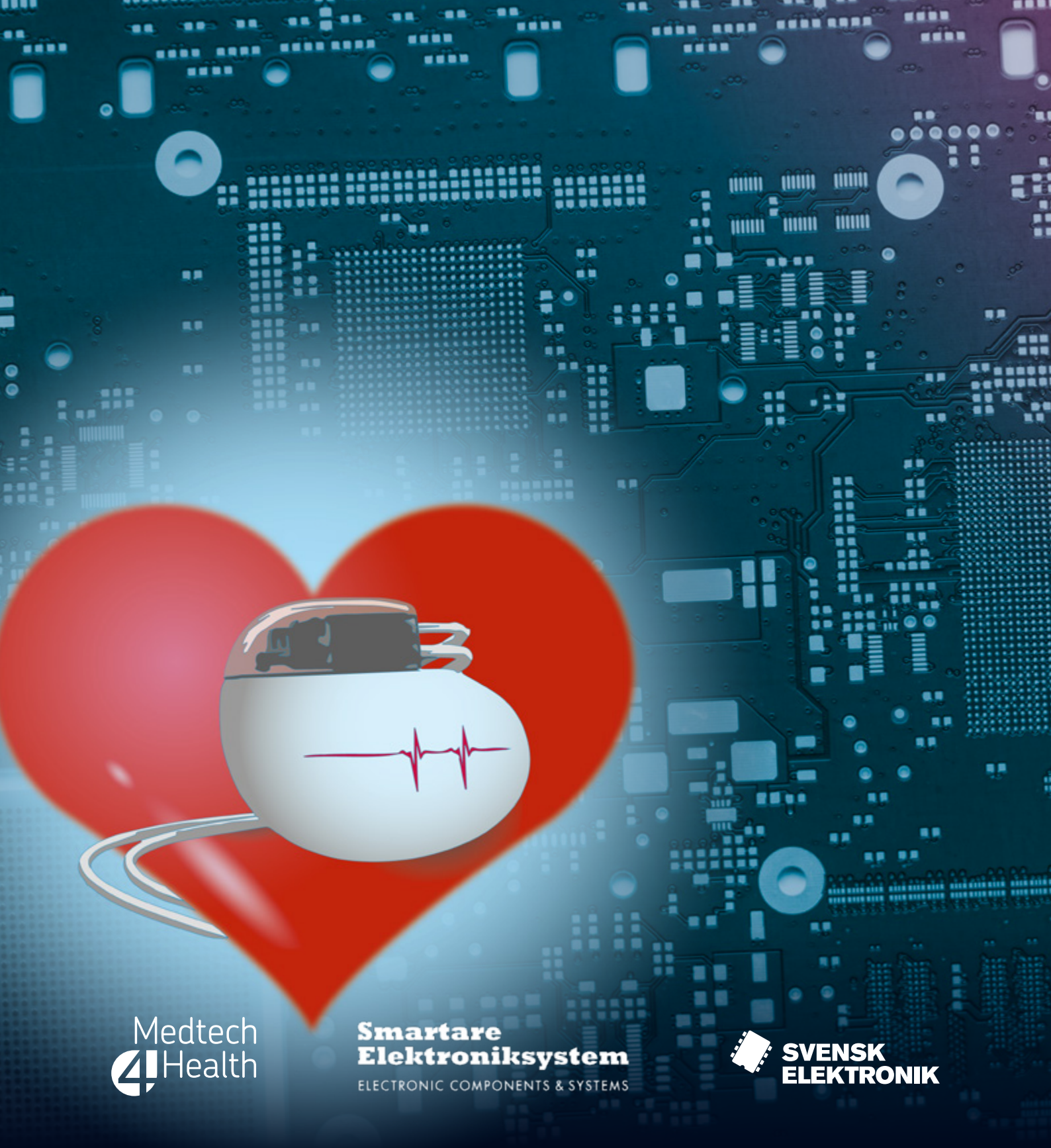




Medtech
4Health

**Smartare
Elektroniksystem**
ELECTRONIC COMPONENTS & SYSTEMS

 **SVENSK
ELEKTRONIK**

Handbok för effektivare framtagning av medicin- tekniska produkter

Revisionshantering

Detta är första versionen av handboken (utgiven 2024).

Styrgrupp:

Anna Wibom, Smartare Elektroniksystem
Lena Strömberg, Medtech4health

Processledare och huvudskribent:

Christina Hugosson, EFFIC

Deltagande företag och organisationer:

EFFIC
Getinge
Hidev
Intertek
J Karling Consulting
Key2Compliance
Kitron
KTH/MTA
Hoff & Löwendahl
Medical Device HQ
MedQTech
NEP – Nordic Engineering Partner
Plantvision
PREVAS
Preventia
QAdvis
QinMind
Region Västerbotten
RISE
Umeå Universitet
Veranex
Zenicor

Upphovsrätt

Denna handbok får användas och spridas fritt i sin helhet. Om delar av texterna används i andra sammanhang ska följande referens anges: Handbok för effektivare framtagning av medicintekniska produkter, utgiven av MedTech4Health och Smartare Elektroniksystem. Bilder med företagslogotyp får endast användas i icke-kommersiella sammanhang, i övrigt gäller copyright hos det bidragande företaget.

Disclaimer

Denna handbok är skriven baserad på den samlade kunskap och erfarenhet arbetsgruppen har inhämtat under sina år i branschen. Materialet är genomgången noggrant ett flertal gånger. Trots det kan det inte garanteras att det inte har smugit sig in felaktigheter. Alla som använder sig av innehållet i Handboken gör det på eget ansvar. Arbetsgruppen tar inte på sig något ansvar för fel eller skador som uppstår inom de områden den här handboken omfattar.

Arbetsgrupp

Anette Sjögren, Benny Martinsson, Björn-Erik Erlandsson, Caroline Ehrenborg, Cecilia Emanuelsson, Christian Kaestner, Emma Axelsson, Eva Robertsson, Ewa Kloskowska, Fredrik Öhberg, Gustav Lins, Hans Grönqvist, Håkan Liljegren, Jenny Larsson Falk, Johanna Karling, Karl-Yngve Keck, Lisa Hamnede, Micael Johansson, Monica Grekula, Peter Löwendahl, Peter Sebelius, Therese Albinsson, Thomas Bergkvist, Tomas Camnell.

Redigering: Marie Alpman

Omslagsbild: Maria Bogdanovic

Formgivning: Oh My

ISBN: 978-91-989591-1-6

Innehåll

Förord	4
1. Inledning	5
2. Avsedd användning, kvalificering och klassificering.....	6
3. Strategi.....	14
4. Kvalitetsledningssystem	22
5. Anmälda organ	33
6. Utveckling	40
7. Riskhantering	61
8. Klinisk utvärdering och klinisk prövning.....	71
9. Medicinteknisk programvara.....	77
10. Fristående programvara och AI.....	93
11. Elektronikkonstruktion	100
12. Aktiva produkter.....	105
13. Biologisk utvärdering.....	117
14. Sterila produkter	121
15. Tillverkning	124
16. Ändringshantering	140
17. Eftermarknad	144
18. Marknader utanför EU	149
19. Terminologi	156

Förord

Denna publikation, Handbok för effektivare framtagning av medicintekniska produkter har tagits fram i samarbete mellan Medtech4health och Smartare Elektroniksystem.

Både Medtech4health och Smartare Elektroniksystem är strategiska innovationsprogram finansierade inom ramen för Vinnova, Formas och Energimyndighetens gemensamma satsning på strategiska innovationsområden.

Medtech4health arbetar för att fler medicintekniska idéer och lösningar ska implementeras i vård och omsorg och skapa värde för patienter. Aktörer inom hälso- och sjukvård, akademi, idéburna organisationer och näringsliv samlas med syfte att genom innovationer effektivisera hälso- och sjukvården och stärka den medicintekniska industrin, nationellt och internationellt. Visionen för Medtech4health är med andra ord att lyfta det nationella forsknings- och innovationssystemet till en ny högre nivå som återigen och hållbart placerar Sverige i en internationellt ledande topposition där Sverige attraherar kompetens, investeringar inom forskning och utveckling samt attraherar och skapar framgångsrika företag.

Smartare Elektroniksystem är ett strategiskt innovationsprogram med mål att stödja den svenska industrin för hållbar utveckling. Genom insatser inom områden som är strategiskt viktiga för Sverige skapas förutsättningar för både hållbara lösningar på globala samhällsutmaningar och en ökad internationell konkurrenskraft. Arbetet sker i bred samverkan mellan branschföreträdare, forskningsinstitut och universitet. Sverige är ett industriland i världsklass och en viktig anledningen till det är att vi är i världsklass vad gäller elektroniksystem. Inom programmet lyfts fyra särskilda huvudutmaningar fram som de viktigaste för att klara framtidens krav – Hållbarhet, Kompetensförsörjning, Värdekedja och Spetsområden.

Handbok för effektivare framtagning av medicintekniska produkter har tagits fram av en arbetsgrupp med representanter från företag och organisationer som bidragit med sina kunskaper och erfarenheter. Denna handbok i kombination med Smartare Elektronikhandboken 2.0 och Cybersäkerhetshandboken möjliggör effektiv kunskapsöverföring mellan de aktiva parter som samarbetar för att ta fram medicintekniska produkter och under hela dess livscykel.

Vi hoppas att du finner handboken användbar i ditt dagliga arbete. Den är skriven av tekniker och experter på regulatoriska frågor för tekniker, innovatörer, kliniker och regulatorypersoner. Vi hoppas, och tror, att handboken ska stötta dig som arbetar med innovation och framtagning av produkter/system som skapar patientnytta. Målet är att den ska vara ett värdefullt stöd, både för den affärs- mässiga och den tekniska utvecklingen av din nya medicintekniska produkt.

Sprid gärna denna Handbok bland dina leverantörer, kunder och samarbetspartner!

Handboken finns att ladda ner från:
www.medtech4health.se,
www.smartareelektroniksystem.se
och www.svenskelektronik.se

De tidigare handböckerna "Smartare elektronikhandboken" och Cybersäkerhetshandboken finns och används sedan några år och har rönt mycket uppskattning. Dessa handböcker förvaltas av Branschorganisationen Svensk Elektronik.

/ Arbetsgruppen bakom *Handbok för effektivare framtagning av medicintekniska produkter*.

1. Inledning

Med uppfinningar som pacemakern, respiratorn och gammakniven är Sverige ett föregångsland inom medicinteknik. Syftet med den här handboken är att hjälpa både etablerade företag och innovatörer att skapa nya medicintekniska produkter som kan hjälpa patienter och rädda liv.

Att ta en ny medicinteknisk produkt hela vägen till marknaden innebär ett omfattande arbete. Kraven på säkerhet är höga och utvecklas hela tiden med patientens intresse i centrum. Skandaler som den med läckande bröstimplantat från det franska företaget Poly Implant Prothèse har till exempel bidragit till skärpta regelverk inom EU.

Alla regulatoriska krav kan uppfattas som en ogenomtränglig djungel men förhoppningen är att bokens olika kapitel ska fungera som ledsagare under processens gång.

Boken är upplagd i den arbetsordning som normalt sker från idé till marknad.

Den allra första viktiga uppgiften är att beskriva den nya produktens avsedda ändamål, något som är avgörande för resten av resan. Det avsedda ändamålet avgör om den nya produkten kan kvalificeras som en medicinteknisk produkt.

Ett kapitel ägnas åt kvalitetsledningssystemet. Handboken går också igenom de vanligaste standarderna som gäller för medicintekniska produkter med hänvisningar till guider och tips på var det går att hitta uppdaterad information.

I kapitlet om utveckling beskrivs hur dokumentationen kan hanteras, både av den tekniska konstruktionen och av utvecklingsprocessen. Två områden ägnas särskild uppmärksamhet i

fördjupade kapitel: elektronikkonstruktion och utveckling av programvara inklusive AI inom medicinteknik.

Boken fokuserar på CE-märkning som är den vanligaste vägen till marknaden inom EU, men i slutet finns även en översikt över regelverken i bland annat USA och Storbritannien efter Brexit. Den tar också upp vad som gäller för egentillverkning på klinik.

Det är inte bara det omfattande regelverket som skiljer medicinteknik från andra branscher. Redan under utvecklingsarbetet gäller det att jobba parallellt på flera fronter. Räkna därför med att bläddra mycket fram och tillbaka i handboken. Redan i utvecklingsfasen är det till exempel viktigt att ha koll på riskhantering, tillverkning och användbarhet.

På sidan 126 finns en mycket användbar analysmodell som experterna bakom den här handboken lagt ner ett stort jobb på att ta fram. Använd den gärna för att säkerställa att inga viktiga frågor glöms bort eller kommer upp för sent. Risken är annars att produkten försenas, blir onödigt dyr eller att den i värsta fall inte lever upp till regelverkets krav.

Mycket arbete väntar, men bli inte avskräckt. Det är inte svårt. Ta hjälp när det behövs och kom ihåg att regelverket är till för att hjälpa. Se det som en ledstång till en säker och effektiv produkt.

Med denna handbok hoppas vi bidra till att skapa bättre förutsättningar för att Sverige ska fortsätta att ligga i framkant inom medicinteknik och förkorta tiden från idé till patientnytta och livskraftiga företag.

2. Avsedd användning, kvalificering och klassificering

Författare: Johanna Karling JKarling Consulting, Björn-Erik Erlandsson KTH, Emma Axelsson QAdvis, Micael Johansson PREVAS, Karl-Yngve Keck Getinge, Therese Albinsson MedQTech, Ewa Kloskowska Plantvision, Fredrik Öhberg Umeå Universitet & Region Västerbotten, Hans Grönqvist RISE, Christina Hugosson EFFIC

Medicintekniska produkter används inom alla delar av hälso- och sjukvården, men även för egenvård och som hjälpmedel i vardagen. Exempel är kompresser, kontaktlinser, sprutor, kanyler, infusionsaggregat och pumpar för läkemedelstillförsel men även programvaror och appar.

Medicintekniska produkter delas in i två kategorier: medicintekniska produkter och medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik (IVD-produkter).

Inom EU regleras medicintekniska produkter i två förordningar:

- Medical Device Regulation (MDR) för medicintekniska produkter, 2017/745.
- In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation (IVDR) för medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik (IVD-produkter), 2017/746.

Förordningarna definierar vad som räknas som en medicinteknisk produkt respektive en IVD-produkt. De innehåller också regler för att placera produkter i rätt riskklass. Beroende på hur stor risk produkten utgör för användare och patienter ställs olika långtgående krav på tillverkaren under hela produktens livscykel. Det gäller bland annat riskanalys, kvalitetssystem, klinisk utvärdering och teknisk dokumentation.

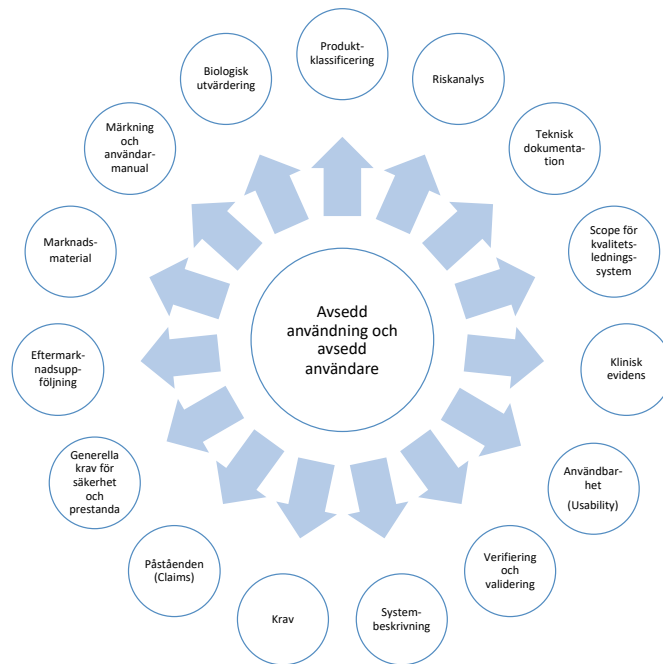
Som tillverkare av en medicinteknikprodukt räknas enligt MDR och IVDR den som ytterst (legalt) ansvarar för konstruktion, design och funktion, samt marknadsför en medicinteknisk produkt under eget namn. Detta oavsett om den

fysiska tillverkningen sker inom det egna företaget eller om produktionen lagts ut på en kontraktstillverkare. Observera att när det i denna handbok står tillverkare menas den ansvariga, legala tillverkaren. (Ett alternativ till rollen som legal tillverkare är att vara distributör eller återförsäljare).

På ett tidigt stadium bör tillverkaren utreda om den nya produkten är en medicinteknisk produkt, om den faller under MDR eller IVDR och vilken riskklass den i så fall tillhör. Detta kommer att avgöra hur mycket arbete som måste läggas ner för att uppfylla de regulatoriska kraven från utveckling till det att produkten tas bort från marknaden.

Det är viktigt att förstå regelverket. För att få en bra grund bör den ansvariga tillverkaren läsa EU-förordningarna MDR och IVDR. Det kan verka svårt till en början, men förståelsen kommer efterhand. En bra början är att läsa artikel 10 (tillverkarens ansvar), bilaga I (allmänna krav på säkerhet och prestanda) och bilaga II (teknisk dokumentation).

Kom ihåg att regelverket är till för att hjälpa och för att skydda patienter från skador. Det bygger på en samlad erfarenhet från många internationella experter så se det som ett stöd i att utveckla en säker och ändamålsenlig produkt. Glöm heller inte bort att produkten är till för att hjälpa patienter, inte för att uppfylla regelverket. Ha fokus på patientnyttan och avsett ändamål.



Utöver förordningarna tillkommer flera andra dokument som den ansvariga tillverkaren är skyldig att identifiera och hålla sig uppdaterad på.

- Utgivna specifikationer (common specifications) som kompletterar MDR och IVDR.
- Delegerade akter som utfärdas av EU-kommissionen löpande och som kompletterar MDR och IVDR.
- Genomförandeakter som utfärdas av EU-kommissionen för att säkerställa en enhetlig tillämpning av MDR och IVDR.
- Guidelines kring tolkning av regelverket som publiceras av EU-kommissionen.
- Standarder.
- Nationella lagar i de länder där produkten ska säljas.
- Andra kompletterande direktiv och förordningar som rör till exempel hantering av personuppgifter, kemikalier eller strålskydd.

För mer information, sök på **Läkemedelsverkets** hemsida om medicinteknik samt på **EU-kommissionen**.

<https://www.lakemedelsverket.se/sv/medicinteknik>

<https://eur-lex.europa.eu/homepage.html>

Formulera avsett ändamål

Ett av de viktigaste momenten i utvecklingen av en ny medicinteknisk produkt är att definiera den avsedda användningen (intended use eller intended purpose). Vad ska produkten användas till? Vem ska använda produkten? Vilket är det medicinska syftet?

Att definiera avsedd användning för en medicinteknisk produkt är helt avgörande för hur det medicintekniska regelverket ska tillämpas.

Den avsedda användningen bestämmer:

1. Om produkten ska klassas som en medicinteknisk produkt.
2. Om produkten är en medicinteknisk produkt eller en in vitro-diagnostikprodukt, IVD-produkt.
3. Vilken riskklass produkten ska tillhöra.

Tillverkarens avsikt med produkten är också avgörande för hur produkten får användas kliniskt. Riskklassen bestämmer hur mycket arbete som kommer att krävas för att uppfylla regelverket. Ju högre riskklass, desto högre krav kommer att ställas på bland annat klinisk utvärdering.

Det finns alltså all anledning att noga tänka igenom syftet med produkten och hur den ska användas tidigt i utvecklingsprocessen.

Viktiga frågor att besvara är:

- Vilket är det medicinska syftet med produkten?
- Vem är den tänkta användaren?
- Vilken kompetensnivå/utbildning krävs av användaren? (Kom ihåg att användare, patient och köpare inte behöver vara samma person.)
- I vilken miljö ska produkten användas? I hemmet eller i en operationssal?
- Riktar sig produkten till en särskild grupp, till exempel barn eller äldre?
- Hur får produkten användas? Skiljer sig användningen till exempel inom olika åldersintervall eller diagnoser?
- I vilka fall får produkten *inte* användas?

Det är viktigt att alla som jobbar med utvecklingen av produkten är överens om den avsedda användningen och att arbetet nogg dokumenteras.

För att minska kraven på dokumentation och granskning kan det vara strategiskt att till en början begränsa produktens användningsområde. På så sätt fås en lägre riskklassificering i starten. Ett alternativ är att initialt inte sälja den som en medicinteknisk produkt.

Vanligt är att sedan utveckla det avsedda ändamålet över tid. Produkten kanske först används på vuxna patienter på klinik av speciellt utbildade läkare eller annan vårdpersonal. Därefter utvidgas användarskaran successivt till hemanvändning och kanske även till barn.

Starta försiktigt och låt inte den avsedda användningen innehålla allt som täcks av definitionen av en medicinteknisk produkt enligt MDR, det vill säga: "*diagnos, profylax, övervakning, prediktion, prognos, behandling eller lindring av sjukdom*". Tänk på att kliniska data kommer att behövas för att bevisa alla påståenden. Det är både ett krav från regelverket men också en förutsättning för att produkten ska gå att sälja, och därmed komma många patienter till nytta. I vissa fall när produkten ligger i gränslandet

mellan olika riskklasser kan tillverkaren gradvis utöka användningsområdet och därmed riskklassen. Kanske är produkten en programvara som först används för att lagra information (t.ex. digitala bilder) för att senare utvecklas med ytterligare beslutsstöd och till sist ställer diagnos eller ger behandlingsrekommendationer.

Sax – en medicinteknisk produkt eller inte?

En sax som säljs för hemmabruk är inte en medicinteknisk produkt, men om den enligt tillverkarens avsedda ändamål ska gå att sterilisera och användas i en operationssal så behöver den CE-märkas som medicinteknisk produkt. Beroende på användningsområde och användare kan den tillhöra klass Ir, Is, IIa, IIb.

Kvalificering

Nästa steg är att avgöra om produkten kan definieras som en medicinteknisk produkt som därmed faller under det medicintekniska regelverket. Detta steg kallas kvalificering.

För att avgöra den frågan gäller att ta reda på om den avsedda användningen uppfyller något av kriterierna i MDR respektive IVDR. Om svaret är ja är det en medicinteknisk produkt.

Definitionen av en medicinteknisk produkt enligt MDR, artikel 2:

Instrument, apparat, anordning, programvara, implantat, reagens, material eller annan artikel som enligt tillverkaren är avsedd att, antingen separat eller i kombination, användas på människor för ett eller flera av följande medicinska ändamål, nämligen:

- diagnos, profylax, övervakning, prediktion, prognos, behandling eller lindring av sjukdom,
- diagnos, övervakning, behandling, lindring av eller kompensation för en skada eller funktionsnedsättning,

- undersökning, ersättning eller ändring av anatomin eller av en fysiologisk eller patologisk process eller ett fysiologiskt eller patologiskt tillstånd,
- tillhandahållande av information genom undersökning in vitro (utanför kroppen) av prover från människokroppen, inklusive donationer av organ, blod och vävnad,
- och som inte uppnår sin huvudsakliga, avsedda verkan i eller på människokroppen med hjälp av farmakologiska, immunologiska eller metaboliska medel, men som kan understödjas i sin funktion av sådana medel.

Följande artiklar ska också anses vara medicintekniska produkter:

- Produkter avsedda för befruktningskontroll eller fertilitetsstöd.
- Artiklar särskilt avsedda för rengöring, desinficering eller sterilisering av medicintekniska produkter, tillbehör till medicintekniska produkter och medicintekniska produkter utan medicinskt ändamål.

Exempel på medicintekniska produkter: kompresser, glasögon, kanyler, programvaror, appar, pacemaker och röntgenapparater.

Definitionen av IVD-produkter enligt IVDR, artikel 2:

Medicinteknisk produkt som är en reagens, en reagerande artikel, en kalibrator, ett kontrollmaterial, en uppsättning (ett kit), ett instrument, en apparat, en utrustning, en programvara eller ett system, som används separat eller i kombination, och som av tillverkaren är avsedd att användas in vitro vid undersökning av prover från människokroppen, inklusive donerat blod och donerad vävnad, enbart eller huvudsakligen för att ge information om ett eller flera av följande alternativ:

- om en fysiologisk eller patologisk process eller ett fysiologiskt eller patologiskt tillstånd,

- om medfödda fysiska eller psykiska funktionsnedsättningar,
- om anlag för ett medicinskt tillstånd eller en sjukdom,
- som gör det möjligt att bestämma säkerhet och kompatibilitet med möjliga mottagare,
- som gör det möjligt att förutsäga behandlingseffekter eller behandlingsreaktioner,
- som gör det möjligt att fastställa eller övervaka terapeutiska åtgärder.

En IVD-produkt kan vara ett instrument eller system som används för diagnos av sjukdom eller andra hälsotillstånd, såsom HIV, hepatit, diabetes och influensa. Analysen utförs på ett prov av saliv, urin eller blod från patienten.

