor-gekoppelter Nukleotide ermöglicht. Die Detektion der fluoreszenz-markierten Nukleotide sowie die Auswertung der Daten und deren Interpretation erfolgt EDV-gestützt. Welche der sequenzierten Genbereiche ausgewertet werden richtet sich nach der klinischen Indikation.

### 2.2 Rechtliche Verbindung

Patent:	Entfällt
---------	----------

### 2.3 Nachweis Akkreditierung

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

## 2.4 Zweckbestimmung

<b>Parameter / Analyt</b>	Nachweis von: Referenzvarianten und Sequenzveränderungen, s. Appendix 3	
<b>Indikation</b>	Monogenetische Erkrankungen (ggf. mit Beispielen/Anlageverweis)	
<b>Funktion</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Screening	<input checked="" type="checkbox"/> Prognose
	<input type="checkbox"/> Monitoring	<input checked="" type="checkbox"/> Vorhersage
	<input checked="" type="checkbox"/> Diagnose, Diagnosehilfe	<input checked="" type="checkbox"/> Therapiebegleitendes Diagnostikum
	<input type="checkbox"/> Sonstiges, Erklärung:	
<b>Spezifische Informationen, die in folgenden Zusammenhängen bereitgestellt werden sollen</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Physiologischer oder pathologischer Zustand	
	<input checked="" type="checkbox"/> Prädisposition für einen bestimmten gesundheitlichen Zustands oder eine bestimmte Krankheit	
	<input checked="" type="checkbox"/> voraussichtliche Wirkung einer Behandlung oder die voraussichtlichen Reaktionen darauf	
	<input checked="" type="checkbox"/> kongenitale körperliche oder geistige Beeinträchtigungen	
	<input type="checkbox"/> Feststellung der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei den potenziellen Empfängern	
	<input checked="" type="checkbox"/> Festlegung oder Überwachung von therapeutischen Maßnahmen	
	<input type="checkbox"/> Sonstiges, Erklärung:	
<b>Automatisiert:</b>	<input type="checkbox"/> ja	<input checked="" type="checkbox"/> nein
<b>Art der Untersuchung:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> qualitativ	<input checked="" type="checkbox"/> quantitativ
	<input checked="" type="checkbox"/> semi-quantitativ	
<b>Untersuchungsmaterial:</b>	<input type="checkbox"/> Vollblut	<input type="checkbox"/> Heparin-Blut
	<input type="checkbox"/> Plasma	<input type="checkbox"/> Citrat-Blut
	<input checked="" type="checkbox"/> Nabelschnurblut	<input checked="" type="checkbox"/> EDTA-Blut
	<input checked="" type="checkbox"/> Fruchtwasser	<input checked="" type="checkbox"/> Chorionzotten
	<input type="checkbox"/> Trophektoderm	<input type="checkbox"/> Polkörper
	<input checked="" 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 type="checkbox"/> Sonstiges:	
	<b>Vorgesehener Anwender:</b>	Laborpersonal
<b>Zu testende Zielpopulation:</b>	Patienten mit entsprechender klinischer Symptomatik oder Fragestellung sowie auffälliger Familiengeschichte und deren Angehörige	
<b>Therapiebegleitendes Diagnostikum: relevante Zielgruppe und das/die dazugehörige(n) Arzneimittel</b>	Entfällt	