Ytterligare exempel på IVD-produkter: koagulationstestsystem, graviditetstester, urintestremor och blodsockerövervakningssystem för diabetespatienter.

Dessa definitioner gäller för EU. I andra delar av världen kan definitionen av medicintekniska produkter se olika ut. Tolkningen av vad som är en medicinteknisk produkt och vad som inte är det kan också skilja sig. Typiska exempel på produkter i gränslandet är hälsoappar, tamponger, värmefiltar och spikmattor. Här gäller det att kolla upp vad som gäller på den aktuella marknaden innan strategin för marknadsintroduktionen bestäms.

Gränsfall

Om avsedd användning uppfyller något av definitionsriterierna i MDR klassas produkten som en medicinteknisk produkt. Det finns många exempel där det kan vara svårt att avgöra om produkten ska räknas som medicinteknisk eller tillhöra en annan kategori, till exempel läkemedel, konsumentprodukter eller allmänna laboratorieprodukter.

En produkt vars avsedda användning tangerar andra regelverk och direktiv, kallas borderline-produkt.

Inom rehabilitering och hälsoområdet finns till exempel flera gråzoner där det medicintekniska regelverket inte är helt tydligt. Det är något att beakta när företaget ska ta fram sin regulatoriska strategi eftersom kostnaderna för att ta fram en medicinteknisk produkt är mycket högre jämfört med en konsumentprodukt. Det tar även längre tid att komma ut på marknaden med en medicinteknisk produkt på grund av det komplexa regelverket. Exempel på gråzoner kan vara:

- **Tränings- och rehabiliteringsappar:** Det finns ett brett utbud av appar och tekniska lösningar som erbjuder tränings- och rehabiliteringsprogram för användare. Dessa appar kan erbjuda övningar, rörelsetracking och vägledning för att hjälpa till med rehabilitering eller förbättra hälsa och välbefinnande. Frågan om dessa appar ska klassificeras som medicintekniska produkter och om de ska regleras enligt medicintekniska produktregler kan vara oklar, och avgörs av vilka påståenden man gör avseende produktens användning och kliniska tillämpning.
- **Hälsoenheter:** Det finns en växande marknad för olika tekniska enheter som syftar till att främja allmän hälsa och välbefinnande. Dessa kan inkludera aktivitetsarmband, sömnövervakningssystem och stresshanteringsverktyg. Regleringen av sådana enheter kan vara oklar och det kan vara svårt att avgöra om de bör klassificeras som medicintekniska produkter eller som produkter för allmänt välbefinnande.

Det är viktigt att notera att regelverket och riktlinjerna även kan variera mellan olika länder, vilket ytterligare bidrar till oklarheterna i dessa gråzoner. Det är därför avgörande att regelverket och tillsynen fortsätter att utvecklas för att ge tydliga riktlinjer för säkerheten och prestandan hos medicintekniska produkter inom rehabilitering och hälsoområdet.

Observera att om man väljer att inte innefatta någon klinisk tillämpning i sin avsedda användning, för att hoppas undvika MDR/

IVDR-kraven, så är man inte heller tillåten att marknadsföra sin produkt som en medicinteknisk produkt. Att göra det, kallas "off label use" och är olagligt.

Vid osäkerhet, sök efter den senaste informationen på nätet. EU-kommissionen uppdaterar löpande sina guide-dokument om bland annat borderline-produkter. De flesta av dessa är godkända av Medical Device Coordination Group och kallas MDCG-guider som hittas här (gäller 2024):

- https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en
- https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-09/md_borderline_manual_en.pdf
- Även på Läkemedelsverkets hemsida finns mycket information
 - www.lakemedelsverket.se/sv/medicinteknik

Tyngdtäcken – exempel på gränsfall

Ett exempel på en produkt i gränslandet mellan en medicinteknisk och en icke-medicinteknisk produkt är tyngdtäcken. Dessa säljs som konsumentprodukt men finns också som CE-märkta medicintekniska produkter klass I. Dessa kunde under år 2019 förskrivas till patient av vissa regioner och kostade då från 4 600 till 6 300 kronor per täcke att jämföra med försäljning direkt till användare då de kunde köpas för 600 – 2 500 kronor.¹

¹ <https://samverkanmedicinteknik.se/download/18.3efda1a-918ecb564596280d9/1667893987594/Tyngdt%C3%A4cken-221025.pdf>

Riskklassificering

En produkt som kvalificeras som en medicinteknisk produkt kommer att tillhöra en viss riskklass. Riskklassen är baserad på vilken fara produkten utgör för patient och användare. Processen att avgöra riskklass kallas klassificering. I MDR och IVDR är det i bilaga VIII som klassificeringsreglerna hittas.

I MDR finns fyra risknivåer som kallas: klass I, klass IIa, klass IIb och klass III. Klass I är den lägsta risknivån. Den delas i sin tur upp i klass Im, klass Is och klass Ir där Im är produkter i klass I med en mätfunktion, klass Is innehåller någon del som ska steriliseras och Ir är kirurgiska instrument som kan användas flera gånger och som inte är kopplade till någon strömkälla, exempelvis en tång eller en sax. Faktorer som avgör riskklassen är bland annat:

- Den tid som produkten är i kontakt med kroppen.
- Om produkten ska användas för livsuppehållande åtgärder på svårt sjuka eller skadade patienter.

- Om den är en "aktiv produkt", det vill säga ansluten till en elektrisk strömkälla.
- Om den utför någon form av beräkning och presenterar ett mätresultat.
- Om den är i kontakt med människokroppen, och i så fall hur invasiv produkten är.
- Om den är en så kallad kombinationsprodukt som även innehåller en läkemedelskomponent.
- Om den innehåller substanser av animaliskt ursprung.

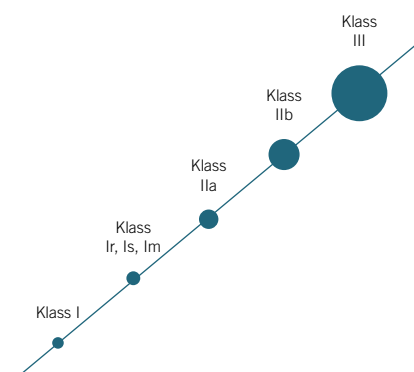
Exempel på produkter inom de olika MDR-klasserna

Klass I: slipade glasögon, fordon för funktionshindrade, kryckor.

Klass IIa: kontaktlinser, ultraljudsutrustning, tandkronor, termometrar.

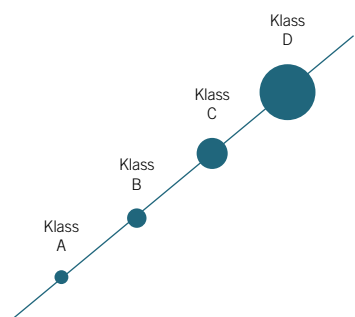
Klass IIb: kondomer, linsdesinfektionsprodukter.

Klass III: bröstimplantat, stentar, höftproteser.



I IVDR är produkter indelade i fyra klasser som kallas A, B, C och D, där A är den lägsta klassen. För IVD-produkter är följande faktorer viktiga för klassificeringen:

- Vilken sjukdom eller vilket tillstånd är produkten avsedd att diagnostisera?
- Innebär ett felaktigt mätresultat direkt livsfara för patient?
- Används produkten som ensam informationskälla, eller är den ett beslutsstöd som används med andra produkter, eller bedömningar?



Exempel på produkter inom de olika IVDR-klasserna

Klass A: produkter avsedda för allmän användning i laboratorium som provrör och reagenser för hematologi.

Klass B: graviditetstester, hemtester för mätning av blodsocker eller urinvägsinfektion.

Klass C: tester för blodgruppsbestämning, klamydia, cancer och fostervattenprov.

Klass D: tester för livshotande sjukdomar som Ebola, MERS, Sars-CoV-2* (Covid), samt överförbara smittämnen i organ ämnade för transfusion.

Termometer kan ha olika riskklass

En termometer kan vara allt från en konsumentprodukt som köps i mataffären till en MDR-klass III-produkt när den sitter i kroppen på en patient. Den klassas som medicinteknisk produkt när den används för att mäta kroppstemperatur eftersom det räknas som en vital fysiologisk process¹. En muntermometer eller öron-termometer hamnar i klass Im enligt klassificeringsregel 5 i MDR om den är analog.

Om termometern däremot är digital så är det en aktiv produkt och då hamnar den i klass IIa enligt klassificeringsregel 10 i MDR vid tillfällig användning. Om kroppstemperaturen mäts kontinuerligt med en digital termometer vid intensivvård eller akutvård så blir klassen IIb.

Enligt klassificeringsregel 8 i MDR tillhör termometern klass III när den ingår som ett tillbehör till en pacemaker.

¹ Vitala fysiologiska processer och parametrar inkluderar andning, hjärtfrekvens, hjärnfunktioner, blodgaser, blodtryck och kroppstemperatur.

**Notera att definition för livshotande sjukdom kan ändras över tiden, Sars-CoV-2 är listad som livshotande i MDCG vägledningsdokument från 2023¹*

För att avgöra riskklassen måste tillverkaren gå igenom samtliga klassificeringsregler i MDR eller IVDR för det specificerade avsedda ändamålet.

Notera att ett test kan klassas olika beroende på avsedd användning. Ett exempel är test för norovirus som orsakar vinterkräksjuka hos både människor och djur. När testet är avsett för nötkreatur klassas det inte som en IVD-produkt inom EU, men när det är avsett att användas på människor hamnar det i klass C.

¹ Sök på MDCG 2020-16 Guidance on Classification Rules for in vitro Diagnostic Medical Devices under Regulation (EU) 2017/746

Ett annat exempel är test för hCG-hormon. Det klassificeras som klass B när det används som graviditetstest, men som klass C när det används för diagnos av testikelcancer hos män.

Europeiska kommissionen har bra guider med exempel som uppdateras då och då.

I dokumentet *"MDCG 2021-24 Guidance on classification of medical devices"*² på EU-kommissionens hemsida ges till exempel god hjälp med att klassificera en medicinteknisk produkt.

Programvaror

Medicintekniska programvaror räknas som aktiva produkter, det vill säga produkter som kopplas till en strömkälla. Vilken riskklass en viss programvara ska tillhöra specificeras i regel 11 i MDR. Här inkluderas programvara som ska tillhandahålla information för att diagnosticera eller behandla en patient. Syftet kan också vara att övervaka fysiologiska processer.

Risken baseras på en kombination av signifikansen av informationen som tillhandahålls och patientens tillstånd eller vårdsituationen. Regeln skiljer mellan övervakning av vitala och icke-vitala fysiologiska processer, där vitala fysiologiska processer och parametrar inkluderar andning, hjärtfrekvens, hjärnfunktioner, blodgaser, blodtryck och kroppstemperatur.

Programvara som används tillsammans med medicinteknisk utrustning, men som enbart registrerar, lagrar eller visar information räknas i allmänhet inte som medicinteknisk utrustning. Hit hör exempelvis programvara som fungerar som en dagbok för att registrera insulindoser. Programvaran kan räknas som ett Nationellt Medicinskt Informationssystem, NMI, ett informationssystem som i sig själv inte är en medicinteknisk produkt men i sin

avsedda användning ligger nära medicintekniska produkter. Om programvaran däremot gör någon form av analys så räknas den som medicinteknisk. Detsamma gäller om programvaran på något sätt ändrar patientens behandling, ordination eller dosering.

Läs mer om programvara på

Läkemedelsverkets hemsida:

www.lakemedelsverket.se/sv/medicinteknik/vilka-regler-galler-mig/medicinteknisk-programvara

För mer detaljer, läs vägledningen

MDCG 2019-11: "Guidance on Qualification and Classification of Software".³

Här finns mer information om **NMI**:

www.lakemedelsverket.se/sv/medicinteknik/tillverka/nationella-medicinska-informationssystem

² https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-10/mdcg_2021-24_en_0.pdf

³ https://health.ec.europa.eu/document/download/b45335c5-1679-4c71-a91c-fc7a4d37f12b_en?filename=md_mdcg_2019_11_guidance_qualification_classification_software_en.pdf&prefLang=sv

3. Strategi

Författare: Christina Hugosson EFFIC, Karl-Yngve Keck Getinge, Johanna Karling JKarling Consulting, Hans Grönqvist RISE, Therese Albinsson MedQTech

Arbetet med strategin för en medicinteknisk produkt bör inledas på ett tidigt stadium och innefattar både en marknadsstrategi och en regulatorisk strategi. Eftersom strategierna hänger ihop med produktens avsedda användning så bör dessa processer pågå parallellt.

Strategiarbetet innehåller en lång rad frågor som behöver analyseras och besvaras:

- Kan produkten kvalificeras som en medicinteknisk produkt? Kom ihåg att inom bland annat rehabilitering och hälsoområdet kan det finnas gråzoner där det medicintekniska regelverket är otydligt.
- På vilka marknader och i vilka länder ska produkten marknadsföras och säljas? För en del produkter är valet självklart, för andra kan det finnas smarta vägval beroende på hur olika länder kvalificerar och klassificerar medicintekniska produkter samt hur sjukvårdens ersättningssystem ser ut.
- Vilken roll och därmed vilket ansvarstagande ska det egna företaget ha för att ta produkten till marknaden? Här finns flera tänkbara modeller, från att utveckla, tillverka och marknadsföra produkten i egen regi till att lämna över vissa eller alla delar till andra företag eller att enbart agera distributör. Vilken modell som väljs avgör ansvarsfördelningen.
- Finns det lokala eller landspecifika faktorer att ta hänsyn till? Det kan gälla nätspänning, gastryck och språk. Tänk också på att vårdpersonalens arbetsuppgifter kan skilja sig mellan olika länder. I USA har till exempel barnmorskor inte samma ansvar som i Sverige. Där har istället förlossningsläkaren större ansvar.
- Vilket regelverk gäller på respektive marknad? Hur fungerar ersättningssystemet för vården (reimbursement)?
- Finns behov av immateriella rättigheter inklusive patentskydd? Här behövs även en genomgång av att produkten inte inkräktar på andra företags patent och rättigheter.
- Om produkten består av flera delar, ska den säljas som ett enda system eller delas in i flera olika produkter?
- Är produkten en engångsprodukt eller en flergångsprodukt?
- Hur väl uppfyller produkten krav på hållbarhet? Kan produkten återanvändas?
- Passar produkten och den avsedda användningen in i vården? Går den att integrera i vårdkedjan? Passar den ihop med de kliniska processer som används i vården på den aktuella marknaden?
- Om produkten integreras i ett större system på ett sjukhus och där sjukhuset står för infrastrukturen, hur hanteras i så fall ansvarsfrågorna? Vem ansvarar för vad? Vad händer när sjukhuset uppgraderar sitt system? Hur påverkas den sålda produkten?
- Finns rutiner för uppföljning av hur produkten fungerar vid avsedd användning i vård och omsorg? Tillverkaren behöver aktivt följa upp produkten ute hos användarna.
- Ska utvecklingen av produkten ske i egen regi eller av ett utomstående företag?
- Om utvecklingen sker i egen regi, finns kompetens och rutiner för kvalitetssäkring och klinisk utvärdering?
- Vem ska tillverka produkten?
- Hur samlas kliniska data in?
- Var finns "Key opinion leaders", det vill säga forskare eller klinisk personal med högt renommé och tidiga användare som kan bidra till snabbare introduktion på marknaden?

I strategin ingår också att tänka över hur produkten kan utvecklas och marknadsföras över tid. Ska till exempel produkten till en början lanseras i en lägre riskklass och där tillverkaren senare ändrar och utökar det avsedda ändamålet mot högre riskklasser? Eller ska kanske endast vissa delar vara implementerade från början för att sedan kompletteras med ytterligare funktionalitet när det finns mer kliniska data? Den här typen av beslut påverkar ledtiden till försäljning och marknad, ibland med flera år.

Även målgruppen kan ändras med tiden genom att produkten först riktas mot vuxna för att senare även inkludera barn. En annan möjlighet är att starta med veterinärmedicin för att senare rikta produkten mot människor.

Användningsområdet kan också utvidgas gradvis så att en produkt som initialt bara säljs till sjukhus senare även kan säljas till vårdcentraler och slutligen för hemanvändning.

Ett annat strategiskt val är affärsmodellen. Kanske kan betalning per användningstillfälle användas ("Pay per use"). Produkten kan också säljas som en tjänst. Skäl kan vara att höja säkerheten och kontrollera användningen, till exempel när det krävs mycket anpassning till miljön och omkringliggande system. Då kan det vara omöjligt att verifiera och validera alla tänkbara miljöer och situationer där det medicinska instrumentet ska användas. Att sälja produkten som en tjänst kan då vara en lösning.

Även egentillverkning kan vara en möjlighet. Då får produkten eller tjänsten endast användas på den juridiska enhet där den är framtagen, exempelvis på en klinik eller ett lab. Egentillverkade produkter ska dock uppfylla flera av kraven i regelverket (MDR eller IVDR), och dokumentation ska finnas som visar att dessa krav är uppfyllda.

Tips: Vissa konsultföretag erbjuder workshops som hjälp för att ta fram en strategi. En sådan workshop kan pågå i allt från några timmar till några dagar. Tillverkaren får då hjälp med att gå igenom vilka marknader som kan vara

intressanta att börja med och var det eventuellt kan finnas genvägar beroende på landets lokala regelverk. Andra frågor som tas upp är hur produkten kan delas upp, hur det avsedda ändamålet skulle kunna utvecklas över tid och vilka kliniska data som förmodligen kommer att krävas i respektive steg. Andra viktiga frågor är när det krävs en PRRC (Person Responsible for Regulatory Compliance), det vill säga en särskild utsedd person, knuten till organisationen, som ansvarar för att regelverket efterlevs, samt hur ett anmält organ kommer in i processen. Kanske diskuteras också möjligheten att till en början ta fram en konsument- eller veterinärprodukt.

I marknadsstrategin kan det också vara viktigt att fundera på hur ersättningsystemet med subventioner och försäkringsersättningar (reimbursement) ser ut i olika länder.

I Tyskland har till exempel digitala hälsoapplikationer ett fördelaktigt ersättningssystem som gör att mjukvaruprodukten lättare kan nå marknaden. (Läs mer genom att söka på DiGA, Digital Health Applications.)

Kom ihåg att om produkten kräver en ny behandlings- eller ersättningskod för att få ersättning så är det i sig en omfattande och tidskrävande process. Business Sweden brukar kunna hjälpa till med frågor om ersättningsmodeller och kan även göra kartläggningar av hur sjukvården är organiserad i olika länder.

En eller flera produkter

Medicintekniska produkter består ofta av många olika delar och kan säljas som system eller delas upp i olika produkter där några delar kan vara tillbehör. Det här är också en viktig strategisk fråga, om produkten ska säljas som ett enda system eller som flera separata produkter där inte alla delar nödvändigtvis är medicintekniska.

Tillbehör

Vissa medicintekniska produkter behöver tillbehör för att kunna användas. Exempel på

sådana tillbehör är adapterkablar, sensorer och avledningar. Vid patientövervakning räknas till exempel blodtrycksmanschetter och EKG-kablar som tillbehör.

Tillbehöret i sig räknas inte som en medicinteknisk produkt och ska klassificeras och CE-märkas som ett tillbehör till en medicinteknisk produkt. Tillbehör kan säljas tillsammans med en medicinteknisk huvudprodukt eller säljas separat, men utan en huvudprodukt har tillbehöret inget användningsområde i sig.

Den tekniska dokumentationen och definitionen av avsedd användning behöver specificera vilken produkt som det ska användas med och på vilket sätt.

Om tillbehöret och själva huvudprodukten görs av olika tillverkare blir ansvarsaspekten viktig att ta hänsyn till. I sådana fall kan ett avtal upprättas mellan de båda tillverkarna som specificerar vilka produkter som får användas tillsammans, ett så kallat kombinationsavtal. En sak att tänka på är att det bara är tillverkaren av den medicintekniska huvudprodukten som kan ändra huvudprodukten avsedda ändamål.

Vid försäljningen behöver tillverkaren ha en strategi för hur tillbehöret ska säljas. Ska det säljas separat eller tillsammans med den medicintekniska produkten? Hur tillbehöret säljs påverkar förpackning, märkning och tillhörande information, exempelvis manualen. Om flera produkter säljs tillsammans ska märkningen visa detta och manualen ska innehålla information om tillbehöret samt hur det är tänkt att användas tillsammans med den medicintekniska produkten.

System

När ett antal produkter kopplas ihop för att uppnå avsedd användning kallas det för ett system. Systemet kan till exempel bestå av en huvudprodukt och ett eller flera tillbehör. Det kan också vara en kombination av två huvudprodukter som en ventilator för intensivvård och en patientmonitor.

När flera separata, CE-märkta produkter kombineras och sampackas för att uppnå ett

specifikt medicinskt ändamål så kallas det för ett vårdset. Exempel är första hjälpen-kit, tandställningskit, eller instrumentsatser för placering av implantat. För att räknas som ett vårdset måste alla ingående produkter ha separata CE-märken. Om vissa produkter inte är CE-märkta är det inte ett vårdset utan en ny produkt som skall ha egen CE-märkning.

På motsvarande sätt kallas en uppsättning komponenter som har förpackats tillsammans och är avsedda att användas för att utföra en specifik diagnostisk undersökning för ett IVD-kit.

Modulsammansatta produkter är enligt MDR: "En kombination av artiklar som antingen har förpackats tillsammans eller inte och som är avsedda att kopplas samman eller kombineras för att uppnå ett specifikt medicinskt ändamål."

Exempel på modulsammansatta produkter är system för röntgenutrustning eller datortomografi.

CE-märket på huvudprodukten för ett modulsammansatt system ses som CE-märket för hela systemet även om vissa ingående delar har egna CE-märken. Manualen för huvudprodukten ses som manual för den modulsammansatta produkten och huvudprodukten är bärare av produktansvar för hela modulsammansättningen.

En tillverkare som vill sälja en modulsammansatt produkt eller ett vårdset behöver kontrollera att de ingående artiklarna är kompatibla enligt tillverkarens instruktioner. Det avsedda ändamålet för de olika artiklarna måste överensstämma och användarmanualerna får inte motsäga att de används tillsammans. Användarna behöver också ha tillgång till relevant information kring artiklarna. Tillverkaren måste också se till att viktiga aktiviteter som övervakning, verifiering och validering utförs enligt kravspecifikationen.

Det är viktigt att kompatibiliteten kontrolleras och att tillverkaren gör det som är möjligt för att produkterna ska användas korrekt. Detta för att exempelvis undvika att sprutpumpar används med inkompatibla sprutor, röntgenutrustning felaktigt kopplas ihop med andra system på sjukhus, eller att felaktiga slangar används för

anestesiutrustning. Ska produkten levereras steril krävs att tillverkaren följer den beskrivna steriliseringsprocessen. Att den utförts och dokumenterats på rätt sätt granskas av anmält organ.

Kliniska data, klinisk utvärdering och klinisk prövning

I den regulatoriska strategin behöver tillverkaren på ett tidigt stadium besvara frågor om vilka kliniska data som behöver samlas in och om tillverkaren behöver göra egna kliniska prövningar. Hur långt räcker det att bara peka på andra likvärdiga produkters data och hur mycket data måste man ta fram med den egna produkten? Vilka produkter kan räknas som likvärdiga? Införandet av MDR och IVDR innebär att regelverket stramats åt på det här området. Företag som saknar erfarenhet av kliniska prövningar gör klokt i att ta hjälp av ett konsultbolag för att analysera de formella kraven.

Utöver det som står i regelverket behöver tillverkaren också fundera igenom vilka krav på kliniska bevis köparna kan tänkas ha.

Med kliniska data menas information som genereras vid användning av produkten avseende säkerhet eller prestanda. Dessa data kan komma från:

- Kliniska prövningar av produkten i fråga.
- Kliniska prövningar eller andra studier publicerade i den vetenskapliga litteraturen gällande likvärdiga produkter. (Att produkten i fråga kan anses som likvärdig dessa andra produkter behöver motiveras).
- Rapporter publicerade i expertgranskad vetenskaplig litteratur om klinisk erfarenhet av antingen produkten i fråga eller av en produkt där det visas att produkten i fråga är likvärdig.
- Kliniskt relevanta uppgifter som kommer från övervakning av produkter som släppts ut på marknaden, särskilt den kliniska uppföljningen efter utsläppandet på marknaden.

Det är lämpligt att gå igenom och definiera vilka data som krävs rent regulatoriskt men också ta med aspekter som gör att produkten snabbare och lättare når ut på marknaden. Det kan röra sig om hälsoekonomiska data eller extra kliniska data.

Användning av medicintekniska produkter utan CE-märke

Det kan vara bra att känna till att det i vissa fall finns möjlighet att använda medicintekniska produkter utan CE-märke. Det gäller om produkten används i en klinisk prövning, inom en specifik vårdenheter eller är anpassad till en viss patient.

I alla dessa fall gäller att relevanta allmänna krav på säkerhet och prestanda (MDR, bilaga 1) måste vara uppfyllda.

Moment som alltid behövs är exempelvis:

- Identifiering av avsedd användning.
- Definition av användarkrav.
- Definition av andra krav (tekniska, regulatoriska, ekonomiska, marknadsmässiga) för hela produktens livscykel.
- Riskanalys och metoder för att reducera risk.
- Klinisk utvärdering.
- Insamling av biokompatibilitetsdata för material som används och kommer i kontakt med kroppen.

Klinisk prövning

Här testas produkten på patienter för att validera den avsedda användningen genom att göra en studie med människor inblandade. Studien görs för att bevisa den kliniska säkerheten, eventuella biverkningar och prestanda. För kliniska prövningar krävs en prövningsplan och etiskt godkännande. Studien måste också skickas in till den nationella myndigheten för godkännande om det är en produkt som inte är CE-märkt. I Sverige är det Läkemedelsverket som är nationell myndighet. När databasen EUDAMED införs fullt ut så kommer det att räcka att skicka

in ansökan dit. Den här vägen ger möjlighet att validera den kliniska nyttan och säkerheten på ett tidigt stadium som en förlängning på forskning. Då kan vägen mot en CE-märkt produkt bli iterativ.

Här finns mer fakta om kliniska prövningar: Klinisk prövning av medicinteknisk produkt I Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)
www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning/medicinteknik/klinisk-provning-av-medicinteknisk-produkt

Egentillverkning

En möjlighet att förhållandevis snabbt kunna börja använda en ny medicinteknisk produkt inom vården kan vara genom så kallad egentillverkning. För forskare, läkare och annan personal på en klinik med en innovation som de vill använda inom kliniken är det en vanlig lösning. Egentillverkning kan ibland också användas av ett nystartat företag som vill börja använda produkten på patient utan att gå direkt på CE-märkning och bred försäljning. Då behövs ett nära samarbete med en klinik som tar det ansvar som normalt faller på tillverkaren.

Med egentillverkning menas att produkten konstrueras och tillverkas för att användas inom en specifik vårdenhet, alltså en juridisk enhet. Kravet är att patientbehovet inte kan uppfyllas på något annat sätt och att det inte redan finns CE-märkta produkter med motsvarande funktion eller prestanda. I stället för Läkemedelsverket är det IVO (Inspektionen för vård och omsorg) som är tillsynsmyndighet.

I vissa situationer måste sjukhuset eller vårdenheten klassa en funktion som egentillverkad. Det gäller till exempel system som levererar syre och medicinsk luft.

Kraven på egentillverkning och egentillverkade produkter finns i artikel 5.5 i MDR/IVDR samt i Socialstyrelsens föreskrifter, HSLF-FS 2021:52. Reglerna innebär att produkterna ska uppfylla samma krav på

Exempel på egentillverkning

En entreprenör har tagit fram en ny programvara som ställer diagnos med hjälp av röntgen- eller MR-bilder. Det finns ingen CE-märkt produkt som gör denna diagnos. Programvaran har utvecklats enligt MDR bilaga I och har en fullständig teknisk fil med avsedd användning, kravspecifikation, riskanalys, verifierings- och valideringsrapporter. För att testa och förbättra programvaran kontakter entreprenören en klinik. Mjukvaran frisläpps enligt klinikens kvalitetsledningssystem och kan därefter användas inom kliniken. Samtidigt kan entreprenören samla in data för att validera den kliniska nyttan vidare inför en CE-märkning. Genom att välja den här modellen kunde entreprenören snabbare börja använda programvaran på kliniken och ta första steget mot en CE-märkning. Kostnaden blev därmed lägre och justeringar och användarsynpunkter kunde snabbare tas om hand än om produkten lanserats på marknaden med fullt kvalitetsledningssystem hos entreprenören och CE-märkning.

säkerhet och prestanda som andra medicintekniska produkter något som beskrivs i bilaga I i MDR/IVDR. Det är något som många forskare och kliniker missar. Det krävs alltså ett kvalitetsledningssystem och dokumenterade bevis på hur utveckling och tillverkningen skett. Värt att notera är att kraven som rör klinisk prövning gäller även för egentillverkade produkter om produktens säkerhet och prestanda ska utvärderas på patient.

Enligt reglerna får egentillverkade produkten bara användas på den specificerade vårdorganisationen. Om tillverkaren vill gå vidare och sälja produkten till andra kunder inom EU krävs en CE-märkning.

Mer om egentillverkning finns att läsa i MDR artikel 5.5 och bilaga I.

Bra information om egentillverkade produkter finns också på Läkemedelsverkets hemsida: [/www.lakemedelsverket.se/sv/medicinteknik/tillverka/egentillverkning/egentillverkning--mdr](http://www.lakemedelsverket.se/sv/medicinteknik/tillverka/egentillverkning/egentillverkning--mdr)

Och i MDCG dokumentet 2023-1 "Guidance on the health institution exemption under Article 5(5) of Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746"

Patientspecifik produkt

Enligt regelverket går det även att använda icke CE-märkta medicintekniska produkter på patienter om de är specialanpassade för en viss patient. Det rör sig då om produkter som tillverkas av en behörig person. Exempel är tandtekniska produkter som kronor och broar eller ortopediska produkter som proteser och specialskor.

Precis som egentillverkade produkter måste patientspecifika produkter uppfylla ett antal krav på säkerhet och prestanda enligt MDR/IVDR. För att få tillverka och släppa ut specialanpassade medicintekniska produkter på marknaden krävs även registrering hos Läkemedelsverket.

CE-märkning

För att få sälja en medicinteknisk produkt fritt på EU-marknaden krävs att den är CE-märkt. Genom att CE-märka sin produkt intygar tillverkaren att den överensstämmer med alla gällande lagar och regler. Det är också den vanligaste vägen till marknaden och fokus i denna handbok. (En översikt över vilka särskilda regler som gäller på andra marknader tas upp i kapitel 18.)

För den vanligaste vägen till CE-märkning så ställs krav på att tillverkaren har ett kvalitetsledningssystem (quality management system, QMS) som täcker hela produktens livscykel. (Mer om kvalitetsledningssystem i kapitel 4.)

Vägen till CE-märkning kan sammanfattas som en process i 17 steg. Listan är till för att få

en uppfattning om omfattningen av det arbete som krävs. De olika stegen går igenom mer i detalj i handbokens övriga kapitel.

1. Definiera avsedd användning och avsedda användare.
2. Verifiera att produkten är en medicinteknisk produkt, kvalificering enligt de definitioner som ges i MDR resp IVDR.
3. Bestäm produktens riskklass.
4. Uppfyll kraven på tillverkaransvar, kvalitetsledningssystem och processer i Bilaga I, II och III i MDR EU 2017/745 eller IVDR EU 2017/746.
5. Gör en riskanalys enligt ISO 14971 och dokumentera denna. Definiera metoder för att kontrollera och klassificera om risker.
6. Utveckla produkten. Ta hjälp av de harmoniserade standarder som finns inom produktens område både vad gäller metoder och processer samt krav på produkten.
7. Ta fram material för märkning (labeling) och användarmaterial.
8. Verifiera och validera produkten.
9. Sammanställ den tekniska dokumentationen.
10. Sammanställ kliniska data genom att göra en klinisk utvärdering.
11. Om nödvändigt gör en klinisk prövning.
12. Ta fram processer för en aktiv eftermarknadsuppföljning, registrering av incidenter och kundklagomål.
13. Ta fram material till anmält organ och få det anmälda organets godkännande enligt kraven för produktens klass.
14. Ta fram "försäkran om överensstämmelse" enligt kraven i MDR EU 2017/745 eller IVDR EU 2017/746 enligt Bilaga IV. CE-märk produkten enligt Bilaga V.
15. Registrera företaget och produkten i EUDAMEDs databas om den

implementerats, annars hos Läkemedelsverket eller motsvarande i de länder som produkten ska marknadsföras i. (Vid denna handboks pressläggning i augusti 2024 var dock databasen ännu inte implementerad).

16. Granska incidenter och kundklagomål, följ upp och åtgärda. Se till att ha riskanalys som en röd tråd genom arbetet.
17. Följ alla beslutade processer samt kvalitets- och verksamhetssystem.

Business Finland har gjort en bra guide för vägen till MDR och IVDR: European Medical Device Regulations MDR & IVDR - A Guide to Market ([leanentries.com](https://www.leanentries.com))

<https://www.leanentries.com/wp-content/uploads/european-medical-device-regulations-mdr-ivdr-a-guide-to-market.pdf>

Alternativa vägar till CE-märke

De 17 stegen som beskrivs ovan är den vanligaste vägen till CE-märkning. Tillverkaren har då ett fullt kvalificerat kvalitetsledningssystem, något som uppskattningsvis 95 procent av alla medicintekniska företag väljer att ha. Detta är också något som rekommenderas om tillverkaren har flera olika produkter eller volymproduktion. Att skaffa och implementera ett kvalitetsledningssystem är dock en stor investering. För ett litet bolag kan det kosta i storleksordningen en till tre miljoner kronor.

Det kan därför vara bra att känna till att det även finns andra, alternativa vägar till CE-märkning om tillverkaren inte vill investera i ett eget certifierat fullständigt kvalitetsledningssystem. Dessa vägar är numera mindre vanliga, men kan vara ett alternativ vid tillverkning av enstaka produkter eller fåstyckstillverkning. En nackdel är förhållandevis höga kostnader per enhet, men det kan vara en brygglösning tills arbetet med att certifiera ett eget fullt kvalitetsledningssystem enligt ISO 13485 är klart.

- Typkontroll med kvalitetssäkring av produktion: CE-märkning av produkt med typ-

godkännande av anmält organ samt ett kvalitetssystem för produktion och uppföljning på marknaden.

- Typkontroll av varje produkt: CE-märkning av produkt med typgodkännande samt test av varje produkt.
- Försäljning med distributörsroll: Ansvaret för CE-märkningen överläts till företag som specialiserat sig på att ta medicintekniska produkter till marknaden. Detta företag blir då tillverkare av produkten men distributören har möjlighet att ha sitt namn på förpackningen.

Typkontroll

Alternativa vägar till CE-märke med typkontroll görs genom att låta ett anmält organ försäkra och intyga att produkten uppfyller bestämmelserna i MDR/IVDR. Det kallas typkontroll och beskrivs i bilaga X i respektive förordning.

Det anmälda organet kommer att granska och bedöma den tekniska dokumentationen samt kontrollera att produkten konstruerats enligt tillämpliga standarder. Även kliniska bevis kommer att granskas och bedömas.

Det anmälda organet gör också fysiska tester av ett representativt urval av produkten eller begär att tillverkaren utför tester.

Efter typkontrollen bevisar tillverkaren att produkterna överensstämmer med den godkända kontrollen. Detta kan göras på två sätt. Antingen kvalitetssäkras produktionen eller så testas varje produkt eller batch av det anmälda organet.

Det bör dock påpekas att denna typ av lösningar för CE-märkning utan fullständigt kvalitetssystem är ovanliga i praktiken. Fördelarna med att ha ett eget kvalitetsledningssystem överväger. Företaget styr själv över en större del av CE-märkningsprocessen och ses som mer stabilt av finansiärer, distributörer och samarbetspartners. En annan fördel är möjligheten att ta in andra produkter i sortimentet, exempelvis genom att köpa upp mindre bolag eller licensiera in teknik, och få ut dessa produkter snabbare.

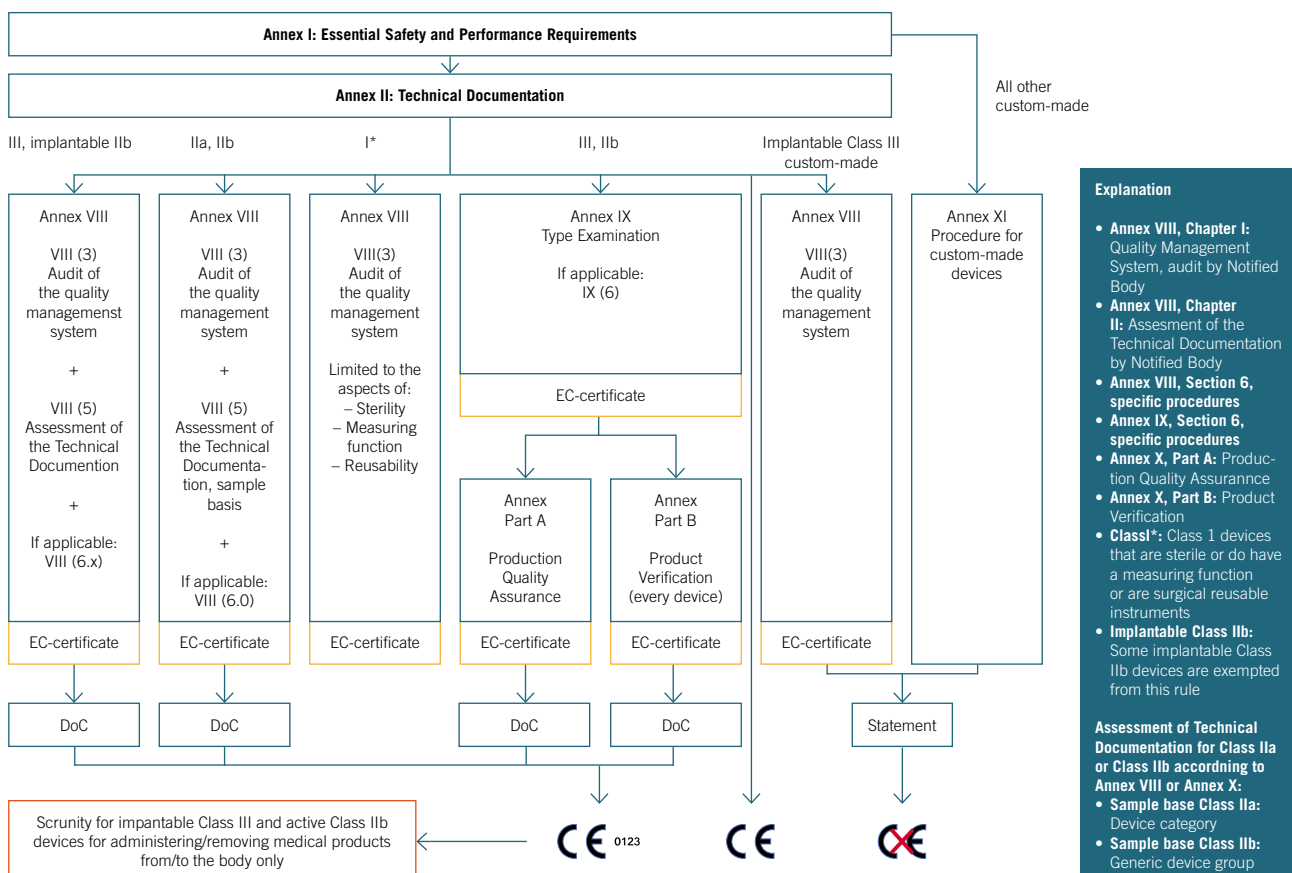
Ett fullständigt kvalitetssystem ger också möjlighet att tillverka och sälja även klass III-produkter.

Via distributörsroll

Ett annat alternativ till att investera i ett fullt kvalitetsledningssystem är att låta en annan tillverkare ta över det regulatoriska ansvaret och istället agera distributör. Som distributör får man ha sitt namn på förpackningen, men det är den ansvariga tillverkaren som står för kvalitets-systemet och som anges som tillverkare på produkten. "Branding", exempelvis utseende och produktnamn kan anges av distributören. Den här vägen ställer stora krav på avtalen mellan den som tillverkar och distributören när

det gäller ägandet av immateriella rättigheter och kunskap.

Distributören ansvarar för produkten inom ett visst geografiskt område. Det innebär att distributören ska anmäla att produkten marknadsförs och se till att lagar och regelverk för medicintekniska produkter följs. Distributören är också länken mellan tillverkaren och slutanvändaren. Detta innebär att distributören ska följa upp hur produkten fungerar på marknaden hos slutanvändaren i respektive land och rapportera incidenter och avvikelser till tillverkare och myndigheter, bland annat enligt EU:s regler för incidentrapportering (Vigilance Reporting).



BILDEN OVAN ÄR EN ILLUSTRATION ÖVER VILKA BILAGOR ("ANNEX") I MDR SOM KRÄVS
BEROENDE PÅ KLASSIFICERING OCH VAL AV CE-MÄRKNINGSVÄG

4. Kvalitetsledningssystem

Författare: Peter Sebelius Medical Device HQ

Alla medicintekniska produkter som släpps ut på EU-marknaden måste uppfylla EU:s lagstadgade krav enligt MDR/IVDR. Ett av dessa krav är att tillverkaren implementerar ett kvalitetsledningssystem.

I avsnitt 9 i artikel 10 i MDR/IVDR anges tydligt att tillverkare av medicintekniska produkter ska: "upprätta, dokumentera, genomföra, underhålla, uppdatera och kontinuerligt förbättra ett kvalitetsledningssystem".

Kvalitetsledningssystem kallas ofta QMS från den engelska termen Quality Management System. QMS är en integrerad del av arbetet med att säkerställa att utveckling, tillverkning och andra företagsinterna processer uppfyller kvalitets- och säkerhetskrav och därigenom producerar medicintekniska produkter som är säkra, effektiva och överensstämmer med lagstiftningen.

En del nystartade företag väljer att skjuta upp införandet av ett QMS, men det är viktigt att understryka att det ska finnas på plats i ett tidigt skede. Syftet med ett QMS är inte bara att uppfylla lagkraven. Det gör också organisationen mer effektiv och resulterar i produkter av hög kvalitet.

Att implementera och underhålla ett kvalitetsledningssystem (QMS) är ett viktigt arbete som kräver många färdigheter. Det är dock ont om utbildningar på området. I det här kapitlet ges en översikt av de olika momenten och vad som är viktigt att tänka på.

Kvalitetsledningssystem, QMS, för medicintekniska produkter

Ett kvalitetsledningssystem är ett ramverk eller en uppsättning dokumenterade processer som

beskriver hur människor i en organisation ska arbeta. Målet är att produkterna ska uppfylla både kund- och myndighetskrav.

Tillverkare av medicintekniska produkter måste ha ett QMS som uppfyller kraven i tillämpliga normer och standarder. Detta är ett lagstadgat krav. Tillverkare får alltså inte sätta sina medicintekniska produkter på marknaden utan ett sådant system. För tydlighetens skull, "tillverkare" i den här kontexten behöver inte betyda att man har egen produktion, utan den kan vara utlagd på underleverantörer och kontraktstillverkare. Som "tillverkare" räknas den organisation eller person som har det legala ansvaret för produkten när den sätts på marknaden.

En del som arbetar med utveckling av medicintekniska produkter kanske ogillar kravet på att implementera ett QMS eftersom det är betungande och skapar betydande omkostnader för organisationen. Men ett QMS skiljer sig inte mycket från en företagshandbok eller onboarding-dokumentation för nyanställda som organisationer i icke-reglerade branscher använder för att uppnå organisatorisk effektivitet.

De dokumenterade rutinerna i ett QMS ska fungera som guider för introduktion av nyanställda, säkerställa effektiva arbetsflöden och efterlevnad av kvalitetsstandarder. När det har implementerats på rätt sätt är det en investering som de flesta fall betalar sig genom förbättrad organisatorisk effektivitet och minskade kvalitetsbristkostnader, både interna och externa. För att inte tala om förbättrad kund- och medarbetarnöjdhet.

Standarden ISO 13485

ISO 13485 är en standard som innehåller krav på kvalitetsledningssystem för medicintekniska organisationer. För en tillverkare av medicintekniska produkter täcker införandet av ett QMS baserat på ISO 13485-standardens en stor del av

vad som krävs, men det finns fler lagar och krav att ta hänsyn till.

De normer och standarder som kvalitetsledningssystemet för medicintekniska produkter måste uppfylla beror på typen av medicinteknisk produkt och vilken marknad produkten ska släppas ut på:

- För EU-marknaden
 - 2017/745 - Förordningen om medicintekniska produkter (MDR), eller
 - 2017/746 - Förordningen om medicintekniska produkter för in-vitro diagnostiska medicintekniska produkter, och
 - ISO 13485 - Ledningssystem för kvalitet - Krav för regulatoriska ändamål
- För den amerikanska marknaden
 - 21 CFR 820 – Quality System Regulation

Medan MDR och IVDR innehåller krav på kvalitetsledning på en väldigt hög nivå, går ISO 13485 mycket djupare in på detaljerna. ISO 13485-standarden är 70 sidor lång, till skillnad från MDR där bara en av totalt 170 sidor innehåller krav som specifikt gäller kvalitetsledningssystemet.

ISO 13485 är harmoniserad med MDR och IVDR. Harmoniseringen innebär att om kraven i ISO 13485 är uppfyllda kan det förutsättas att motsvarande krav i MDR och IVDR också är uppfyllda. Det finns dock krav i MDR och IVDR som inte adresseras av ISO 13485.

Att följa harmoniserade standarder som ISO 13485 är inte ett krav men det är definitivt att rekommendera. Det är viktigt att notera att varje avvikelse från ISO 13485 eller andra tillämpliga harmoniserade standarder kräver en robust motivering och kommer att kosta mycket tid och ansträngning att förklara när anmälda organ eller myndigheter upptäcker det.

Inom EU gäller MDR/IVDR, men på andra marknader gäller andra lagar. I USA omfattas både medicintekniska produkter och medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik av

samma regelverk, 21 CFR 820 eller Quality System Regulation (QSR).

Food and Drug Administration (FDA) arbetar aktivt med att anpassa förordningen om kvalitetssystem till ISO 13485. När förordningen är färdig kommer den att kallas Quality Management System Regulation (QMSR). QMSR kommer att gälla från 2:a februari 2026.

Motsvarigheten till harmoniserade standarder i USA är "recognized consensus standards". ISO 13485 är i dag inte en sådan standard eftersom QSR innehåller krav inom samma områden som ISO 13485.

Det kan finnas andra normer som måste implementeras i kvalitetssystemet, till exempel:

- 2016/679 - Allmän dataskyddsförordning (GDPR)
- 1996 Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA)

Det finns också frivilliga standarder som kan övervägas, till exempel:

- ISO 9001 - Ledningssystem för kvalitet
- ISO 14001 – Ledningssystem för miljö
- ISO 27001 – Ledningssystem för informationssäkerhet

Listan ovan är inte komplett, utan endast exempel på normer och standarder som kan vara tillämpliga eller lämpliga att integreras i företagets kvalitetsledningssystem för att uppfylla regulatoriska krav och kundkrav.

Om man inte har erfarenhet av att arbeta med medicinteknik eller regulatoriska frågor kan det vara svårt att få en överblick över vilka normer och standarder som gäller. Det är en god idé att ta hjälp av en konsult som har bred kunskap om lagar och standarder. Att identifiera tillämpliga lagar och standarder för en medicinteknisk produkt ska inte ta mer än några timmar för regulatoriska konsulter. Vissa regulatoriska konsultföretag vill gärna göra

väldigt omfattande regulatoriska planer, och ibland är det rätt, men det finns risk att omfattningen och därmed priset blir onödigt högt.

Strukturen i ett QMS för medicintekniska produkter

Även om det finns vissa variationer när det gäller kraven på kvalitetsledningssystem för medicintekniska tillverkare omfattar de flesta kvalitetsystem följande delar:

Kvalitetsmanual

Kvalitetsmanualen är topp-dokumentet i kvalitetssystemet och utgångspunkten för att det ska gå att förstå, användas eller granskas. Tänk på kvalitetsmanualen som det dokument som ska kunna ges till någon som vill förstå organisationens kvalitetsarbete.

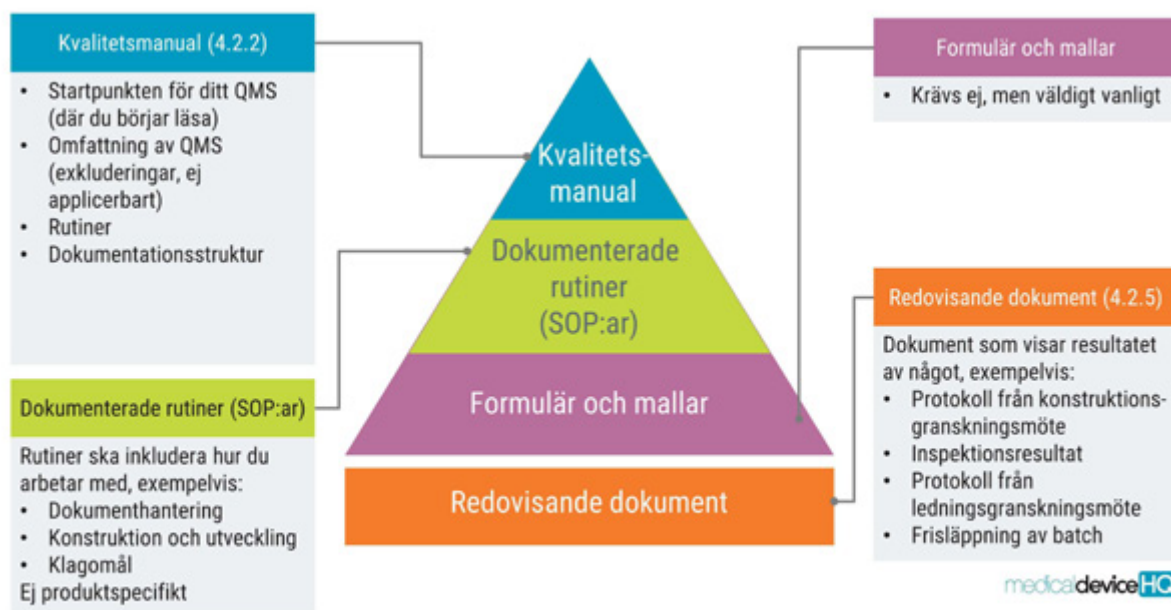
Eftersom det är utgångspunkten är det också helt logiskt och nödvändigt att antingen

inkludera dokumenterade rutiner för hur arbetet i företaget utförs i kvalitetsmanualen eller hänvisa till de dokument som innehåller dem.