## 2.5 Klassifizierung in Risikoklasse

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

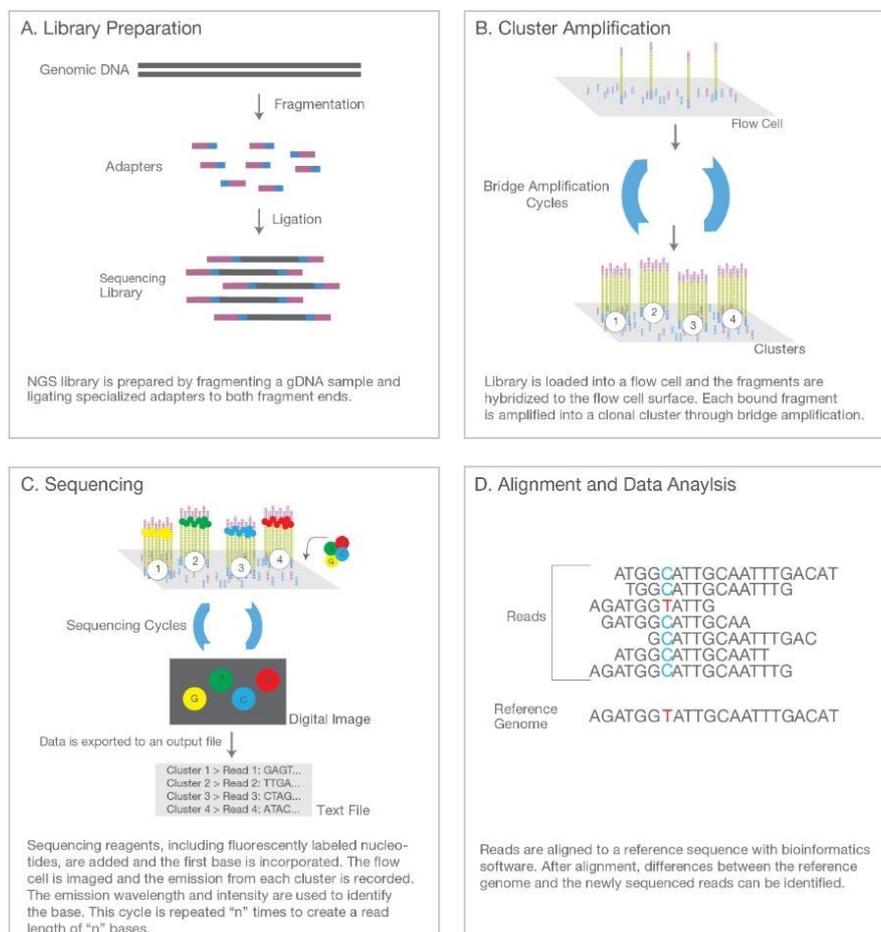
Die Risikoklasse wurde festgelegt entsprechend Zweckbestimmung und angewandten Klassifizierungsregeln nach IVDR Anhang VIII Regel 2.3, Buchstabe i sowie in Übereinstimmung mit MDCG 2020-16.

### 3 AUSLEGUNG DES IVD-PRODUKTES

#### 3.1 Testprinzip / Funktionsprinzip des Instrumentes

Die Methode der Next Generation Sequencing Technologie basiert grundsätzlich auf vier Schritten:

- Library-Präparation: DNA-Fragmentierung, Ligation von Adapter an 5'/3'-Enden sowie ggf. anschließende Sondenanreicherung und PCR-basierende Amplifikation der exonischen Bereiche.
- Cluster-Amplifikation: Beladung der Library auf die Flowcell, Hybridisierung der Fragmente und anschließende Brücken-Amplifikation zur Bildung von klonalen-Clustern.
- Sequenzierung: Gleichzeitige Zugabe der vier verschiedenen fluoreszenz-gekoppelten Nukleotide, Einbau jeweils einer der Nukleotide pro Cluster, Abspaltung des Fluorophors. Wiederholung dieses Schrittes bis eine ca. 150-200 bp lange Sequenz pro Cluster entsteht.
- Daten-Analyse: Alignment der reads an eine Referenz-Sequenz und bioinformatische Auswertung zur Feststellung von Sequenzabweichungen.



Quelle: [www.illumina.com](http://www.illumina.com)

Die Methode gehört zum Standardrepertoire einer molekular-humangenetischen Einrichtung. Bei dieser Methode werden ca. 20.000 Gene angereichert und sequenziert. Je nach klinischer Fragestellung

kommt es zu einer spezifischen Auswertung von jeweils relevanten Gen-Panels. (Siehe auch Haus-interne Arbeitsanweisungen)

### 3.2 Produkt-Bestandteile und Auslegung

Das Produkt stellt ein komplexes Untersuchungsverfahren dar und unterteilt sich daher in verschiedene Bestandteile, welche in der folgenden Tabelle aufgeführt sind. Informationen zu (i) **Probenahme**, (ii) **Materialien, Kits und Reagenzien**, (iii) **Instrumente und Software** sowie (iiii) **Kennzeichnung und Gebrauchsanweisungen** sind ausführlich in den verwiesenen Dokumenten angegeben.