Dokumenterade rutiner (SOP:ar)

Dokumenterade rutiner kallas ofta SOP:ar efter den engelska termen Standard Operating Procedure. De är skriftliga instruktioner som beskriver hur en process ska utföras. SOP:ar kan skilja sig åt i detaljnivå. En SOP för produktlivscyklar kan beskriva processen från initiering av ett produktutvecklingsprojekt hela vägen fram till att produkten tas bort från marknaden. En sådan rutin skulle naturligtvis kunna skrivas på en ganska hög nivå. Andra SOP:ar kan vara mycket detaljerade, till exempel definiera exakt hur ett kundklagomål ska hanteras.

ISO 13485 kräver att en organisation har ett trettiotal dokumenterade rutiner. Rutinerna ska beskriva ett specificerat sätt att utföra en aktivitet eller process. Betyder det att organisationen



måste ha 31 SOP:ar? Svaret är nej. Det kan vara både fler eller färre.

SOP:arna är pappersdokument eller elektroniska dokument som innehåller de dokumenterade rutinerna. Det innebär att ett dokument, SOP eller till och med kvalitetsmanualen, kan innehålla en, två, eller upp till nästan hur många dokumenterade rutiner som helst.

Redovisande dokument

Redovisande dokument befinner sig på den lägsta nivån i kvalitetsledningssystemet och skapas ofta med hjälp av antingen formulär eller mallar. Man kan argumentera för att de inte är en del av kvalitetsledningssystemet utan snarare ett resultat av arbetet inom ramen för kvalitetsledningssystemet.

Redovisande dokument är de dokument som skapas och visar resultaten av något och att en aktivitet ägt rum, till exempel mötesprotokollet från ett konstruktionsgranskningsmöte.

Pappersbaserat QMS eller eQMS?

Det finns tre olika plattformar för kvalitetsledningssystem:

1. Pappersbaserat QMS
 - Det traditionella QMS:et skapas med hjälp av pappersbaserade dokument. Det gäller både för SOP:ar och för de redovisande dokument som skapas.
2. eQMS
 - Det finns ett ökande antal plattformar leverantörer där QMS kan skapas på en digital plattform. Ofta innebär detta att QMS:et finns på en molnbaserad server.
3. Hybrid-QMS
 - Slutligen finns det hybrid-QMS. Det innebär att vissa delar finns i ett eQMS, medan andra delar eller redovisande dokument skapas med hjälp av pappersdokument. Exempelvis kan rutinerna vara digitala, men formuläret för batch release

i produktion är pappersbaserat och under-tecknas med en penna i produktionen när en frisläppning görs.

Vilket system är bäst? Svaret är att det beror på. De olika lösningarna har olika för- och nackdelar som beror på företagets organisation och organisationens sammanhang.

Om ett nytt QMS ska införas från grunden i en liten organisation, är ett pappersbaserat QMS billigt och går snabbt att implementera eftersom antalet dokumenterade rutiner och redovisande dokument som behöver skapas är begränsat.

Nystartade företag är vanligtvis mycket fokuserade på produktutveckling, och den tekniska dokumentationen kan vara begränsad till en enda produkt. Det kan ganska enkelt hanteras genom att använda pappersdokument som även kan skannas och göras tillgängliga i ett delat fillagringsutrymme. I en sådan situation är det svårt att motivera investeringen i ett eQMS som lätt kan kosta 10 000 – 15 000 kronor per månad för ett litet nystartat företag. Om organisationen är utspridd med anställda och konsulter som arbetar på olika platser kan det dock vara mycket kostsamt och ineffektivt att skicka pappersdokument fram och tillbaka. I sådana fall kan det därför vara motiverat att använda ett eQMS redan i ett tidigt skede.

Ju fler produkter, dokument och medarbetare organisationen får, desto svårare blir det att framgångsrikt implementera och underhålla det pappersbaserade QMS-systemet. En eQMS-lösning ger då flera fördelar. Granskningen och godkännandet av dokument effektiviseras och dokument behöver inte flyttas runt fysiskt för underskrift när de väntar på godkännande.

Särskilda krav på eQMS

Det är viktigt att notera att det finns regulatoriska krav på validering av eQMS-lösningar. För USA ska eQMS-plattformen uppfylla FDA:s regelverk för elektroniska dokument, den så kallade Part 11. För EU finns krav i ISO 13485 om att mjukvara som används i kvalitetsledningssystemet ska valideras. Förenklat är syftet med

både Part 11 och valideringskravet i ISO 13485 att det ska gå att lita på elektroniska dokument och godkännanden som gjorts elektroniskt.

Valideringen av eQMS kan oftast till mycket stor del göras av leverantören av eQMS. Den tekniska rapporten ISO_TR_80002-2_2017 kan användas som guide för valideringen av eQMS-lösningar. Även GAMP5 är en guide som ofta används för validering av eQMS.

QMS för revisorn eller för personalen?

När ett QMS implementeras finns det vissa inbyggda målkonflikter. En av dessa är om organisationen ska prioritera:

- Ett QMS som är lätt att revidera, vilket ofta är mer utmanande att arbeta efter, eller
- Ett QMS som är lätt att arbeta efter men ofta är mer utmanande att revidera.

Detta gäller de flesta processer men inte alla. Anledningen är att de regulatoriska granskarna och revisorerna å ena sidan och personalen som arbetar enligt rutinerna å andra sidan använder dem för två helt olika syften.

Revisorerna jämför rutiner med krav från lagar och standarder för att avgöra i vilken utsträckning organisationen uppfyller kraven.

Personalen använder rutinerna för att få utbildning i hur arbetet ska utföras och som instruktioner när de utför arbetet.

Målkonflikten illustreras av följande exempel:

ISO 13485-standardens kräver att organisationer dokumenterar rutiner för att fastställa, samla in och analysera lämplig data för att bland annat visa hur effektivt kvalitetsledningssystemet är. För att göra detta måste datainsamling ske i många av organisationens processer som omfattas av flera rutiner.

Ur en revisors synvinkel skulle den enklaste lösningen vara att skriva en rutin för analys av

data som rör kvalitet och som beskriver hur och var kvalitetsdata ska samlas in och analyseras.

För den personal som arbetar med de processer som genererar kvalitetsdata som ska analyseras är det bäst om analysarbetet görs som en integrerad del i arbetet och är integrerad i de rutiner som används för arbetet.

Detta är ett tydligt exempel på när revisorernas intressen står i konflikt med personalens intressen.

Med vissa noggranna överväganden är rekommendationen att fokus ska vara på personalens behov och inte revisorernas i för stor utsträckning. Ibland måste man dock göra kompromisser.

Vem ska skriva SOP:arna?

Det är ett vanligt missförstånd att det räcker att förstå lagkraven för att skriva SOP:ar. Det är visserligen viktigt att förstå lagkraven, men det är inte tillräckligt. Man måste också förstå hur arbetet som SOP:en beskriver ska utföras.

Låt oss ta riskhantering som exempel. ISO 13485 pekar på ISO 14971-standardens för tillämpning av riskhantering, men här räcker det inte att förstå kraven i standarderna för att bli expert på riskhantering. Det går alltså inte att beskriva hur man utför riskhantering på ett meningsfullt sätt utan att veta hur det är tänkt att det ska göras.

Och det slutar inte där för även med kunskap om de lagstadgade kraven och hur arbetet ska utföras så är själva skrivandet av rutiner en egen färdighet.

För att framgångsrikt implementera ett kvalitetsledningssystem måste kompetens och färdighet finnas inom:

1. De regulatoriska kraven.
2. Hur arbete utförs på bästa sätt inom de områden som de regulatoriska kraven omfattar.
3. Hur man skriver och implementerar ett QMS.

Det leder till frågan om vem som ska skriva SOP:arna. I nystartade företag är det inte ovanligt att kunskap saknas inom områden som regulatoriska krav och hur man skriver en rutin. Utbildningar i hur man skriver rutiner för medicinteknikbranschen är sällsynta, och utan sådan utbildning kan man bli tvungen att förlita sig på dyra externa regulatoriska konsulter.

Ibland saknas kunskapen om hur arbetet ska utföras, till exempel användbarhet eller riskhantering. I sådana fall måste kunskapen föras in genom att utbilda den befintliga personalen, anställa personal med kunskap eller tillfälligt anlita externa konsulter med den kunskap som behövs.

Om det krävs externa konsulter för att täcka alla dessa tre kunskapsområden finns det en betydande risk att implementeringen misslyckas. Det skulle motsvara att anlita en professionell kock för en privat femrättersmiddag. Efter att ha serverat en fantastisk måltid skulle kocken lämna över receptet och lita på att värden kan upprepa matlagningen nästa dag.

För att undvika ett misslyckande måste åtminstone en del av kunskapen internaliseras genom utbildning eller anställning av personal med den kunskap som krävs.

Ju mindre engagerad personalen är i att skapa rutiner, desto mindre engagerade kommer de att vara i att följa rutinerna.

Kvalitetsledningssystemets innehåll

Vilka områden måste kvalitetsledningssystemet omfatta? Det korta svaret på frågan är: allt, utom rent affärsmässiga aspekter. Det betyder, lite förenklat, att i princip alla avdelningar utom ekonomiavdelningen påverkas och omfattas av krav i ISO 13485.

Nedan beskrivs översiktligt vilka områden som berörs av standarden.

Ledningens engagemang

Ett av de första stegen i att implementera ISO 13485 är att ledningen engagerar sig. ISO 13485 kräver specifikt att ledningen måste visa

sitt engagemang i att upprätthålla kvalitetsledningssystemet. Det inkluderar att ta fram en kvalitetspolicy, fastställa kvalitetsmål och se till att tillräckliga resurser tillhandahålls.

Riskhantering

Även om ISO 13485 inte innehåller så väldigt mycket information om riskhantering, är det ett centralt koncept inom medicinteknik. ISO 13485 refererar till ISO 14971 som kräver att tillverkaren måste identifiera, utvärdera och reducera alla risker för en medicinteknisk produkt genom alla dess livscyklifaser.

Företag måste också ha processer för att bedöma risker i design, utveckling, tillverkning, distribution av sina produkter och andra områden inom företagets verksamhet. Den riskhantering som refereras här ska inte blandas ihop med projekt- eller företagsriskhantering, utan avser risk för människor, det vill säga i huvudsak patienter och användare.

Konstruktion och utveckling

I samband med läkemedelsutveckling bygger säkerheten i produkten på de kliniska prövningar som genomförs samt att produktionen är tillförlitlig. För medicintekniska produkter är dessa två områden också viktiga, men konstruktionen av den medicintekniska produkten är helt avgörande för säkerheten.

- Kan produkten missförstås? Leder det till farliga situationer?
- Finns det lämpliga alarm?
- Vad händer om en komponent slutar fungera? Blir produkten farlig då?

Detta är frågor som måste ställas och där "svaren" implementeras i konstruktionen. Det mest omfattande avsnittet i ISO 13485 rör just hur produkter tas fram. Annex I i MDR innehåller 14 sidor med produkt- och säkerhetskrav på medicintekniska produkter.

Tänk på att kraven på konstruktion och utveckling i många fall är processkrav, det vill säga

det är krav som avser processen för att ta fram en medicinteknisk produkt, vilket innebär att de inte kan implementeras i efterhand.

Det finns exempelvis krav på att ta fram en utvecklingsplan och det finns ingen poäng i att skriva en utvecklingsplan efter att utvecklingen är klar. Därför är det viktigt att inte tillämpa kraven på konstruktion och utveckling för sent i processen. Om du är osäker, ta hjälp av en person med erfarenhet inom området.

Kvalitetskontroll och tillverkning

Kvalitetskontroll och styrning av tillverkningsprocesser är centrala koncept i ISO 13485. Det inkluderar etablering av kontrollåtgärder för att säkerställa att produkterna tillverkas konsekvent och uppfyller nödvändiga kvalitetsstandarder.

Företag måste också ha processer för att hantera produkter som avviker från kraven. Om produkten behöver tillverkas i renrum eller steriliseras finns det många ytterligare krav i standarder som bör uppfyllas.

Leverantörsstyrning

ISO 13485 kräver att företag aktivt hanterar sina leverantörer. Det innebär att bedöma och välja leverantörer baserat på deras förmåga att tillhandahålla produkter eller tjänster i enlighet med företagets krav och att regelbundet granska dem så att de fortsätter att uppfylla kraven.

Kom ihåg att i de flesta fall gäller samma krav på leverantörerna som på den ansvariga tillverkaren. Det går alltså inte att lägga ut utveckling, testning eller produktion för att slippa uppfylla kraven. Det kan även gälla underleverantörerna.

Det kan även vara aktuellt med revisioner av underleverantörer av anmälda organ eller FDA.

Spårbarhet och dokumentation

Spårbarhet är avgörande inom medicinteknik. ISO 13485 kräver att företag har system för att spåra produkter genom hela livscykeln.

Dokumentationskravet är omfattande och spårbarhetskrav finns inom produktutveckling,

inköp, tillverkning, distribution och feedback från kunder.

Interna revisioner och korrigering och förebyggande åtgärder

Företag måste utföra internrevision för att säkerställa att kvalitetsledningssystemet fungerar effektivt. Dessa revisioner kan resultera i att man hittar avvikelser som måste korrigeras.

Hantering av klagomål och produktåterkallelser

ISO 13485 kräver att företag har effektiva processer för att hantera klagomål och återkalla produkter om det behövs. Det innefattar att snabbt identifiera och åtgärda problem för att förhindra att felaktiga produkter når marknaden eller orsakar skada.

Utbildning och kompetens

Personalens kompetens och utbildning är kritiska faktorer. Det är ett uttryckligt krav i ISO 13485 att organisationen måste identifiera vilken kompetens personalen måste ha och se till att personalen också har det.

All utbildning måste också utvärderas för att säkerställa att den uppfyller sitt syfte. I praktiska termer betyder det att utbildningar bör ha någon form av test eller mätning av effekt.

Områden där det är speciellt viktigt med utbildningar är:

- PRRC (Person Responsible for Regulatory Compliance)
- Riskhantering och ISO 14971
- Internrevision och ISO 19011
- Kvalitetsledning och ISO 13485/MDR för den som är ledningens representant

Det är mycket vanligt att revisorer frågar efter kursintyg på ovanstående områden, men även intyg från utbildning på andra områden kan efterfrågas.

Företag måste säkerställa att deras anställda är lämpligt utbildade och har den kunskap som krävs för att utföra sina uppgifter.

Mallar

Innehållet i ett QMS kan skapas på många olika sätt. Detta avsnitt gäller för situationer då ett nytt QMS införs. Informationen kan också, delvis, vara tillämplig vid situationer där en organisation redan har ett QMS men utökar dess omfattning genom att införa nya krav eller lägga till nya processer till det befintliga QMS:et.

Två viktiga överväganden är vad man ska utgå ifrån när man skriver ett förfarande, och vem som ska skriva det. När det gäller startpunkter är de två ytterligheterna att:

- skriva allt från grunden, eller
- använda en uppsättning mallar.

Om en organisation arbetar med att utveckla och tillverka en medicinteknisk produkt är det mycket sällan värt mödan att skriva ett QMS från grunden. Det sparar mycket tid att ha mallar att utgå ifrån. Generellt sett är det inte rekommenderat att skriva allt från grunden eftersom:

1. Tiden går åt till att skriva generiska formuleringar och definitioner i stället för att ordentligt dokumentera hur arbetet ska utföras.
2. Utan en mall som utgångspunkt ökar risken för att viktiga aspekter glöms bort, vilket i sin tur ökar risken för avvikelser och misslyckade revisioner.

Det rekommenderade tillvägagångssättet är att använda mallar när är lämpligt. En del innehåll eller rutiner kan behöva skrivas från grunden, vilket är acceptabelt när det inte finns några mallar tillgängliga.

Om kvalitetsledningssystemet implementeras baserat på en uppsättning mallar är det viktigt att säkerställa att mallarna täcker de tillämpliga bestämmelserna. Till exempel kommer en upp-

sättning mallar för kvalitetsledningssystem som skapats baserat på ISO 13485 inte att uppfylla samtliga krav i MDR, IVDR eller QSR. Vissa rutiner kommer att saknas och vara annorlunda och måste läggas till i en sådan uppsättning mallar.

Att implementera QMS-mallar utan att anpassa dem till situationen är inte att rekommendera. Eftersom mallar har skapats med avsikten att de ska fungera för ett stort antal företag är det osannolikt att de ger nödvändigt stöd för hur man arbetar om de används "out-of-the-box".

Det är mycket osannolikt att mallar fungerar bra för en stor organisation som redan har produkter på marknaden som inte klassificeras som medicintekniska produkter och som nu måste införa ett kvalitetssystem som uppfyller kraven i till exempel ISO 13485.

I de flesta fall skulle det vara lämpligare att dokumentera hur organisationen arbetar och identifiera eventuella brister och åtgärda dem genom att uppdatera det befintliga kvalitetssystemet eller lägga till nya anpassade förfaranden som skrivs från grunden.

Hur mycket av ett QMS kan läggas ut på konsulter?

I föregående avsnitt diskuterades problemen med att helt lägga ut skrivandet av rutiner på externa konsulter. Det är inte rekommenderat att skrivandet uteslutande görs av externa konsulter utan inblandning av företagets egen personal.

ChatGPT kan användas för att generera rutiner som ett alternativ till färdiga mallar. Resultatet från ChatGPT är inte lika tillförlitligt som en mall som tagits fram av en expert, men som ramverk eller inspiration kan resultatet från ChatGPT vara mycket värdefullt för någon som har erfarenhet av att skriva rutiner i enlighet med lagstadgade krav.

Kostnader

Ett eQMS kan kosta från cirka 10 000 kronor i månaden för ett litet företag. Kostnaden växer snabbt med storleken på företaget. Det är vanligt att eQMS-leverantören erbjuder en uppsättning av mallar som ingår om den medicintekniska tillverkaren inte redan har ett QMS. Fördelen med att få mallar från eQMS leverantören är att de redan är anpassade till hur eQMS:et fungerar.

Att köpa en uppsättning mallar kan kosta mellan 10 000 och 30 000 kronor. Mallarna måste sedan anpassas till köparens produkter, organisation och sätt att arbeta. Vissa säljare av mallar kan erbjuda viss anpassning, andra säljer mallarna som de är. Ju mer anpassning och hjälp som ingår, desto högre blir ofta priset.

En tillverkare kanske frågar sig om det är värt kostnaden att skapa och anpassa dessa mallar? En relevant motfråga är: Vad är kostnaden för att inte göra det?

Att tydliggöra hur ett företags medarbetare ska arbeta är en investering som kan återbetala sig ganska snabbt.

Många företag väljer frivilligt att implementera någon form av kvalitetsledningssystem för att det förbättrar produktkvaliteten eller sänker kostnaderna. Därför kan man ifrågasätta om investeringen för att räkna ut hur man arbetar på bästa sätt är en kostnad för ett QMS eller en investering i effektiva processer och instruktioner som gör att någon annan kan ta över om exempelvis nyckelpersoner blir sjuka.

Samtidigt ska försiktighet iakttas när man köper in extern hjälp från konsulter inom området. Vissa konsultföretag överdriver priset för att implementera ett QMS väldigt mycket. Och många kunder accepterar de höga priserna baserat på osäkerhet kring regulatoriska frågor och antagandet att om det är dyrare är det förmodligen bättre. Så är dock inte alltid fallet.

		Vem skriver SOP:ar		
		Intern personal	Interna + externa konsulter	Externa konsulter
Startpunkt	Skriv från grunden	Rekommenderas ej		
	Skriv från grunden + mallar	Rekommenderas (förutsatt att mallarna anpassas)		Rekommenderas ej
	Mallar			Rekommenderas ej

Konsultföretag kan offerera väldigt olika summor baserat på en och samma förfrågan. Priserna kan variera från cirka 80 000 kronor för stöd med implementering och komplett mallsystem till 1 000 000 kronor. Den sistnämnda offerten resulterar inte i ett 10 gånger bättre resultat. Rådet är att vara kritisk vid inköp av konsult hjälp regulatoriska frågor och prata med mer än en leverantör. Vid osäkerhet kan det kanske till och med vara värt att ta in en konsult som hjälper till att köpa in den regulatoriska hjälpen.

Sammanfattningsvis, att svara på vad det kostar att implementera ett kvalitetsledningssystem är svårt av flera skäl och beror på hur man räknar:

1. Kostnaden beror på hur väl organisationens processer, arbetsätt och dokumentation överensstämmer med ISO 13485 och andra relevanta standarder innan arbetet med ett formellt QMS börjar. Ju större denna efterlevnad är, desto mindre arbete krävs för att införa ett QMS.
2. Kostnaden påverkas också av valet av konsult. Ett internationellt regulatoriskt konsultföretag kommer i de flesta fall att debitera väldigt mycket mer än ett litet lokalt företag med ett par kompetenta konsulter.
3. En del av de aktiviteter som krävs för att implementera ett QMS hade organisationen ändå behövt genomföra. Det kan till exempel vara utbildning eller att inför bättre arbetsmetoder.

Tid och arbete för införande av ett QMS

Företag med erfarenhet av medicinteknik och som har valt att redan från början arbeta på ett strukturerat sätt, kan implementera ett kvalitetsledningssystem på mycket kort tid. Det kan göras på några veckor. I dessa situationer består implementeringen mest av att dokumentera i SOP:ar hur man arbetat innan implementeringen av kvalitetsledningssystemet.

Företag utan erfarenhet från medicinteknik kan uppleva en mycket lång och brant uppförbacke när kvalitetsledningssystemet ska implementeras eftersom medarbetarna arbetat mer ostrukturerat och kräver utbildning för att förstå hur och varför de ska arbeta i enlighet med exempelvis ISO 13485, ISO 14971, IEC 62366-1 eller uppfylla General Safety and Performance kraven i Annex I i den medicintekniska förordningen.

Utbildning

Det är absolut nödvändigt att utbilda personalen i att arbeta i enlighet med kvalitetsledningssystemet och hur arbetet ska utföras. ISO 13485 kräver att organisationen fastställer nödvändig kompetens för personal som utför arbete som påverkar produktkvaliteten och att tillhandahålla utbildning eller vidta andra åtgärder för att uppnå eller bibehålla nödvändig kompetens. Som nämnts tidigare krävs även att effekten av utbildningen utvärderas.

Trots de många och tydliga kraven på utbildning i ISO 13485 är den vanligaste utbildningsmetoden inom den medicintekniska industrin "läsa och förstå" men det kan ifrågasättas om det ens bör betraktas som "utbildning"

"Läst och förstått" innebär vanligtvis att personalen får läsa företagets rutiner när de anställs eller uppdateras. De ska sedan skriva under att de har läst och förstått rutinerna och att de kommer att arbeta i enlighet med dem. Risken är dock stor att personal skriver under utan att ha förstått innehållet och därmed inte följer rutinerna.

Det finns fall då "läsa och förstå" kan användas, till exempel i kombination med andra typer av utbildning eller när ändringen är mindre, vilket innebär att personalen förväntas förstå ändringen när de får förfarandet och läser det.

Men för att uppnå syftet och uppfylla kraven i standarden samt uppnå god kvalitet är rekommendationen att utveckla ändamålsenligt utbildningsmaterial och tillämpa lämpliga metoder för att utbilda personal baserat på behov och mål med utbildningen.

Det är ett krav i ISO 13485 att effekten av utbildningar utvärderas. Detta kan exempelvis göras genom:

- praktiska prov,
- muntlig examination,
- flervälsfrågor med godkänt/underkänt resultat.

Oavsett vilken metod som valts eller om utbildningen är intern eller extern, så måste redovisande dokument sparas från utvärderingen som till exempel kursintyg.

5. Anmälda organ

Författare: Karl-Yngve Keck Getinge, Micael Johansson PREVAS, Peter Löwendahl Löwendahl & Hoff, Christina Hugosson EFFIC

För att kunna CE-märka vissa medicintekniska produkter och IVD-produkter krävs ett intyg från ett anmält organ, på engelska *notified body*. Anmälda organ fungerar som ett ombud för myndigheterna med uppgift att granska att lagar, regler och standarder efterlevs.

Det är tillverkarens ansvar att anlita och skriva kontrakt med ett anmält organ på samma sätt som ett företag anlitar en revisionsbyrå för att granska den ekonomiska bokföringen och redovisningen.

Vem behöver ett anmält organ?

Ett anmält organ krävs för alla produktklasser med undantag av de allra lägsta det vill säga riskklass I för MDR och klass A för IVDR. För klass I-produkter med mätfunktion (Im), för produkter som behöver steriliseras (Is), för kirurgiska flergångsinstrument (Ir) samt för in-vitro produkter som tillhör klass A steril behöver ett anmält organ granska vissa specifika delar som har med mätning, sterilisering eller återbrukning att göra för att produkterna ska kunna CE-märkas. För klass I steril och klass A steril är det därmed endast de delar som är sterila och processen kring steriliseringen som kommer att granskas. För högre riskklasser utökas granskningen av tillverkaren och av produktens utformning och dess överensstämmelse med kraven i MDR/IVDR.

Vad gör det anmälda organet?

Det anmälda organet fungerar som myndigheternas förlängda arm och granskar den ansvariga tillverkarens kvalitetsledningssystem och produktens tekniska dokumentation. Ju högre riskklass produkten har, desto mer omfattande blir denna granskning. Om tillverkaren lever upp till kraven i förordningarna så utfärdar det anmälda organet ett så kallat "intyg om överensstämmelse"

("certificate of conformity", CoC). Dagligdags kallas detta ofta för bara "EC-certifikat". Certifikatet behöver uppdateras när tillverkaren utökar produktportföljen eller den avsedda användningen för produkten.

Certifikatet betyder inte att produkten är godkänd för CE-märkning. Det behövs också en "EU-försäkran om överensstämmelse" ("Declaration of conformity", DoC) för produkten. Det är den ansvariga tillverkaren som själv upprättar försäkran om överensstämmelse i de lägre produktriskklasserna. För produkter där ett anmält organ utfärdar ett certifikat så ska det anmälda organets identifikationsnummer stå på märkskyltar, manualer och annan extern dokumentation. För rena klass I produkter finns inte något sådant identifikationsnummer.

Om produkten kräver granskning av ett anmält organ så är det olagligt att släppa ut den på marknaden utan ett "intyg om överensstämmelse" från det anmälda organet.

Intyget gäller under en viss tid, vanligen fem år, och under denna tid görs en årlig tillsyn av det anmälda organet. Vid större ändringar i organisationen eller i produktportföljen kan extra granskningsinspektioner behövas. Det anmälda organet gör också en oanmäld inspektion minst var 3:e år för att säkerställa att tillverkaren uppfyller regelverkets krav. Om den ansvariga tillverkaren missköter sig så är det anmälda organet tvunget att agera på samma sätt som en revisionsbyrå vidtar åtgärder vid felaktigheter i den ekonomiska redovisningen.

Mer information om att anlita ett anmält organ finns på Läkemedelsverkets hemsida:

www.lakemedelsverket.se/sv/medicinteknik/tillverka/vagen-till-ce-market/att-anlita-ett-anmalt-organ

Val av anmält organ

Ett anmält organ kan vara ett privat företag eller en offentlig organisation. Anmällda organ utses av myndigheter inom EU/EES efter kontroll av att de har tillräckliga kunskaper och rutiner för att utföra sin uppgift som granskare. Det har under ett antal år sen MDR/IVDR infördes varit brist på anmällda organ. Det är viktigt att ha i åtanke vid val av anmält organ. Se till att vara ute i god tid.

Tillverkaren väljer fritt vilket anmält organ som ska anlitas. För att hitta godkända anmällda organ har EU-kommissionen en databas, NANDO, New Approach Notified and Designated Organisations.

Ackrediterade MDR anmällda organ EUROPA – European Commission – Growth – Regulatory policy - SMCS¹

Ackrediterade IVDR anmällda organ EUROPA – European Commission – Growth – Regulatory policy - SMCS²

Det anmällda organet är viktigt för att kunna CE-märka produkter och få marknadsaccess. Valet av anmält organ är därför ett strategiskt beslut. Det finns flera viktiga parametrar att ta hänsyn till:

1. **Behörighet** – Har det anmällda organet tillstånd för MDR/IVDR? Är det ackrediterat för de produktkoder som gäller för produkterna?
2. **Kapacitet** – Har det anmällda organet kapacitet att ta in nya kunder och granska produkter enligt tillverkarens specifika krav?

3. **Stabilitet** – Är det anmällda organet stabilt och kan behålla sin ackreditering på sikt, eller baseras ackrediteringen för de aktuella produktkoderna på ett fåtal experter med risk att organet blir av med sin ackreditering för koderna om någon expert slutar?
4. **Språk** – Är delar av dokumentationen på svenska, eller om tillverkaren föredrar att tala svenska under inspektionerna, är det viktigt att välja ett svenskspråkigt anmält organ.
5. **Närhet** – Närhet underlättar samarbetet då det är lättare att ha fysiska möten och att demonstrera produkter. Det minskar också restid och resekostnader vid inspektioner.
6. **Anseende** – Att ha ett känt och välrenommerat anmält organ kan underlätta kontakten med myndigheter och registreringar på marknader utanför Europa.

Den första punkten är viktig. Enligt en kartläggning, gjord av EU-kommissionen 2023, är ett vanligt misstag att företag väljer att ansöka hos ett anmält organ som inte är ackrediterat för de koder som företagets produkter har. Kolla därför noga att det anmällda organet är ackrediterat för MDR/IVDR och för den produktkod som krävs. En förteckning över koder och motsvarande produkttyper finns i EU-förordningen 2017/2185.

EUR-Lex - 32017R2185 - SV - EUR-Lex (europa.eu)³

1 <https://webgate.ec.europa.eu/single-market-compliance-space/#/notified-bodies/free-search>

2 <https://webgate.ec.europa.eu/single-market-compliance-space/#/notified-bodies/free-search?filter=notificationStatusId:1,choice:3,notificationLegislationId:35>

3 https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2017/2185/oj

Bra guider om produktkoder finns också här:

MDCG 2019-14, Explanatory note on MDR codes; MDCG 2019-14⁴

MDCG 2021-14, Explanatory note on IVDR codes; MDCG 2021-14⁵

Manual on Borderline

md_borderline_manual_en.pdf (europa.eu)⁶

Vid valet av anmält organ är det bra att fråga andra företag om vilka som anses vara bra och kompetenta på det område som gäller för produkten. Det finns skillnader i kompetens, även om MDR/IVDR ställer krav på de anmälda organen för att minska dessa. Olika inspektörer inom samma anmälda organ kan också ha olika erfarenhet och kompetens. Fråga därför andra företag vilken inspektör de haft och hur samarbetet fungerade.

För ett litet företag med kvalitetsledningssystem och teknisk dokumentation på svenska kan det vara bra med ett anmält organ som erbjuder svenska som arbetsspråk. Kom dock ihåg att även om det är ett svenskt anmält organ är det inte säkert att inspektören för en viss produktkod talar svenska. För exempelvis programvara är det vanligt med engelsktalande inspektörer även hos svenska anmälda organ. Ett tips är ändå att göra all dokumentation på engelska.

Närhet kan vara viktigt, särskilt i början när det behövs många möten. Det är också enklare att ta produkten under armen eller i bakluckan än på flyget för ett möte för att diskutera och demonstrera.

Att byta anmält organ är en lång och kostsam process. Ofta tar det 6-12 månader och kräver att CE-märket på alla etiketter och manualer upp-

dateras samt att eventuella ansökningar i länder utanför EU som baserats på CE-märket och EU-certifikatet uppdateras eller görs om. I MDR och IVDR finns tydliga regler för hur ett byte av anmält organ ska gå till i artikel 58 respektive artikel 53.

Om företaget förlorar sin certifiering eller om det anmälda organet förlorar sin ackreditering för företagets produkttyp måste processen göras om, vilket tar ännu längre tid och under den tiden får produkter som baserats på CE-märket inte placeras på marknaden. Var observant på om det anmälda organet endast har en eller två inspektörer inom den aktuella produktkoden. Slutar dessa så förlorar det anmälda organet sin ackreditering för den produkttypen och ett nytt anmält organ måste anlitas för att göra om processen.

MDSAP ett sätt att minska antalet inspektioner

Om man vill sälja på fler marknader än EU och samtidigt minska antalet inspektioner från myndigheter och anmälda organ finns ett program som heter MDSAP ("Medical Device Single Audit Program"). De länder som deltar i programmet tillåter att ett anmält organ bara gör en regulatorisk inspektion istället för en per marknad. Länder som är medlemmar i MDSAP är bland annat Japan, Kanada, Australien, Brasilien och USA. EU, Storbritannien och WHO deltar som observatörer.

Hur går processen till?

Många är inte beredda på omfattningen av den granskning som görs av det anmälda organet. Den består av två separata "stuprör", dels en granskning av kvalitetsledningssystemet, dels en produktspecifik del som inkluderar den tekniska dokumentationen och hur processen med att ta fram produkten sett ut och dokumenterats. Redan vid kontraktsskrivning bör den ansvariga

4 https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-09/md_mdcg_2019_14_mdr_codes_en_0.pdf

5 https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-07/md_mdcg_2021-14-guidance-ivdr-codes_en_0.pdf

6 https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-09/md_borderline_manual_en.pdf

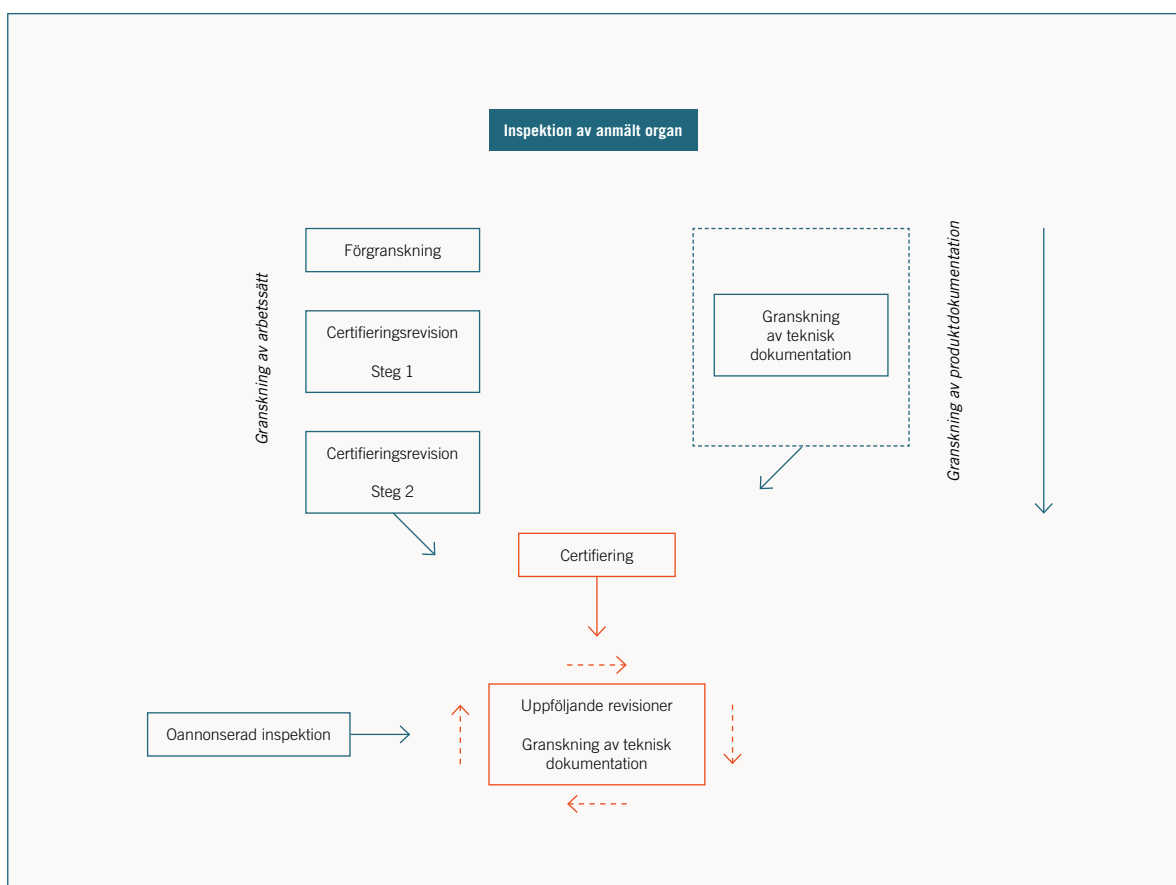
tillverkaren se till att ha vissa delar på plats då de anmällda organen ofta vill se dokumentation innan kontraktsskrivning. I dagens brist på anmällda organ finns det större möjlighet att snabbare få kontrakt med ett anmält organ om så mycket som möjligt är på plats från början.

Det anmällda organet inleder ofta med en förgranskning av kvalitetsledningssystem och den tekniska dokumentationen. Därefter följer två granskningsrundor av företagets processer parallellt med granskningen av den tekniska dokumentationen. Under den första granskningsrundan ligger fokus på att se hur väl kvalitetsledningssystemet och den tekniska dokumentationen uppfyller regelverket. Under steg två görs inspektioner på plats för att se hur väl företaget har implementerat sina processer och sköter sin dokumentation.

När granskningen är klar utfärdas certifikatet vilket brukar ta några veckor. Den totala tidsåtgången beror på produktens riskklass men i genomsnitt tar det 12-18 månader från kontraktsskrivning till att produkten kan börja säljas.

När certifikatet väl är på plats följs det upp av årliga revisioner och oannonserade inspektioner under varje treårs-cykel. Vidare gör det anmällda organet stickprov i tillverkarens tekniska dokumentation.

Det är viktigt att vara väl förberedd inför granskningsprocessen. Gå igenom MDR/IVDR. Det finns även bra guider för vad som gäller för tillverkaren respektive det anmällda organet på EU-kommissionens hemsida. Sök efter MDCG som står för Medical Device Coordination Group och som regelbundet ger ut guider för att tolka regelverket.



Även anmälda organ har bra dokumentation och gratis föreläsningar som går att ta del av.

Ett exempel är British Standard Institution, BSI.
Läs mer här: Medical devices - standards and support services | BSI (bsigroup.com)⁷

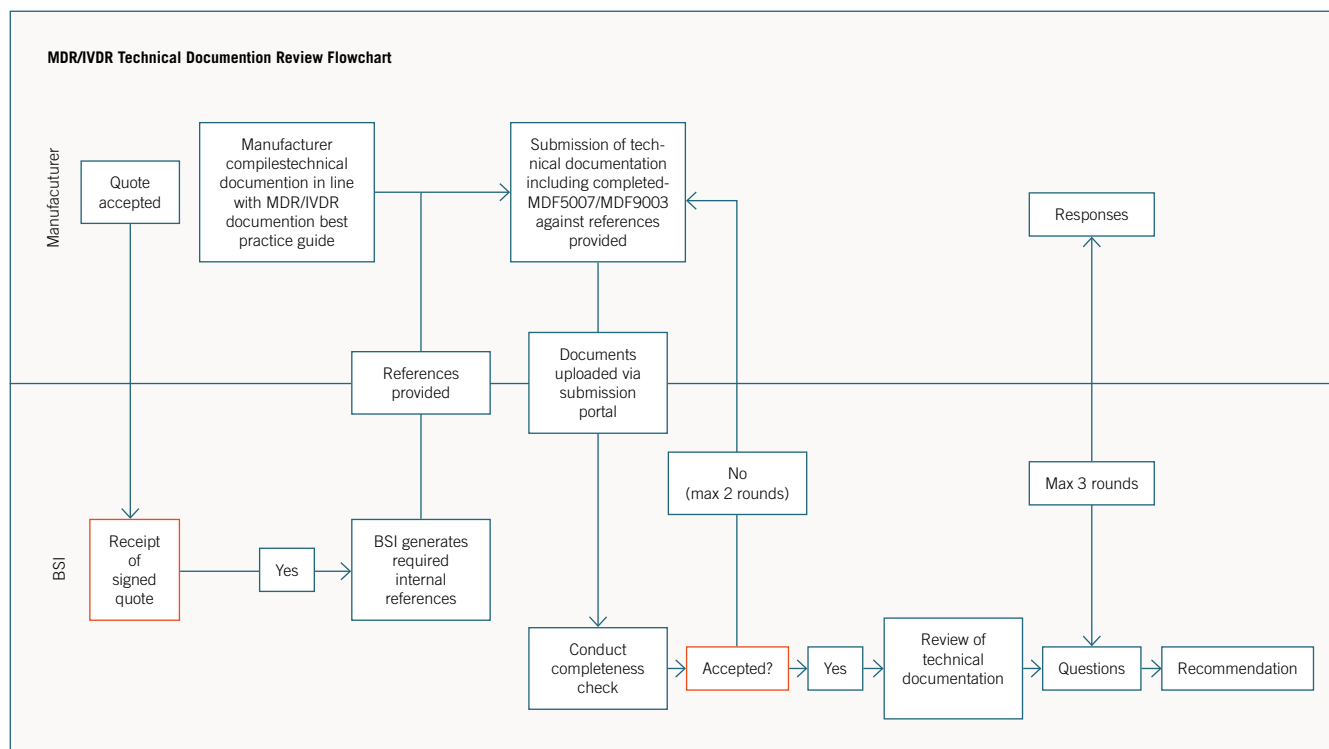
Det kan löna sig att ta in en konsult som gör en förgranskning och hjälper till att trimma kvalitetssystem, processer och tekniska filer innan ett anmält organ anlitas. Att undvika en frågerunda från ett anmält organ är en investering. De flesta svenska konsulter är väsentligt billigare än det anmälda organet och har ofta mycket erfarenhet från liknande uppdrag för andra kunder. Konsulten får dessutom ge rekommendation och föreslå lösningar vilket inte är tillåtet för det anmälda organet.

Kostnader

Kostnaden för granskningen av ett anmält organ beror på produkttyp och riskklass som avgör hur omfattande granskning som krävs. Även produktens komplexitet och företagets storlek påverkar slutnotan. Ju större organisation och komplexitet hos produktportföljen, desto högre bli kostnaderna. En grov uppskattning är att en tillverkare bör räkna med kostnader från cirka en halv miljon kronor och uppåt.

Utöver arvodet till det anmälda organet krävs ett stort internt arbete med att skapa och underhålla kvalitetsledningssystemet och den tekniska dokumentationen. Omfattningen av detta arbete underskattas av många tillverkare med stora förseningar och extrakostnader som följd.

Räkna med att kostnaden för det interna arbetet är betydligt högre än kostnaden för det anmälda organet. I kostnaden för det interna arbetet ligger en stor del på att definiera och optimera de egna processerna för att effektivt driva företaget.



⁷ <https://www.bsigroup.com/en-SE/medical-devices/>

Vanliga problem och misstag

Många bolag har haft problem med att nå upp till kraven i det tidigare regelverket. Införandet av MDR/IVDR innebär att kraven höjs till en ny högre nivå. Ansvarig tillverkare behöver därmed ta ett stort steg för att nå upp till de nya kraven. Detta blir extra tydligt för de tillverkare som nu behöver anlita ett anmält organ på grund av utökad produktportfölj eller uppklassade produkter.

Vanliga problem är att det saknas en grunddokumentation som beskriver produktens kravspecifikation. Processer når inte upp till kraven i regelverket. Riskanalysen håller inte tillräckligt hög nivå. Det kanske saknas testspecifikationer och testrapporter för verifiering, validering och klinisk utvärdering. Många, särskilt mindre företag, missar också att processbeskrivningar och delar av dokumentationen behöver finnas på plats redan innan produkten är utvecklad. Det är inget som går att fixa till på slutet. Istället måste arbetet med dokumentationen och uppdateringar pågå under hela utvecklingsarbetet.

Ett annat vanligt problem är att ledningen för mindre bolag inte kan tillräckligt mycket om de regulatoriska kraven och vad de kostar i tid och pengar att uppfylla. Det ställer till problem i dialogen med anmälda organ, men också i diskussionerna med styrelse och investerare. Säljstarten kan försenas med ett, kanske till och med två år, om ledningen missat att processen hos det anmälda organet tar tid. Det hjälper inte att tekniken är färdigutvecklad och den tekniska filen är på plats. Utan ”intyg om överensstämmelse” från det anmälda organet får produkten inte marknadsföras.

De flesta läser inte ens instruktionerna för vad de ska ha på plats innan de skickar in ansökan, så läs på innan ansökningen fylls i. Prata med andra företag eller konsulter som jobbat med anmälda organ och lär av deras erfarenheter. Det kan finnas skillnader mellan processerna och produkterna men i det stora hela så är det samma saker som ska göras, som

att se till att kvalitetssystemet är på plats och att det är genomgången och uppfyller kraven. Detta för att undvika att certifieringen misslyckas efter att företaget gått igenom hela processen hos det anmälda organet.

Ett misstag som kan uppstå är att kvalitetsledningssystemet inte är tillräckligt genomgången innan det anmälda organet gör steg två-granskningen. Det finns tillverkare som har råkat ut för att när den tekniska filen granskas så blir det bakslag pga att processerna med att ta fram dokumentationen inte uppfyller kraven. Då blir det att starta om processen, vilket såklart inte är så kul!

På denna sida finns vägledning om anmält organ:

Manufacturers (europa.eu)⁸

Om man inte kommer överens

Det är ganska vanligt att det uppstår en diskussion mellan den legala tillverkaren och det anmälda organet om produkten är medicinteknisk eller inte. I sådana fall kan det bli aktuellt att byta anmält organ, särskilt före avtalsskrivningen.

Vid tvister mellan tillverkaren och anmält organ har tillverkaren rätt att gå till sin myndighet, i Sverige Läke medelsverket, och begära att klargörande av tolkningen av regelverket. Om parterna till exempel inte är överens om klassen på produkten så finns det företag som lyckats gå till myndigheten och få ett förtydligande som ligger i linje med vad företaget önskar. Ofta svarar dock myndigheten att man har för lite kunskap och skickar tillbaka fråga till det anmälda organet.

⁸ https://single-market-economy.ec.europa.eu/single-market/ce-marking/manufacturers_en

Andra regelverk som kräver ett anmält organ

Maskindirektivet är ett exempel på ett annat regelverk som också kan vara applicerbart på medicintekniska produkter. I dessa fall utökas kraven med de delar av maskindirektivet som inte redan täcks av MDR/IVDR. Det kan alltså finnas en del överlappningsfrågor mellan direktiv som behöver tas hänsyn till. Ett exempel är medicintekniska produkter med rörliga delar som kan omfattas av maskindirektivet och därmed behöva bli granskad även mot detta direktiv. Då gäller att MDR räknas som överordnat och det ackrediterade anmällda organet granskar även de delar som krävs i maskindirektivet. Det valda anmällda organet för MDR behöver därmed vara ackrediterat även för det andra regelverken som är applicerbara.

Ackrediterade anmällda organ hittas på **EUROPA** – European Commission – Growth – Regulatory policy - SMCS.⁹

Fyll i den "Legislation", det vill säga lagstiftning som gäller och sök för att få en lista på de anmällda organ som är ackrediterade för den lagstiftningen.

⁹ <https://webgate.ec.europa.eu/single-market-compliance-space/#/notified-bodies/free-search>

6. Utveckling

Författare: Christina Hugosson EFFIC, Micael Johansson PREVAS, Karl-Yngve Keck Getinge, Björn-Erik Erlandsson KTH, Benny Martinsson Kitron, Lisa Hamnede NEP - Nordic Engineering Partner, Fredrik Öhberg Umeå Universitet & Region Västerbotten

Innovationen börjar ta form och det står klart vad den nya medicintekniska produkten ska användas till. Nu börjar arbetet med att utveckla konceptet till en färdig produkt. Utvecklingen av medicintekniska produkter skiljer sig från utvecklingen av många andra produkter genom de höga krav som ställs på säkerhet, prestanda och kvalitet. En ny produkt måste också uppfylla strikta regelverk och standarder som fastställts av EU och tillsynsmyndigheter som FDA (Food and Drug Administration) i USA.

De höga kraven gör att utvecklingsprocessen ofta blir lång och komplex. Arbetet måste dokumenteras noggrant. Produkten behöver testas och produkterna måste utformas med fokus på säkerhet för patienter och användare för att minimera riskerna vid användandet. Riskhanteringen är central för att identifiera eventuella faror som kan vara förknippade med produkten.

Innan den kan släppas på marknaden måste produkten även genomgå en klinisk utvärdering. Det innebär ofta en eller flera kliniska prövningar för att bevisa att produkten är säker och effektiv. Den kliniska utvärderingen och de kliniska prövningarna är avgörande för att få regulatoriskt godkännande.