Bestandteil	Dokumente
Probennahme	Verweis auf Homepage
Librarypräparation/ Sequenzierung	Haus-interne Arbeitsanweisungen
Datenauswertung/ Annotation	Haus-interne Arbeitsanweisungen
Genauswahl/ Variantenbewertung	Haus-interne Arbeitsanweisungen

### 3.3 Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung

Siehe Haus-interne Arbeitsanweisungen

### 3.4 Herstellung und Qualitätsprüfung

Die Herstellung sowie Qualitätsprüfung der Library sowie der Sequenzdaten und deren Auswertung erfolgt wie in 3.1 sowie in den Herstellerangaben und Haus-interne Arbeitsanweisungen beschrieben. Externe Qualitätsüberprüfungen werden entsprechend RiLiBÄK und hausinternen Regelungen durchgeführt (Haus-interne Arbeitsanweisung). (Ggf. auf Risikoanalyse hinweisen: Wetlab und Bioinformatik sollten hierbei getrennt werden)

## 4 GENERATIONEN DES PRODUKTES / PRODUKTGRUPPE

### 4.1 Übersicht über früher produzierte Generationen des Produktes

Name des Produktes / Produktgruppe	Version / ID-Nr.	Zeitraum der Verwendung
Je nach Versionen ergänzen → fortlaufendes Dokument		

### 4.2 Begründung für Eigenherstellung des Produktes / Produktgruppe

Eine Begründung ist ab Mai 2028 zu dokumentieren.

## 5 ALLGEMEINE SICHERHEITS- UND LEISTUNGSANFORDERUNGEN

Entsprechend Anhang 1 der IVDR sind die Allgemeine Sicherheits- und Leistungsanforderungen erfüllt (siehe Appendix 1) (hier kann z.B. anhand einer Checkliste (s. AWMF-Vorlage) eine generelle Dokumentation mit Verweis auf vorhandene Dokumente erfolgen).

## 6 NUTZEN-RISIKOANALYSE UND RISIKOMANAGEMENT

Siehe **produktspezifische RM-Akte (Appendix 2)**  
oder: Verweis auf **Haus-interne Arbeitsanweisung zum Risikomanagement incl. FMEA-Liste, die das Produkt führt.**

## 7 ÜBERPRÜFUNG UND VALIDIERUNG DES PRODUKTES

### 7.1 Analyseverfahren

Siehe Tabelle mit indikationsspezifischen Validierungsunterlagen (Appendix 3)

### 7.2 Haltbarkeit nach Anbruch

**Haus-interne Arbeitsanweisungen**, ggf. Aufnahme in Risikoanalyse

### 7.3 Elektroniksysteme und Software

Die Rohdaten werden auf Basis eines Hochdurchsatz-Sequenziersystems mit Hilfe eines Analysegeräts und der zugehörigen Software (s. 3.2) als FASTQ- bzw. BCL-Files erzeugt und mit Hilfe einer in-house erstellten und validierten bioinformatischen Plattform (**Ggf. kommerzielles Produkt anführen**) ausgewertet. Die in 3.2. genannten notwendigen Geräte/Rechner/Softwarelösungen werden im Rahmen des QM-Systems geführt, validiert und überwacht.

## 8 ÜBERWACHUNG NACH INBETRIEBNAHME

Im jährlichen Qualitätsmanagementreview/Audit 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

siehe Appendix 4: 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 nach Anhang 1 der IVDR (Allgemeine Sicherheits- und Leistungsanforderungen) für die Inbetriebnahme von IVDR\_NGS\_v.01
- Appendix 2    optional: produktspezifische RM-Akte, oder **Hinweis auf haus-interne Arbeitsanweisung**
- Appendix 3    indikationsspezifische Validierungsliste (z. B als Excel-Liste mit Gen-Panel Name und Validierungs-Datei anfügen)
- Appendix 4    Erklärung\_v.01\_NGS\_01-12-2021
- Appendix 5...    Ggf. Liste mit allen erwähnten internen Arbeitsanweisungen

Appendix 3: Beispiel

Indikation (Panel)	Gene	wissenschaftliche/klinische Validierung	technische Validierung	geprüft am/von
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CD	Gene curation expert panels (ClinGen), OMIM, HGMD, ClinVar, LOVD, ENIGMA, ggf. Publikationen (PMID)	Hausinterne Arbeitsanweisung (separate Word oder Excel-Dokument)	
Magenkarzinom	BMPR1A, CDH1, EPCAM, MLH1, MSH2,	Gene curation expert panels (ClinGen), OMIM, HGMD, ClinVar, LOVD, ggf. Publikationen (PMID)	Hausinterne Arbeitsanweisung (separate Word oder Excel-Dokument)	