Något som blivit allt viktigare på senare år är att även ha ett livscykelperspektiv kopplat till produkten som innebär att den behöver utformas och testas för att vara hållbar över en längre tid. Hänsyn behöver tas till användarvänlighet, eventuella framtida uppgraderingar, underhåll eller reparationer. Även när produkten är klar för försäljning på marknaden måste företaget fortsätta att övervaka dess prestanda och hantera eventuella biverkningar eller tekniska problem.

Medicintekniska produkter fordrar ofta innovativa teknologier för att lösa komplexa

medicinska problem. Produkterna är ofta tekniskt avancerade med elektronik, mekanik och mjukvara. Utvecklarna måste ha därför många gånger ha en djup kunskap inom både medicin och teknik.

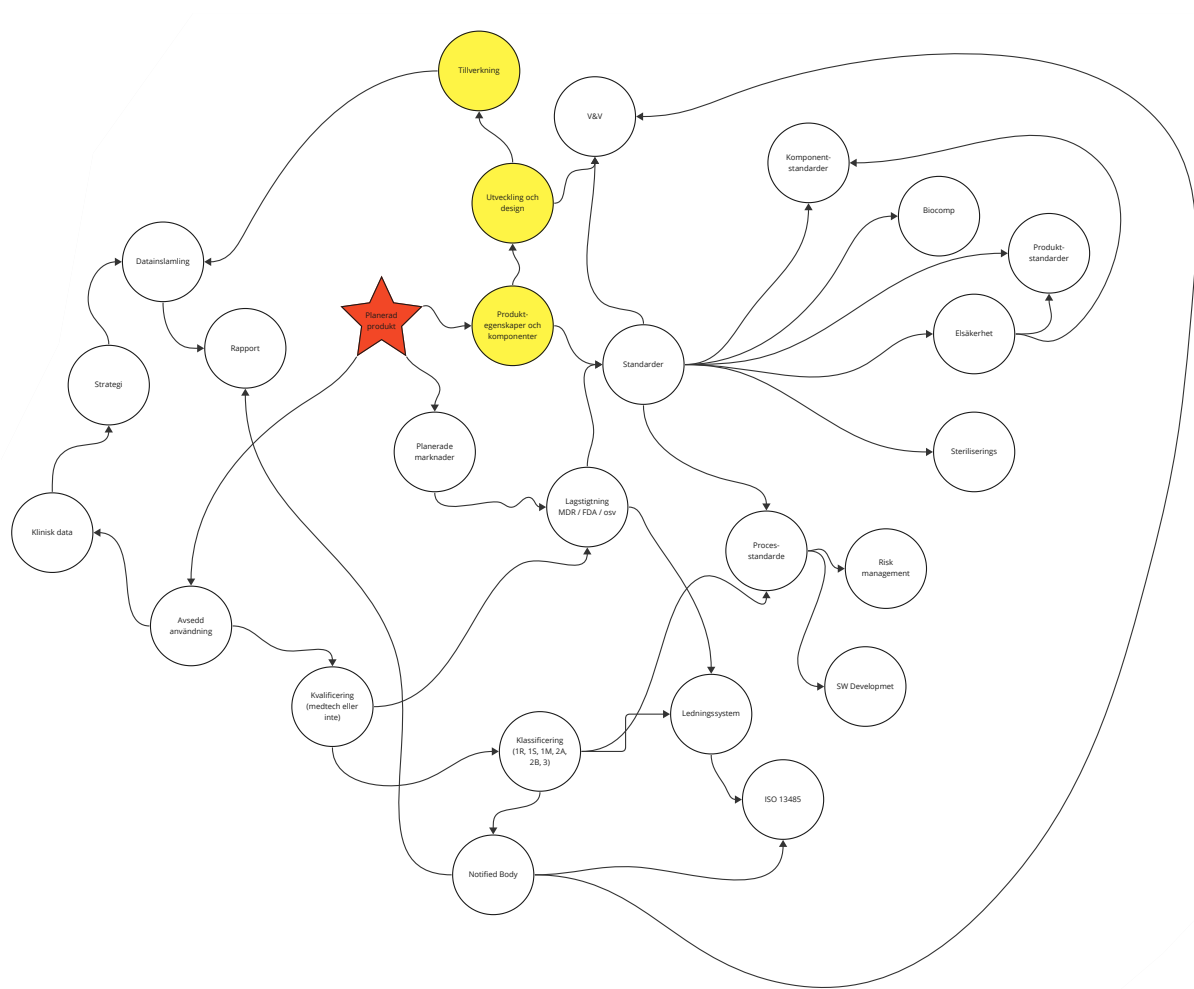
För att nå hela vägen fram till en framgångsrik produkt krävs ett dedikerat team och samarbete mellan ingenjörer, läkare, sköterskor, biomedicinska forskare och specialister på teknik, regelverk, tillverkning, marknad och klinisk praxis. Till detta ska läggas en noggrann planering och en väl underbyggd utvecklingsprocess. Det här kapitlet går igenom viktiga saker att tänka på under utvecklingen.

Glöm inte att innovationen och patientnyttan står i centrum. Se regelverket som en ledstång till en säker produkt, från idé till att produkten avvecklas från marknaden.

Vägen från idé till produkt

Idén till den nya produkten kan ha olika ursprung. Den kan ha vuxit fram ur ett forskningsprojekt, uppstått i ett behov inom vården, från patienter, eller komma från utvecklingsavdelningen på ett företag. Oavsett hur idén kom till är många av stegen i processen för produktutveckling desamma. Alla medicintekniska produkter med en avsedd medicinsk användning måste uppfylla regelverken. Det gäller även produkter som tagits fram på sjukhus eller klinik, så kallade egentillverkade produkter.

Däremot är kraven olika omfattande beroende på produktens komplexitet och risk-klassificering. Det ställs till exempel högre krav på en produkt som ska vara steril jämfört med om den inte behöver steriliseras. Höga krav ställs även på implantat som ska opereras in i kroppen. Faktorer som vilka material som ingår i pro-



Att ta fram en medicinteknisk produkt är ett 1000-bitars pussel som är unikt för varje produkt. Många tänker bara på de tekniska bitarna kring produkten, utveckling och tillverkning men det finns väldigt mycket mer som ska in

Pusslet inkluderar både produkt och processkrav och de korspolinerar varandra

Första biten (centrumbiten) är den planerade produkten, dess avsedda användning och de marknader man vill släppa den på

Alla bitar leder vidare till nya bitar och många kopplar i varandra på sätt man inte visste från början

DET ÄR MÅNGA PUSSELBITAR SOM BEHÖVER KOMMA PÅ PLATS FÖR ATT SÄTTA EN MEDICINTEKNISK PRODUKT PÅ MARKNADEN.

dukten, om någon typ av strålning krävs eller om den är kopplad till en strömkälla är också avgörande för hur arbetskrävande process som väntar under utvecklingen. För en innovatör eller ett nystartat företag kan det vara svårt att få överblick över alla krav och standarder och veta var man ska börja. Som en hjälp följer här en sammanfattning av de aktiviteter som kan ingå i utvecklingen av medicintekniska produkter:

- Utveckla ett produktkoncept med centrala funktioner samt bevisa konceptet.
- Beskriv och dokumentera utvecklingsprocessen som ska användas.
- Planerera utvecklingen och dokumentera planen för utvecklingsprojektet i en så kallad "Design & Development plan".
- Definiera och dokumentera de krav som produkten ska uppfylla.
- Identifiera och minimera risker med produkten.
- Se till att produkten är lätt att använda samtidigt som risken för felanvändning minimeras (usability).
- Ta fram designspecifikationer, ritningar och prototyper.
- Beskriv val av material med beaktande av biokompatibilitet.
- Verifiera och validera produkten.
- Gör en klinisk utvärdering, inklusive planering av en klinisk prövning om det behövs.
- Tillse att det finns godkännande från Etikprövningsmyndigheten och anmälan till Läkemedelsverket om kliniska prövningar ska göras på människa.
- Granska konstruktionen och den tekniska dokumentationen.
- Säkerställ spårbarhet.
- Kontrollera och dokumentera ändringar som görs under utvecklingens gång.
- Versionshantering.

- Ta fram teknisk dokumentation.
- Utvärdera och kontrollera underleverantörer.
- Frisläppning av produkten och den tekniska filen.
- Tillverka prototyper, en första serie och förbered för serietillverkning.
- Genomför kliniska prövningar.

Ett sätt att ta sig an arbetet för att ta produkten från konceptnivå till färdig CE-märkt produkt är att börja lista avsedd användning, krav och risker på hög nivå i dokument som blir starten på kravspecifikation och riskanalys. Beskriv de krav som gör att produkten uppfyller den avsedda användningen för produkten. Lista de allvarligaste riskerna.

Det är också smart att bekanta sig med MDR/IVDR artikel 10, bilaga I och bilaga II för att få en inblick av vad som krävs. I kapitel sju i ISO 13485 kan man läsa om kvalitetsarbetet för utveckling.

Ett viktigt krav för att få sälja produkten inom EU är att ha ett kvalitetsledningssystem.

Om man inte har kunskapen själv med de delar av kvalitetsledningssystemet som är absolut nödvändiga i ett tidigt skede så bör man ta in extern hjälp, exempelvis från ett konsultbolag. Det inkluderar att ta fram processer för utveckling och riskanalys. Läs mer om kvalitetsledningssystem i kapitel 4.

Nästa steg blir att fundera på vilka kliniska data som kommer att krävas. För att avgöra om det behövs en analys där de kliniska fördelarna med produkten vägs mot riskerna. Denna nytta-risk-analys ("risk-benefit") bör göras på ett tidigt stadium eftersom den kan påverka vilka kliniska data som behöver samlas in. En genomtänkt redogörelse av kliniska fördelar kontra risker kommer så småningom även att efterfrågas av det anmälda organet eller FDA om produkten ska marknadsföras i USA.

När detta är gjort så behövs en "Design & Development plan", det vill säga en plan för hur utvecklingsarbetet ska gå till.

Parallellt pågår produktutvecklingen och framställande av prototyper. Fokusera på det som har innovationshöjd men också på sådant som kan bli svårt att lösa rent tekniskt. Glöm inte att undersöka vad som kan vara patenterbart.

För specifikt IVD-produkter är det viktigt att analysera vilka ämnen som kan störa mätningen eller diagnosen. Fundera också på vilken noggrannhet som kommer att krävas för att produkten ska vara säljbar. Vilka hälsoekonomiska data i form av exempelvis besparingar för sjukvården kommer att krävas för att bevisa fördelarna med produkten? Denna information kan vara avgörande för hur Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) ska bedöma om produkten kan vara bidragsberättigad för patienten.

När detta är klart är det dags att börja dokumentera de tekniska lösningarna genom en systemarkitektur som visar produktens ingående delar. Det kan vara kretskort, datorskärmar och mekaniska delar som chassi eller handhållna instrument. Det kan också vara mjukvara. I arkitekturbeskrivningen beskrivs lösningarna och hur de kopplas till produktens krav. Arbetet fortsätter sedan med designdokumentation, specifikationer och ritningar för att uppfylla krav och riskreducerande åtgärder.

Användbarhet kommer in genom att ha dokumenterade diskussioner och senare tester med klinisk personal och användare. All dessa steg itereras och byggs på med krav från standarder, tester som ska göras hos testhus och dialoger med experter. Detta fortsätter tills man har den dokumentation som krävs för att tillverka produkten.

Vanliga standarder under utvecklingsarbetet

- Kvalitetsledningssystem, SS-EN ISO 13485.
- Användarkrav, SS-EN 62366 / IEC 62366.
- Mjukvarukrav, SS-EN 62304 / IEC 62304.
- Riskkrav och riskmitigeringar, SS-EN ISO 14971, med den tekniska rapporten IEC TR 80002-1 för tips & råd om implementation av 14971 samt SS-EN IEC 80001-1 som handlar om hur risk i IT-system där medicintekniska produkter ingår.
- SS-EN 60601 / IEC 60601-standard-serien. För produkter som innehåller elektronik.
- Hälsomjukvara SS-EN 82304-1 / IEC 82304-1. För mjukvara som körs på en standard-plattform, exempelvis en dator eller en mobil.
- Appar och mjukvara på standardhårdvara ISO/TS 82304-2.
- Märkning och information till användare SS-EN ISO 20417.
- Förpackningar för produkter som ska steriliseras, SS-EN ISO 11607-1 och SS-EN ISO 11607-2.
- SS-EN ISO/IEC 27001 Informationssäkerhet
 - Cybersäkerhet och integritetsskydd
 - Ledningssystem för informationssäkerhet
 - Krav
- ISO 18128 Riskanalys för processer och system som hanterar verksamhetsinformation.

Vad betyder prefixen?

IEC är en global organisation som utvecklar och publicerar internationella standarder för elektroteknik och elektronik. Om en IEC-standard antas av nationella eller regionala myndigheter får den ett tillägg i benämningen.

- **Tillägget SS** står för "Svensk Standard", som betyder att standarden är utvecklad eller antagen av Swedish Standards Institute (SIS).
- **Tillägget EN** står för "Europeisk Norm", som betyder att standarden har anpassats på europeisk nivå av CENLEC eller CEN och är erkända i EU:s medlemsländer.

Prototyper och koncept

Teori är bra men praktisk erfarenhet är nyckeln till framgång. Men hur kan man få praktisk erfarenhet av en produkt som ännu inte finns? Lösningen är snabba och enkla prototyper och mycket tidiga koncept- och "pre-compliance"-tester. Fördelen med det här arbetssättet är att mindre bra idéer kan bordläggas på ett tidigt stadium.

Börja med att använda enkla material. Bygg en mockup av kartong och skär ut handhållna enheter av trä. Testa om konceptet fungerar genom att be om synpunkter från någon utomstående. Kanske är handtaget som passar perfekt i en persons hand alldeles för litet för en annan användare. Eller så missförstås användargränssnittet, trots att det konstruerats för att vara självförklarande.

Gör sedan lite mer genomarbetade prototyper och testa på personer som representerar de tänkta användarna. Försök alltid att få mycket feedback för att tillverka prototypen till en så låg

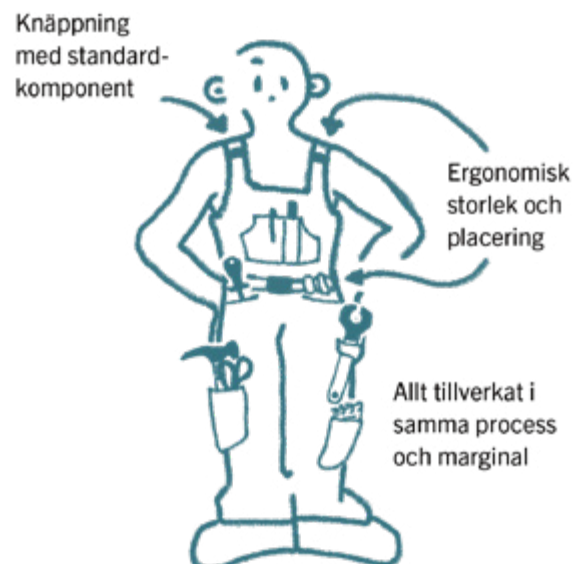
kostnad som möjligt. Namnge eller numrera prototyperna, så att det blir lätt att hänvisa till dem senare. Spara eller dokumentera prototyperna tillsammans med dokumentation som bör innehålla datum, vilken prototyp, vem feedbacken kom från och vad feedbacken bestod av.

Innan stora kostnader börjar läggas på utvecklingsprojektet rekommenderas starkt att få en uppfattning om användbarheten. Risken är annars stor att mycket får göras om. Det är bättre att veta redan från början att produkten kräver både "hängslen och livrem". Om detta upptäcks för sent kan det resultera i en produkt som är svår att tillverka, har dålig användbarhet och blir onödigt dyr.

En oerfaren konstruktör tvingas sy på hållor på platser där de egentligen inte passar och måste stressköpa ett par hängslen (som är svåra för att hitta för att det inte är moderna längre) medan en erfaren konstruktör satsar på ett par snickarbyxor direkt.



Addera hängslen och livrem till existerande design



Designa för hängslen och livrem från början

Krav på utvecklingsprocessen

Att planera och kontrollera utvecklingen av medicintekniska produkter är ett krav enligt IVDR/MDR och ISO 13485. Det innebär att det behöver finnas en dokumenterad process som beskriver hur tillverkaren går till väga när produkten utvecklas.

I beskrivningen av utvecklingsprocessen ska det ingå vilka faser som produktutvecklingen kommer att gå igenom: förslagsvis initial konceptfas, produktdesign, prototypfas, enhetstestning, designverifiering och validering och tillverkning. Den ska också beskriva vad som görs i varje fas, vilka som har ansvar och befogenheter för vad och vilka kompetenser som krävs. Det ska också framgå vad som krävs för att gå från en fas till nästa samt vilka granskningar och godkännanden som behövs för att flytta till nästa fas.

De aktiviteter som ingår och det som ska levereras under respektive fas listas. En leverabel kan vara kravspecifikationer, studieprotokoll, prototyper, tekniska lösningar, patent, marknadsmaterial, ansökningar till anmälda organ eller kontrakt. Vidare beskrivs hur och av vem som leverabler granskas och godkänns. En beskrivning av hur spårbarhet ska visas från början till slutet av utvecklingen ingår också.

För att effektivisera arbetet med att ta fram en utvecklingsprocess och för att få tips om var nivån på kraven från MDR/IVDR och ISO 13485 egentligen ligger rekommenderas att ta hjälp av en erfaren konsult. Andra råd är att söka information på nätet eller gå en kurs. Företag som erbjuder kurser är bland annat: QAdvis, MedicalDeviceHQ, PREVAS, PlantVision och Preventia. Bra information på nätet finns hos Greelight Guru, Medical Device HQ, Key2Compliance, m.fl.

Medtech Innovation Guide, MIG, är ett webbaserat verktyg för medicinteknisk produktutveckling. Verktyget hanterar regulatoriska och affärsmässiga utmaningar.

www.medtechinnovationguide.se

Förutom att det är ett krav så finns många fördelar med att arbeta systematiskt med produktutveckling:

- Genom att ha en definierad utvecklingsprocess där alla aktiviteter samt input och output (leverabler) finns beskrivna så minskar risken att man glömmer eller missar viktiga delar.
- Genom att beskriva processen och definiera vilken indata som krävs till nästa aktivitet så görs saker i rätt ordning och utvecklingen blir mer effektiv.
- Det blir lättare att planera resurser och kompetenser för projektet. Det underlättar också finansiering.
- Kommunikationen förenklas när alla i projektet har samma bild av vad som ska göras.
- Risken minskar att något dokument missas genom att det tydligt framgår i processbeskrivningen vilka som ska tas fram till den tekniska filen.
- Det går snabbare att ta produkten till marknaden genom att tydliga steg beskriver kraven för lansering på respektive marknad och vägen från kundernas önskemål till produktens färdigställande.

Det låter kanske som ganska enkla och självklara saker, men en del innovatörer och startupföretag arbetar utan en modell och på ett ostrukturerat sätt. Det ökar risken för att produkter behöver modifieras och designas om och att det tar längre tid och blir dyrare att ta dem till marknaden.

Val av utvecklingsmodell

Det finns många olika utvecklingsmodeller men inga krav på att en specifik modell ska väljas före en annan.

Två modeller som är vanligt förekommande är "vattenfall" och agil utveckling. I ett vattenfallsprojekt är grundtanken att den färdiga lösningen eller produkten är klar i slutet av projektet. Det uppnås genom en noggrann kravspecifikation tidigt i projektet som består av

Product development- and project model					
Fas 1	Fas 2	Fas 3	Fas 4	Fas 5	Fas 6
Förstudie/Idéfas	Konceptfas	Verifiering	Validering	Design överföring	Överför dokument och underlag till produktion
Post-market-plan	Eftermarknads-uppföljningsplan				Eftermarknads-övervakning
User needs	Design input	Design process	Design output	Production documents	Market surveillance

distinkta faser. Dokumentationen upprättas alltså före själva utvecklingen.

I ett agilt projekt skapas normalt en lösning eller produkt som kan användas så tidigt som möjligt. Sedan förfinas lösningen eller produkten stegvis genom inkrementella förbättringar. Arbetet handlar ofta om att "laborera sig fram" och "itera tillbaka" för att göra ändringar. Dokumentationen skapas sedan i efterhand.

Agil utveckling är vanlig för medicintekniska produkter och system, men modellen behöver anpassas för att följa regelverket som ställer krav på att det finns dokumentation före en implementering av till exempel en teknisk lösning.

I praktiken kan de flesta processer och projekt inom medicinteknik placeras någonstans mitt emellan vattenfall och agilt. Vattenfallsprocesser kan innehålla iterativa delar i olika utsträckning och agila processer.

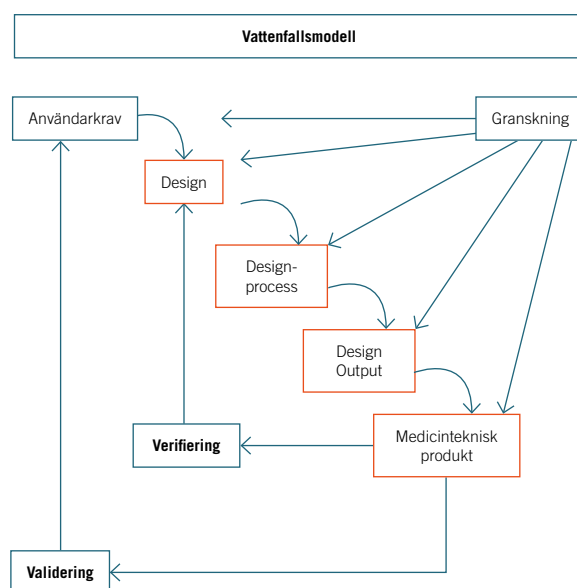
Ovan visas några olika modellbeskrivningar för att illustrera hur indelningen mellan olika faser ser ut och vad som levereras i respektive fas. Mellan faserna brukar tillverkare definiera så kallade "toll-gates" där leveranser granskas och ett beslut fattas att fortsätta till nästa fas.

Forskare vid Stanford University (Journal of medical devices JUNE 2009, Vol. 3 / 021004-1) har intervjuat 80 experter inom produktutvecklingsområdet och sammanfattat det i en utvecklingsmodell. Modellen är utförlig och genomarbetad och väl värd att kika på.

Design- och utvecklingsplan

När utvecklingsprocessen är bestämd och dokumenterad kommer nästa steg: att ta fram och dokumentera en design- och utvecklings-

plan ("Design and development plan") för den nya produkten. Design- och utvecklingsplanen beskriver konkret hur alla de olika momenten i utvecklingsprocessen ska gå till. I planen ska det finnas en beskrivning över vilka leveranser som kommer att göras, hur spårbarheten kommer att göras, hur konfiguration och ändringshantering görs under utvecklingen, om speciella problemlösningsprocesser används, hur verifiering och validering görs, hur riskhantering görs, hur utvecklingen dokumenteras samt vilka verktyg som kommer att användas. Det bör också anges och motiveras när oberoende granskare och testare behövs och när det inte behövs. Beskrivningarna ska även innehålla bedömningar av relevanta kunskaper, kompetensnivåer, ansvar och befogenheter för de personer som ingår i utvecklingen av produkten.





Planen ska också innehålla beskrivningar av vilka verifieringar som behövs, på olika nivåer, för att till exempel visa att produkten uppfyller kraven. Till alla krav och riskreducerande åtgärder ska det kopplas minst ett beskrivet testfall. Detta för att möta kravet på spårbarhet mellan testfall och ett krav eller en riskreducerande åtgärd. Om ett krav är att mätområdet ska vara 20-45 grader Celsius med en mätnoggrannhet på +/-0,1 grader Celsius så krävs minst ett testfall för att bevisa att kravet är uppfyllt. Om det är lämpligt kan flera krav testas tillsammans. I det här fallet kan mätområdet och noggrannheten testas i ett och samma test, eller så specificeras två olika tester för att verifiera att kraven uppfyllts korrekt.

Tvärfunktionell utveckling

Inom medicinteknik är det en stor fördel att jobba tvärfunktionellt, och ha med alla nödvändiga kompetenser i utvecklingsteamet från början. Genom att ingenjörer och utvecklare samarbetar med experter på regelverk, sjukvård, tillverkning och marknadsföring går utvecklingen snabbare och mängden arbete som måste göras om minskar. Det tvärfunktionella teamet identifierar tillsammans risker med produkten och kommer fram till hur de kan minskas eller elimineras helt. Lösningarna verifieras och de valideras för att se till att de fungerar i praktiken för användarna.

På sidan 128 i kapitlet om tillverkning finns en mycket användbar mall för att strukturera

Theranos – ett avskräckande exempel

Entreprenören Elisabeth Holmes drog in massor med pengar till sitt bolag Theranos med löftet om att upptäcka sjukdomar ur ett blodprov. Produkten lanserades, trots att de grundläggande tekniska problemen inte var lösta. Under stor uppståndelse gick företaget i graven och Elisabeth Holmes dömdes till fängelse.

För att komma snabbt till marknaden är det vanligt – och ibland rekommenderat – att bedriva utvecklingsaktiviteter parallellt istället för seriellt med en aktivitet i taget. Seriell utveckling innebär att det tar längre tid innan produkten kommer ut på marknaden, men kan minska risken att resurser slösas på något som inte fungerar eller inte blir säljbart.

En viktig lärdom av Theranos är att utveckla nyckeltekniken och se till att den verkligen fungerar innan företaget går vidare i utvecklingsprocessen. Kolla med ingenjörerna. Finns det osäkerheter kring tekniska lösningar så ta det på allvar och se till att lösa problemen.

Det finns gott om exempel på innovationer som stupar på tekniska problem. Att få små

mängder vätska att flyta fram i ett system är till exempel ofta förknippat med stora svårigheter på grund av kapillärkrafter och friktion. Andra exempel är produkter som kommer i kontakt med blod och där företag missar att ta hänsyn till blodets fysikaliska egenskaper både i kroppen och utanför kroppen.



och analysera alla nödvändiga parametrar så att produkten kan tillverkas på ett kostnadseffektivt sätt. Det rekommenderas att använda denna mall redan under utvecklingsfasen för att undvika att viktiga frågor glöms bort.

Det är också viktigt med tidig input från användare på de sjukhus, kliniker och andra platser inom vård- och omsorg där produkten är tänkt att användas. Det finns en rad frågor som är viktiga att besvara:

Hur ser undersöknings- eller behandlingsprocessen ut där den nya produkten ska användas? Ofta finns skrivna instruktioner som beskriver proceduren. Vilka är flaskhalsarna i den nuvarande processen? Om den nya produkten innebär en ny mätning eller behandling, hur påverkar det vårdprocessen? Finns det något användarna skulle protestera mot?

Det är vanligt att en produkt inte slår försäljningsmässigt för att det blir en för stor förändring av vårdens arbetssätt.

Det gäller ju också att den nya produkten går att tillverka. Diskutera därför produktens design tidigt med produktionsenheten. Det kan vara den egna, om produkten tillverkas inom företaget, eller en eventuell kontraktstillverkare.

Kompetensen hos tillverkningsenheten brukar vara extra värdefull inom följande områden:

- **Materialval.** Vilka material fungerar i serietillverkning? Vilka har tillräcklig hållfasthet för produktens hela livslängd?
- **Komponentval.** Är komponenterna tillgängliga? Finns det risk att de utgår ("Last Time Buy, LTB"). Det är vanligt att LTB redan flaggats när produkten frisläpps till marknaden.
- **Kostnad.** Ett exempel är att inte alltid välja de billigaste alternativen, eftersom det kan medföra problem som ökar kostnaderna vid tillverkningen.
- **Prototyper och tillverkningsvolym.** Hur förändras volymerna under produktens livscykel? Hur ser en smart upprampning av tillverkningen ut? Vilka batchstorlekar rekommenderas?



- **Spårbarhet.** Vad behöver ha spårbarhet i tillverkningen för att säkerställa hög kvalitet och snabba åtgärder om det skulle behövas?
- **Montering.** Hur görs monteringen effektivt och med hög kvalitet? Vad finns det för smarta konstruktionstips som underlättar och gör tillverkningen snabbare och billigare?
- **Förpackning.** Vad krävs av förpackningen? Vilka lärdomar kan utvecklarna ha nytta av?
- **Transport.** Vilka krav behöver uppfyllas för att produkten ska kunna transporteras på ett säkert sätt?
- **Validering av tillverkningsprocesser.** Vad brukar gå fel i tillverkningen?
- **Industrialisering.** Är produkten lämplig att serietillverka. Är det lämpligt att använda automatiserade processer för robusthet och repeterbarhet, eller bör produkten monteras manuellt?
- **Utbildning av tillverkningspersonal.** Vad behövs för att produkten ska kunna tillverkas med hög kvalitet?
- **Dokumentation.** Vilka förändringar i produktionsprocessen behöver dokumenteras och hur görs det effektivt?

Dokumentation

Regelverken MDR och IVDR ställer krav på att tillverkare upprättar en teknisk dokumentation för medicintekniska produkter. Hur omfattande dokumentation som krävs beror på produktens riskklass och komplexitet.

För att få en uppfattning om vad som krävs av den tekniska dokumentationen rekommenderas att läsa bilaga II och III i MDR/IVDR. Enligt regelverket ska dokumentationen: "presenteras på ett tydligt, organiserat, sökvänligt och övertydligt sätt." Den ska innehålla bevis för att produkten uppfyller villkoren för säkerhet och prestanda. Även riskhanteringsprocessen ingår. Regelverket talar om vad den tekniska dokumentationen ska innehålla men hur det görs rent praktiskt är upp till den enskilda tillverkaren.

Ett vanligt problem är att dokumentationen inte prioriteras i tillräcklig grad. En rekommendation är att göra en analys av hur dokumentationen kan minimeras och effektiviseras utan att göra avkall på kravuppfyllnad. Försök hitta enkla sätt att dokumentera i början. Vid ett möte där projektteamet listat krav på en whiteboard kan man exempelvis fotografera tavlan och spara fotot med en tydlig beskrivning så att det går att hitta vid senare tillfällen. Skriv vilka som är med på mötet samt datumet det hålls på tavlan. Skapa ett pdf-dokument som sedan kan godkännas genom signering av behörig person.

Mjukvaruverktyg

Det är klokt att koppla mjukvaruverktyg som används under utvecklingen, till kvalitetsledningssystemet. Det kan vara verktyg som Excel, Jira eller databaser. Det är dock viktigt att känna till att mjukvaruverktyg som används i kvalitetsledningssystemet behöver valideras om de ska användas för dokumentation. En guide för detta finns i ISO/TR 80002_2. I ISO 13485 finns krav på dokumentation i kapitel 4. Bland annat står det att dokument ska: "förbli identifierbara och möjliga att återställa". Ändringar av redovisande dokument (records) ska kunna identifieras och måste sparas i minst 10 år (MDR/IVDR

Artikel 10 punkt 8) efter att produkten tagits från marknaden.

Se mer i MDR/IVDR Artikel 10 och Bilaga II för krav på lagringstid och i ISO/TR 80002_2 för mer information om hur mjukvara kan användas och valideras för att användas i kvalitetsledningssystem.

TIPS: En validering av ett mjukvaruverktyg enligt ISO/TR 80002_2 kan vara liten eller mycket omfattande beroende bland annat på risk. Standarden kräver att det ska framgå när en ändring görs, av vem och varför. När en ändring gjorts ska den synas och får inte manipuleras under den tidsperiod som krävs. Det behövs validering för att bevisa att kraven uppfylls.

En genväg för att slippa denna omfattande validering är att lagra signerade dokument i pdf-format. Det kan vara en bra lösning för att spara exempelvis protokoll från granskningar och ändringsordermöten.

Spårbarhet och uppföljning

För spårbarheten är det viktigt att koppla krav och lösningar till det medicinska syftet som fastslagits och till användarkrav (vad användarna behöver och vill ha). Flödet ser ofta ut som följer: Testrapporter (inklusive verifiering och validering) -> Testspecifikationer -> Designspecifikationer -> Arkitekturbeskrivning -> Kravspecifikationer (inklusive riskreducerande åtgärder och användarkrav) -> Medicinskt syfte.

Det är också smart att underlätta för eftermarknadsuppföljningen så tidigt som möjligt i ett projekt. Till exempel genom att redan i utvecklingsfasen analysera och dokumentera hur produkten ska följas upp ute hos kund genom datainsamling, frågeformulär och intervjuer. Det insamlade datamaterialet kan vara teknisk och klinisk prestanda som visar att produkten har avsedd effekt på patienten. Det finns omfattande krav på eftermarknadsuppföljning i gällande regelverk. Detta ställs som krav i IVDR/MDR i Kapitel VII, Bilaga III och Bilaga XIV del B. Mer om detta i kapitel 17.

Exempel på dokumentation

Ett vanligt sätt att organisera den tekniska dokumentationen är att upprätta ett huvuddokument som sammanfattar all information. Till huvuddokumentet kopplas sedan alla andra dokument, till exempel om avsedd användning, krav, riskhantering och så vidare.

Dokumentstrukturen ska vara uppbyggd så att det finns spårbarhet mellan riskreducerande åtgärder och krav till bevisen i testrapporterna. Det innebär att det behövs spårbarhetslänkar från ett krav till testrapportens bevis på att kravet uppfyllts. Oftast pekar man från ett visst test i testrapporten tillbaka till kravet. Varje test har ett eget identitetsnummer.

En annan möjlighet är att ha en fristående spårbarhetsmatris där alla spårningar görs. Använder man en databas i sitt dokumentationsarbete underlättas spårbarheten. Kom ihåg att frysa versionerna vid lämpliga tidpunkter, exempelvis genom att skapa ett PDF-dokument som granskas, godkänns och sparas.

Dokumentationen växer lätt till att omfatta tusentals sidor. Därför gäller det att ha en tydlig struktur för att kunna hitta bland alla dokument. Det är också viktigt att hålla reda på vilken som är den senaste versionen. Ett förslag är att använda grupperingar i namnet till exempel enligt modellen "1010_SRS_0001_01_Systemkravspecifikation" där de första fyra siffrorna står för produkt eller avdelning. SRS står för att det är en kravspecifikation, 0001 är dokumentnumret och 01 är versionsnumret. Därefter följer ett fritt valt dokumentnamn. Akronymen som SRS, för kravspecifikationer, AVT för avtal listas i kvalitetsledningssystemet i en mall som enkelt går att fylla på.

Vad gäller all dokumentation är det viktigt att en uppgift eller en specifikation bara ska finnas på ett ställe. Länka till information från alla andra dokument, annars kommer det garanterat finnas motstridiga uppgifter på olika ställen.

Tänk också på hur dokument lagras. Är innovationen skyddad om dokumenten lagras på en publik molntjänst? Hur säkerställs att dokumentationen är läsbar 10–15 år efter att produkten avregistrerats?

Skilj på krav och tekniska lösningar

De tekniska lösningarna ska hållas avskilda från kraven i dokumentationen. Det är ett vanligt misstag att tekniklösningar läggs in direkt i kravspecifikationen. Kanske anges att en viss display är ett krav. Då bör frågan ställas: Är det verkligen ett krav, eller är displayen en lösning på ett annat ej definierat krav som ska listas i stället?

I ett annat fall kanske det står i kravspecifikationen att produkten ska bestå av ett instrument med ett engångstillbehör. Är engångstillbehöret verkligen ett krav eller är det en lösning på ett renhetskrav?

Lösningarna ska beskrivas i en hierarkiskt uppbyggd dokumentation av produktens arkitektur och design. Den översta delen i hierarkin består av en beskrivning av systemarkitekturen. Där delas produkten upp i delkomponenter som chassi, mekanikkomponenter, hårdvarumoduler och mjukvarudelar som även beskrivs i text. Gränssnitten mellan delkomponenterna och externt mot andra sjukhusinstrument/produkter kan också ingå i systemarkitekturbeskrivningen eller i egna gränssnittsspecifikationer ("interface specifications"). De externa gränssnitten kan bestå av elektriska kontakter som ska kopplas till sjukhusets elnät eller kablage som ska kopplas till en sensor eller dator. I de interna gränssnitten mellan delkomponenterna beskrivs hur mjukvaran kommunicerar med hårdvaran eller hur elektroniken fästs i de mekaniska delarna.

Under systemarkitekturen i hierarkin kommer designspecifikationerna. Där beskrivs de enskilda delkomponenterna, till exempel funktionen hos olika kretskort, mjukvaror eller mekaniska komponenter. Under utvecklingsarbetet blir delkomponentdesignen mer och mer detaljerad för att

slutligen utmyнна i ritningar och tillverkningsunderlag för elektronik och mekaniska delar.

För beskrivningen av mjukvara brukar det finnas inbyggda funktioner i utvecklingsverktyget som hjälper till med enhetsbeskrivningar och tydliggör uppbyggnaden. Viss mjukvaruarkitekturbeskrivning krävs ofta av IEC 62304 och är bra att ha för att lätt kunna hitta in i koden även efter 5-10 år.

Ändringshantering under utveckling

Under utvecklingens gång ändras ofta tidigare fattade beslut. Nya prototyper utvecklas. Kravspecifikationer ändras vilket innebär att ritningar och andra beskrivningar måste göras om.

Hur ändringarna ska hanteras ska finnas med i beskrivningen av utvecklingsprocessen. För att förenkla ändringshanteringen används ofta en enklare ändringsprocedur under utvecklingsfasen som sedan blir mer strikt när designen är "frys".

Den enklare processen under utvecklingsfasen kan till exempel gå till så här: På veckomöten eller vid designgranskningar går det tvärfunktionella utvecklingsteamet igenom nya ändringar. Det kan gälla krav på produkten eller tekniska lösningar. De ändringar som ska göras listas i ett protokoll tillsammans med orsaken till ändringen. Protokollet sparas tillsammans med deltagare på mötet och datum. Protokollet granskas och godkänns. Därefter uppdateras kravspecifikationer, designdokument och ritningar med hänvisning till protokollet och mötet. Dokumenten med ändringarna granskas och godkänns.

Ändringshantering beskrivs i mer detalj i kapitel 16.

Krav

Inom medicintekniska utvecklingsprojekt måste krav formuleras redan från början som indata till designen. En viktig uppgift för det tvärfunktionella utvecklingsteamet är därför att formulera kraven på den nya produkten. Skriv in kraven. Om acceptanskriterierna inte är bestämda än, kan de läggas till i en senare version av kravspecifikationen.

Det ska finnas dokumentation över ändringar som när, varför och av vem krav ändras. Detta måste hanteras i en genomtänkt och effektiv process så att den administrativa delen av produktens väg till patient och användare blir så effektiv som möjligt.

Kraven utvecklas sedan under hela produktens livscykel.

Förutom att regelverket kräver kravspecifikationer finns flera fördelar med att formulera produktkrav:

- Det blir lättare att kommunicera och komma överens om vilken produkt som ska utvecklas och för vilket syfte.
- Det blir enklare att prioritera kraven.
- Designarbetet förenklas eftersom kraven är en viktig information.
- Det blir lättare att skriva testfall för att verifiera att produkten fungerar som avsetts och validera att produkten uppfyller det avsedda syftet.

Säkerställ att kraven speglar vad marknaden och kunden verkligen vill ha samt att kraven beskriver vad produkten ska uppfylla, inte hur lösningen ska se ut.

Krav bör vara entydiga, unika och testbara. Ofta pratar man om SMARTA krav, det vill säga Specifika, Mätbara, Accepterbara, Realistiska och Tidsbestämda. Varje krav bör ges ett ID och enbart uttrycka ett krav. Allt arbete med att definiera krav behöver dokumenteras på ett strukturerat och spårbart sätt.

Källan till ett krav är bra om den anges så att det är möjligt att fastslå i efterhand, kanske efter fem till tio år, varför kravet finns med. Exempel på källor är en referens till en standard eller ett kundönskemål.

Att prioritera kraven innebär att bestämma vad produkten måste uppnå och vad som tillkommer som extra bonus. Kraven kan finnas i flera versioner och utvecklas över tid under utvecklingsfasen genom diskussioner med kunder och användare. Glöm inte bort att dokumentera förändringar, samt granska och godkänna dem.

För en IVD-produkt kan det finnas minimikrav på precision, men kunderna kanske önskar en högre precision. För att tillmötesgå kundernas önskemål kan kravet på precision höjas. När man inför frisläppning går igenom den tekniska filen och beslutar om release så behöver dock inte kravet på den högre "extra" precisionen vara uppfyllt. Det bestämmer tillverkaren själv.

Kom ihåg att ta med krav för att uppnå den kliniska nyttan och från olika standarder. Det kan låta självklart men glöms ofta bort.

Konsekvensen kan bli dyrbar. I ett verkligt fall kontaktade ett startup-företag ett testhus för att göra tester som bevis på att den harmoniserade standarden IEC 60601 var uppfyllt. I ett av testerna skulle vatten hållas över instrumentet för att simulera att någon på kliniken spiller blod eller annan vätska på instrumentet. Detta hade utvecklarna missat och instrumentet klarade inte testet. Följden blev att instrumentet behövde konstrueras om. Eftersom det var ett specialgjort chassi med inbyggd datorskärm blev det en mycket lång försening som gjorde att lanseringen fick skjutas upp.

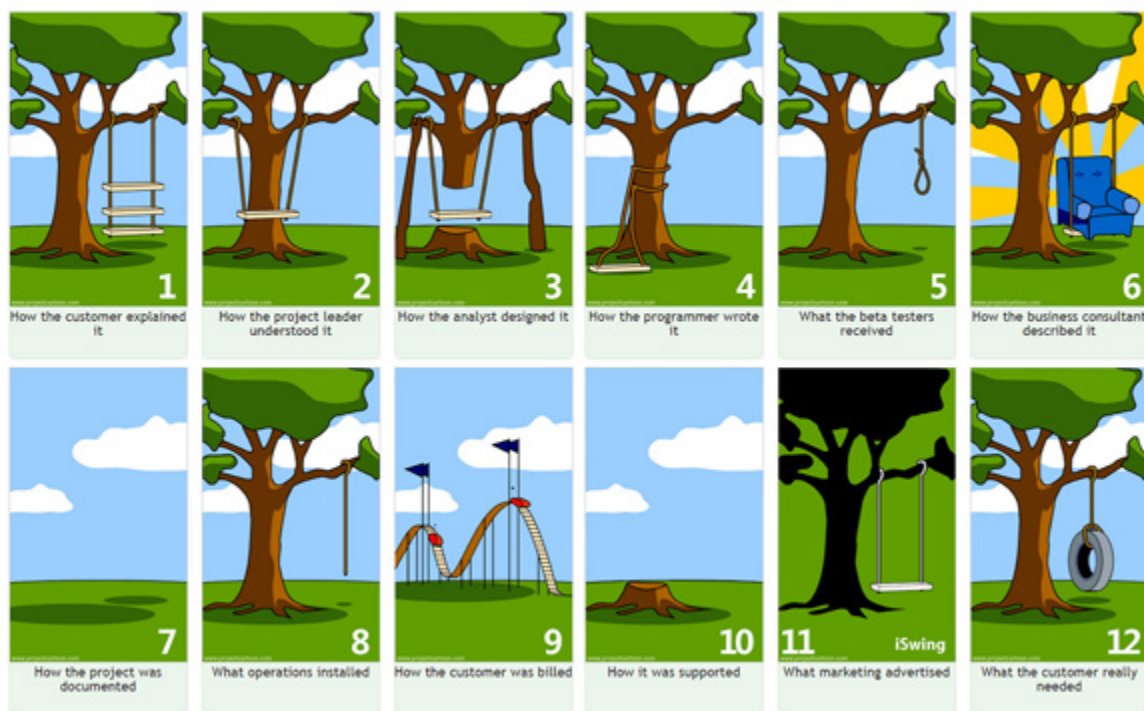


Illustration: projectcartoon.com, CC BY 3.0

Kravformulering

Arbetet med att formulera en kravspecifikation kan skötas på olika sätt. Det kan ske genom brainstorming, kravanalys, gruppmöten eller genom att krav inhämtas från kunder, säljare, användare eller klinisk personal. Oavsett metod finns några moment som bör ingå.

- Beskriv kraven för problemet som produkten ska lösa och koppla till det medicinska syftet.
- Beskriv användarkrav för säker och smidig användning.
- Ha med krav som tillför patientnytta. Det kan låta självklart med glöms ibland bort.
- Ha med krav som stärker hållbarhet (sustainability).
- Om produkten innehåller mjukvara ska mjukvarukraven markeras och listas för att uppfylla IEC 62304. Markera och ta med krav som är mjukvarukrav.
- Ta med krav som gör produkten möjlig att tillverka, sälja, använda och underhålla.
- Inkludera också krav som rör marknad, logistik, transport, förpackningar, reprocessing och sterilisering/renhet.

- Formulera krav som är specifika, mätbara, realistiska och tidsatta. Kraven ska kunna accepteras av kunder, säljare och ledning.
- Ange acceptanskriterier som är otvetydiga och som senare kan användas vid testning. Om ett krav anges till fem meters längd, vilka acceptanskriterier ska användas? Ska ett resultat från ett test godkännas om längden är 4,99 m?

Med flera olika standarder som alla ställer krav på kravspecifikationer blir det snabbt en stor samling dokument som blir svår att hantera. Det behöver till exempel finnas en kravspecifikation för användbarhet enligt IEC 62366, en för mjukvaror enligt IEC 62304 och en för riskreducerande åtgärder enligt ISO 14971. Ett sätt att minska mängden dokument är att markera olika kravtyper i olika kolumner i ett och samma kravdokument eller i en kravdatabas. Kravtyperna kan till exempel vara mjukvarukrav, användarkrav eller riskreducerande åtgärder.

Ett tips är att även ta med kommentarer där källan till kravet anges: "Dr X önskar den här funktionen för att kunna utföra kirurgin effektivare", eller "sjukhuset Y fick ett fellarm och önskar denna funktion för säkrare övervakning av patienten". Sådana kommentarer är guld värda när teamet bytts ut och det gått 5-10 år sen beslutet togs.

Krav ID #	Beskrivning av krav	Mjukvarukrav	Hårdvarukrav	Usability Krav	Acceptanskriterier	Kommentar om kravkälla etc.
1	Text på skärm ska vara synlig från 2 meters håll av en person utan synfel	X		X		Feedback från kund vid besök på klinik i Norrköping.
2	Patientisolering		X			Från 60601-1

EXEMPEL PÅ HUR KRAV FÖR MJUKVARA, HÅRDVARA OCH ANVÄNDBARHET KAN MARKERAS I ETT OCH SAMMA DOKUMENT. LÄNGST TILL HÖGER FINNS PLATS FÖR KOMMENTARER.

Detta bör kravspecifikationen minst innehålla

- Allmänna och väsentliga krav.
- Krav enligt avsedd användning.
- Användarkrav.
- Krav på användargränssnitt.
- Systemkrav.
- Programvarukrav från tredje part.
- Krav på IT-infrastruktur.
- Krav på varningsmeddelanden.
- Säkerhet, patientdata och krypteringskrav.
- Riskkrav.
- Produktsäkerhetskrav.
- Tillämpliga standarder och myndighetskrav.
- Hårdvarukrav.
- Livscykel och livslängd för den medicinska produkten.
- Precisionskrav.
- Krav på hårdvarugränssnitt, specifika krav för produkten som är avgörande för kompatibiliteten med andra enheter och/eller system.
- Konfigurations- och installationskrav.
- Krav på felsökning och loggning.
- Underhåll- och servicekrav.
- Krav på märkning, förpackning, manualer och varningstext.
- Transport-, hanterings- och lagringskrav.
- Affärskrav.
- Krav gällande försäljning, språk och lokala juridiska krav.
- Marknadsföringskrav.
- Kända problem.
- Krav på tillverkning.
- Krav på produkten vid tillverkning, transport och lagring, till exempel renhet och temperatur.
- Noggrannhetskrav vid mätning.

Risikanalys

Risker för patienter och användare behöver analyseras tidigt under produktutvecklingen och riskanalys måste göras under hela livscykeln för medicintekniska produkter. De lösningar och åtgärder som tas fram för att reducera risken behandlas på samma sätt som krav. Det betyder att den riskreducerande åtgärden behöver verifieras, valideras och dokumenteras tillsammans med testfall med acceptanskriterier.

Ett sätt att tidigt identifiera de viktigaste riskerna är att besvara frågorna:

- Hur skulle en patient eller användare kunna skadas eller till och med dö i samband med användning av produkten?
- Hur lång är den kedjan av händelser och fel som behöver ske för att en patient eller användare ska skadas?

Risikanalys med beskrivningar av hur den bör göras under utvecklingsprocessen tas upp i kapitel 7.

Tänk *värsta fallet* när det gäller risker så att inget missas. Den kliniska personalen som

arbetar med produkten har fokus på patienten och har ofta ingen teknisk bakgrund. Ibland uppstår problem som kan framstå som omöjliga eller ologiska och som kanske beror på att en dement patient blev skrämmd av tekniken.

Det är utvecklarens och tillverkarens ansvar att förstå miljön och användningen. Ta hjälp av klinisk expertis och vårdpersonal, gärna sådan som ska använda produkten, för att göra den så användbar som möjligt. Ha den kliniska nyttan i fokus även om det är lockande att utveckla häftiga tekniska funktioner.

Användbarhet (usability)

Inom medicinteknik innebär användbarhet mer än att produkten ska vara enkel att använda. Centralt är att den även är säker. Risken med användning av produkten ska konstrueras bort i så stor utsträckning som möjligt och verifiering eller validering ska bevisa att risken minimerats. I begreppet ingår också att kompetensen hos användaren ska definieras. Även faktorer som miljö, lufttemperatur, lufttryck, utformning av operationsrum och intensivvårdsavdelningar (inklusive ljud och larm som används) är viktiga för produktens säkerhet och prestanda.

Fem exempel på när det gått fel

- *Baxter och dialysfilter*

53 personer dog på grund av att en reningsvätska inte sköljts bort tillräckligt noga från slangar som användes vid dialys.¹

- *Strålkanon gav för mycket strålning*

Åtminstone sex personer skadades eller dog av hundratals gånger för kraftig dos vid strålbehandling mellan 1985 och 1987. Orsaken berodde på mjukvarufel och dessa olyckor är en stor orsak till det regelverk som gäller för medicinteknisk mjukvara.²

- *Dialysolyckan i Linköping*

Dialyskoncentratet tog slut vid dialys av 15 patienter. Detta innebar att patienternas blod leddes genom vatten istället för en isoosmolär lösning. Tre personers dog och tolv andra svävade i livsfara.³

- *Bröstimplantat*

Det franska företaget Poly Implant Prothèse sålde mellan 2001 och 2010 hundratusentals bröstimplantat med billigare industrisilikon istället för medicinskt klassad silikon. Detta ledde till flera dödsfall och cancerfall.⁴

- *Björk-Shiley klaffar*

Ett flertal patienter dog på grund av en felkonstruerad hjärtaflaff. Felet började göra sig gällande under 1979 och klaffens FDA-godkännande drogs tillbaka 1986. Efter en juridisk process fick patienter och anhöriga kompensation genom en överenskommelse med tillverkaren Pfizer 1992.⁵

1 https://en.wikipedia.org/wiki/Baxter_Althane_disaster

2 <https://en.wikipedia.org/wiki/Therac-25>

3 https://sv.wikipedia.org/wiki/Dialysolyckan_i_Link%C3%B6ping

4 https://en.wikipedia.org/wiki/Poly_Implant_Proth%C3%A8se

5 https://en.wikipedia.org/wiki/Bj%C3%B6rk%E2%80%93Shiley_valve

Tänk på att de blivande användarna är de verkliga experterna så ta med användargrupper och deras behov i arbetet med att skapa en användbar produkt. Kom också ihåg att det som är logiskt för en ingenjör inte självklart är det för andra yrkeskategorier, och vice versa. Involvera användare tidigt i utvecklingen. Låt dem testa produkten och dokumentera resultat och synpunkter. Var lyhörd för "konstiga" användningsfall. Ett exempel från verkligheten är där kroppsvätska som skulle analyseras i ett IVD-instrument skrapades upp från golvet för att sen analyseras. Ingenjörerna hade knappast tänkt sig detta fall och såklart inte gjort prestandatester med eventuella mätstörande interfererande ämnen som kan finnas på golvet i en operationssal. Åtgärden blev utveckling av ett extra provtagningskit, utbildning av användarna och tydligare instruktioner för provtagningen.

Tillverkaren behöver bevisa att produkten kan användas på ett säkert sätt och att nyttan är större än risken. Det kan vara en tuff utmaning, speciellt i USA. Ett exempel från verkligheten beskriver det. För att få lansera sin produkt på den amerikanska marknaden krävdes att ett företag först visade att majoriteten i arbetslagen på kliniken hade tillräcklig kunskap för en säker användning. Utbildningen och efterföljande tester av personalen tog mycket lång tid och blev väldigt dyrt för företaget.

Den harmoniserade standarden IEC 62366-1 Medical devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices ställer krav på hur arbetet med användbarhet ska utföras.

Verifiering och validering

För att få sälja en medicinteknisk produkt krävs att den är verifierad och validerad. Det innebär att den medicinska utrustningen kontrolleras och testas för att säkerställa att den är säker, effektiv och uppfyller den avsedda användningen.

Begreppen verifiering och validering kan verka synonyma, men för medicintekniska produkter finns distinkta och viktiga skillnader. Verifiering bekräftar att de tekniska kraven är

uppfyllda. Validering bekräftar att produkten fungerar som den ska i riktig eller simulerad miljö och användning.

En kirurgisk häftapparat kan användas för att illustrera skillnaden. Verifiering innebär granskning av designdokumentation och att häftklamrar provskjuts i en simulerad vävnad. Genom detta kontrolleras att häftapparaten fungerar på det sätt som den är specificerad och konstruerad, exempelvis att kraften uppfyller kravspecifikationen. Vid valideringen testas häftapparaten exempelvis på djurvävnad i en miljö som simulerar en operationssal. Den ska passa bekvämt i handen och avfyra häftklamrar på ett tillförlitligt och kliniskt korrekt sätt men också uppfylla syftet att häfta ihop hud om det var den avsedda användningen.

För EU-marknaden finns kraven i MDR/IVDR, men myndigheter i andra länder utanför EU, till exempel amerikanska FDA, ställer också dessa krav.

Verifiering

Verifiering är en aktivitet som pågår under hela utvecklingsfasen. Syftet är att kontrollera att produkten uppfyller kravspecifikationen. Det innebär att utvecklingsteamet kontinuerligt granskar konstruktionen och den tillhörande dokumentationen. Ett viktigt inslag i verifieringen är olika typer av tester, både av delkomponenter och själva produkten. Verifieringen kan också göras genom analyser eller inspektioner. För varje krav eller riskreducerande åtgärd anges hur verifieringen ska ske.

En typ av test är så kallade regressionstester. Det är återkommande tester som görs efter varje ändring för att säkerställa att ändringen inte påverkat produktens egenskaper eller medfört några nya fel. Detta är extra viktigt för mjukvara. Vid varje ny release av mjukvaran körs regressionstesterna för att bevisa att alla delar fungerar som de ska och inget fel introducerats av förändringen eller tillägget.

I verifieringen ingår också att kontrollera tillverkningsprocesser och arbetsinstruktioner för att se till att den produkt som tillverkas överensstämmer med det som specificerats under

utvecklingen. Observera att verifieringen inte tar hänsyn till om specifikationen är korrekt. En produkt kan alltså vara verifierad, men om specifikationen är felaktig kan den ändå vara oanvändbar kliniskt.

För IVD-produkter finns särskilda standarder med krav på utvärdering av analytisk prestanda i verifieringsfasen. Produkten måste bland annat kunna detektera ett ämne, ett så kallat analyt, även om provet innehåller andra störande ämnen. Ett test för halsfluss måste till exempel kunna detektera analyten streptokocker i ett prov som även innehåller saliv.

Validering

Inom medicinteknik är validering viktig för att bekräfta att produkten är säker, effektiv och lämplig för den avsedda användningen. Under valideringen testas om delsystemen och själva produkten fungerar korrekt i klinisk miljö och uppfyller användarkraven. Tester görs av användbarhet liksom att användarmanualen är tydlig och begriplig.

Funktionstester bekräftar att den medicintekniska enheten fungerar som avsett. Prestandatester visar om produkten tål miljön där den är avsedd att användas och fungerar som förväntat under normala driftförhållanden. I testerna ingår belastning, biokompatibilitet, interoperabilitet med andra system.

Prestandatester är otroligt viktiga och ställer krav på noggranna bevis i form av dokumenterade tester för att styrka prestanda, till exempel att mätvärdet 10 alltid är 10 oavsett om det finns interfererande och störande ämnen eller inte.

I valideringen ingår även kliniska tester och kliniska prövningar.

För IVD-produkter testas att resultatet av ett test ger ett resultat som korrelerar med ett visst fysiologiskt eller patologiskt tillstånd. Det kan exempelvis vara den kliniska förmågan att detektera covid.

Utförande och dokumentation

I verifiering och validering av en medicinsk utrustning ingår tre viktiga moment:

1. En process för verifiering och validering skapas och förs in i kvalitetsledningssystemet. Processen, som i sin tur ofta ingår i utvecklingsprocessen, beskriver hur verifiering och validering ska gå till samt vem som har befogenhet att skapa, granska och godkänna de testrapporter samt de verifierings- och valideringsspecifikationer som ska tas fram. I processen beskrivs även vad som ska ingå i den verifierings- och valideringsplan som ska tas fram för den aktuella produkten samt leveranser från utvecklingen.
2. Nästa steg är att dokumentera verifierings- och valideringsplanen för den aktuella produkten. Denna beskrivning läggs lämpligen in i design- och utvecklingsplanen eller görs som ett fristående dokument. Här anges namnen på de som ska skapa, genomföra, och granska testspecifikationer och rapporter. Även dessa personers kompetenser anges, eller så hänvisas till den del i kvalitetsledningssystemet där detta beskrivs. I planen beskrivs även krav på testprocessen inklusive turordning och planering för testningen.
3. I ett tredje steg ska alla tester specificeras i en eller flera verifierings- och valideringsspecifikationer. Där ska varje test beskrivs med förutsättningar, testsekvens samt acceptansintervall eller acceptanskriterium. Slutligen körs testerna och dokumenteras i en testrapport. Planen, testspecifikationen och rapporterna ingår i den tekniska filen i den del som kallas designhistorik ("Design History file", DHF) eller design and development file (ISO 13485).

Validerings- och verifieringsaktiviteter behöver genomföras systematiskt och med statistiska metoder och allt måste också dokumenteras. Dokumentation ska finnas tillgänglig för granskning under inspektioner av anmälda organ och myndigheter. Resultaten lagras i en designhistorik.

Vanliga misstag

- Den person som ansvarar för att dokumentera ett test missar att inkludera version på delkomponenter som används vid testet.
- Att inte rapportera vem som gjorde testerna och när eller vilken version av produkten som testades.
- Det specificerade testet eller testerna för en riskreducerande åtgärd testas endast åtgärden utan att se till att testa att syftet med den riskreducerande åtgärden verifieras eller valideras. Här behöver den som skriver testet god analytisk förmåga och tänka brett. Ett exempel med den kirurgiska häftklammern skulle kunna vara att en riskreducering för att inte skada omgivande vävnad bestämts till en tryckbegränsning. När testet skrivs så testas det bara av tryckbegränsningen och dess acceptansvärden och den som skriver testet missar att validera att åtgärden faktiskt minskar risken för skada.

Testhus

Tillverkare behöver ibland uppfylla specifika standarder som kan vara svåra eller omfattande att certifiera själv. Då kan tredjeparts certifiering vara aktuell. Det kan gälla tester av aktiva produkter, tester för biokompatibilitet, ålderstester av material eller sterila produkter. För att få hjälp med denna typ av tester kan tillverkaren vända sig till en tredje part i form av en extern testorganisation, ett så kallat "testhus".

Ett testhus "godkänner" inte en produkt utan intygar att produkten testats enligt en specificerad standard. Läs mer om att anlita testhus i kapitel 12.

Programvara

Om en produkt innehåller programvara eller utgörs av en fristående programvara ska ut-

vecklingen utföras i enlighet med standarden IEC 62304 eller motsvarande likvärdig process. Utveckling av programvara för medicintekniska produkter skiljer sig på många sätt från annan programvaruutveckling. Läs mer om utveckling av medicinteknisk programvara i kapitel 9 och 10.

Utlagd utveckling

Om utveckling läggs ut på ett externt företag är det viktigt att beskriva de processer som används för allt från utveckling till biokompatibilitet. Om inte dessa finns tydligt beskrivna, ska de specificeras i avtalet med underleverantören. Det är också viktigt att tydliggöra ansvarsfördelningen. Vem tar ansvar för att produkten produceras? Vem äger konstruktion och testutrustning? Hur säkerställs ansvaret för produkten efter att den försvunnit från marknaden? Vad händer om den kontrakterade utvecklaren går i konkurs eller blir uppköpt? Se till att det då finns möjlighet att ta över ägandeskapet till underlag och dokumentation.

Även hantering av kommande kundklagomål liksom beredskap för att ersätta expertis som slutar eller börjar en ny tjänst är exempel på frågor som behöver redas ut.

Andra frågor som behöver regleras i avtal är bland annat hur dokumentation ska sparas och hanteras, ansvar och process för ändringshantering, kundklagomål, support när komponenter behöver bytas ut, versionshantering av produkten och av dokument. Enligt regelverket ska dokumentation sparas i minst 10 år efter att produkten tagits bort från marknaden. Om det gäller implantat så kvarstår kravet i minst 15 år.

I avtalet bör också ingå support för inspektioner av myndigheter och anmälda organ.

Märkning och förpackningar

Förpackningen är en del av produkten. Den ska fungera som skydd, vara hållbar och designas för att klara aktuella transporter. Det kan också finnas krav på att förpackningen klarar viss temperatur eller luftfuktighet. Produktens renhetskrav ställer också krav på förpackningen.

Här gäller det också att planera för att produkten kan packas upp i olika steg för att lagras på en vårdinrättning.

Genom att angripa förpackningsfrågorna tidigt minskas risken för stora förseningar på grund av att utvecklingen av förpackningar kommer i gång för sent. Redan i utvecklingsfasen gäller det att ta fram ritningar och tillverkningssunderlag och se till att förpackningen märks på rätt sätt. Märkningen kan vara i form av påsar med tryck, instansade märkplåtar eller varningar.

Det finns mycket specifika krav på märkning i olika länder. Australien, Saudiarabien och USA har till exempel specifika krav på både märkning och emballage. Det kan vara minst lika utmanande med märkningsspecifika landskrav som att välja kontraktstillverkare.

Glöm inte heller bort kraven på yttre emballage. Tänk på att produkten kan bli stående i 50 graders temperatur i en logistikpark i ett varmt land. Kondens kan också ställa till problem. Förpackning och emballage kräver egna underlag som lätt glöms bort vid överföringen av designunderlag till tillverkning (kallas designtransfer).

Ett vanligt misstag är att glömma bort förpackningen under diskussioner med kontraktstillverkare. Ta med den tidigt i dialogen. Ibland behöver ett avancerat underlag delas upp i flera underlag för att läggas ut på olika förpackningstillverkare. Det skapar merarbete och därmed högre kostnader om kontraktstillverkaren ska göra det, så ha en dialog med kontraktstillverkaren. Exempelvis så kan vissa delar vara av metall medan andra delar är i plast eller papper.

Det blir också allt mer fokus på hållbarhet för både produkter och förpackningar och det tillkommer nya krav. Ur ett hållbarhetsperspektiv går det ibland att återanvända emballage till retur eller för andra ändamål. Det är generellt dåligt med EU-standarder när det gäller förpackningar och vad de ska klara av under transport och lagring. Dessa kan dock vara användbara för att designa säkra och skyddande förpackningar: ASTM D4169, ISTA 3 och ISTA 2.

Vanliga misstag under utvecklingen

- Att dokumentera i efterhand och på slutet av utvecklingen är vanliga misstag som dödar entusiasm och energi hos de inblandade. Om dokumentation görs samtidigt med analysen av ett krav eller en designlösning blir värdet av den mycket större.
- Att förtränga eller missa svåra problem med hög innovationsgrad som sen sent i projektet visar sig inte gå att lösa. Många startup har gått i graven för att blod betar sig annorlunda utanför kroppen. Andra har fått stora problem när vätskelösningar inte kan spädas med rätt koncentration, inte blandas korrekt eller friktion skapas mot omgivande material.
- Att i avtal inte ha hanterat vad som händer om kontraktsutvecklaren inte vill fortsätta utvecklingen. I avtalet behöver man definiera hur och på vilka villkor som innovationer, prototyper, dokument och rättigheter ska överföras till tillverkaren.
- Att inte utveckla produkten tvärfunktionellt utan istället så jobbar ingenjörerna på och skapar en fantastisk teknisk produkt som blir svårsåld och svåränvänd för det var inte det som kliniken eller patienten ville ha.
- Många företag, även stora, gör misstaget att inte basera nya utvecklingsprojekts tid- och kostnadskalkyler på äldre uppföljda verkliga data. Ett exempel från verkligheten var när ett företag skulle utveckla en ny intensivvårdsprodukt och ansåg att det skulle ta två år. En tidigare liknande produkt hade tagit sex år att utveckla. Den nya produkten tog många fler år att utveckla och kostade tre till fyra gånger mer än planerat. Sammanställ gärna lärdomar efter projekten och använd dessa när nästa projekt ska budgeteras och planeras.

7. Riskhantering

Författare: Christina Hugosson EFFIC, Björn-Erik Erlandsson KTH, Micael Johansson PREVAS, Johanna Karling JKarling Consulting

Att bedöma och hantera risker är själva ryggraden i medicinteknisk utveckling. Alla risker behöver identifieras, analyseras, klassificeras, hanteras och dokumenteras. EU:s medicintekniska förordningar MDR och IVDR ställer krav på riskhantering. Den legala tillverkaren måste ha ett arbetssätt för riskhantering. Arbetssättet ska vara beskrivet i form av rutiner och instruktioner med ett tydligt utpekat ansvar. Risker som identifierats ska hanteras och för detta finns olika sätt. Antingen bygger man bort risker eller så varnar man för risken. Så långt det är möjligt ska tillverkaren minska riskerna och visa att nyttan med produkten är större än risken.

Det gäller alltså att ligga ett steg före och tänka på allt som kan hända på ett tidigt stadium. För en helt ny produkt bör en riskanalys påbörjas redan innan produkten börjar utvecklas. Tidiga frågor att fundera över är: Kommer nyttan vara större än risken? Finns det risker som kan stoppa produkten från att nå marknaden och patienterna? Vad skulle en patient kunna dö eller skadas av i samband med användningen av produkten?

Riskhantering är inte bara relaterad till användning, design och tillverkning av en medicinteknisk produkt. Riskhanteringsprocessen måste täcka alla livscyklifaser, från det första konceptet till avveckling eller skrotning. Det betyder att risker som uppstår från dålig design, fel i produktionsprocesser, vårdslös hantering under frakt, felanvändning, otillräcklig sterilisering, komponentfel och risker som uppstår vid avveckling behöver identifieras, analyseras och vid behov åtgärdas.

Ibland behöver tillverkaren tänka i flera led för att förstå vilka risker som kan kopplas till produkten. Ta till exempel en hälsoapp som ska påminna patienten om att ta sin medicin. Vad händer om mobilen laddar ur och det inte

kommer någon påminnelse? Hur farligt är det? Vilka blir konsekvenserna om appen ger felaktiga påminnelser som kommer för sällan, för ofta eller vid fel tidpunkt? Hur farligt är det för till exempel en dement patient? I vilken situation finns det risk att patienten avlider?

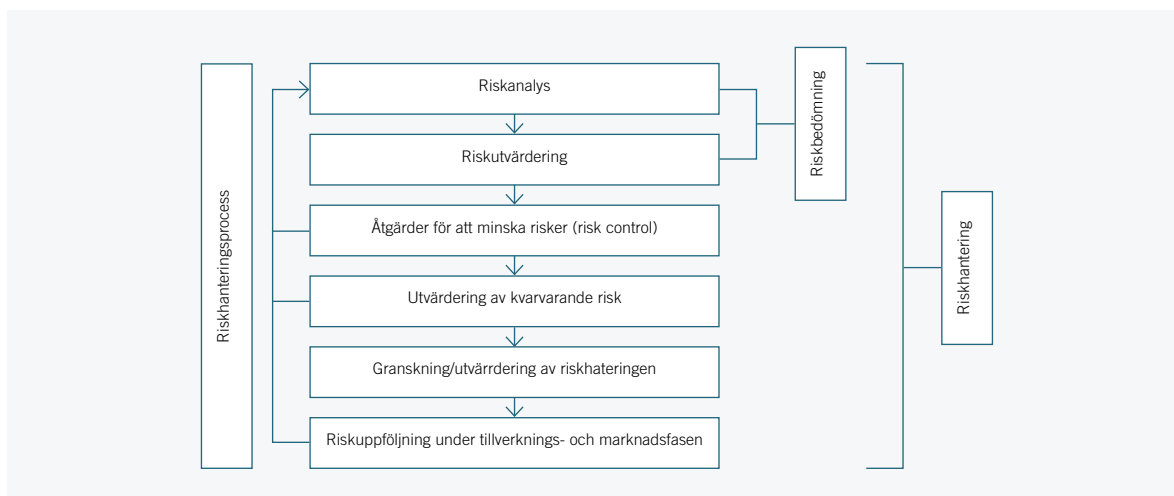
Ett annat exempel är ett nytt system för journaler. Om systemet lägger in patientbilder eller journalanteckning på fel patient, hur farligt är det? Var i kedjan kan detta förhindras?

ISO 14971

Det rekommenderade sättet att uppfylla regelverkets krav på riskhantering är att följa den harmoniserade standarden "Tillämpning av ett system för riskhantering av medicintekniska produkter", ISO 14971. Den beskriver hur riskarbetet ska bedrivas under hela produktens livscykel, från mycket tidig fas till att den tas från marknaden eller skrotas.

Standarden tar upp skador som kan uppstå på grund av produktfel eller vid förutsägbar felanvändning, men även risker vid normal användning. Genom att tidigt i produktutvecklingen arbeta enligt ISO 14971 uppmärksammas och åtgärdas risker som annars hade kunnat skapa problem.

I ISO 14971 finns krav på riskhanteringsprocessen inklusive planering, analys, riskreduktion, dokumentation, verifiering och validering av riskreducering, uppföljning och acceptans. Till standarden hör även en vägledning för tillämpningen som heter ISO 24971.



Riskhanteringsprocess

Arbetet inleds med en processbeskrivning av hur arbetet med riskhanteringen ska gå till, vilka kriterier som ska gälla för att risker ska accepteras, vem som är ansvarig och vilka kompetenser som krävs. Detta görs enligt en dokumenterad rutin som brukar kallas SOP (Standard Operation Procedure) och som ingår som en del i kvalitetsledningssystemet.

Nästa steg är att göra en övergripande riskhanteringsplan för produkten. ISO 14971 delar upp riskhanteringen i sex steg där alla risker analyseras och utvärderas var för sig. Dessa risker ska sedan reduceras så långt som möjligt utan att nytta-riskförhållandet påverkas negativt. Efter det görs en samlad riskbedömning av produkten och en utvärdering av riskhanteringsarbetet. Slutligen planeras hur risker ska följas upp och hanteras när produkten kommit ut på marknaden och finns hos användarna.

Riskhanteringsplan

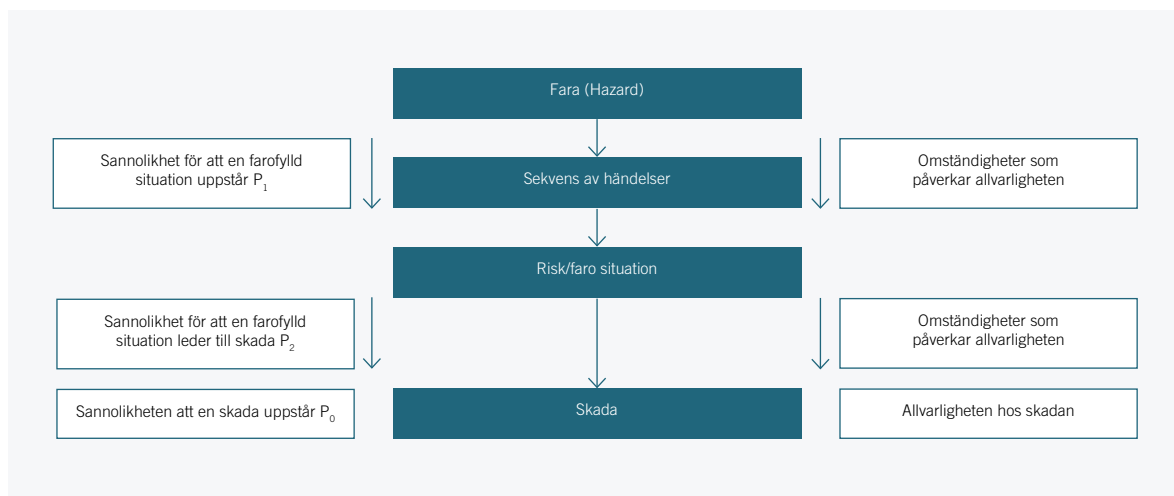
I riskhanteringsplanen identifieras bland annat alla aktiviteter för att hantera risker som går att förutse under produktens hela livscykel. Den kan ingå i design- och utvecklingsplanen eller vara ett fristående dokument. Riskhanteringsplanen beskriver hur riskanalysen för den aktuella pro-

dukten ska gå till, omfattningen, vilka som ska delta i arbetet, deltagarnas kompetensnivå och hur analysen ska dokumenteras.

Den ska även innehålla uppgifter om vem som har ansvar för vad i säkerhetsarbetet. De personer som deltar i riskhanteringsarbetet behöver ha säkerställda kvalifikationer som ska beskrivas och dokumenteras i riskhanteringsplanen.

Riskanalys och riskutvärdering

Under riskanalysen identifieras och dokumenteras alla faror (hazards) med produkten som potentiellt kan orsaka skador. Det sista är viktigt då ISO 14971 är fokuserad på skador som kan uppstå hos användare, patient och operatör. Även risker i miljön där produkten används ska inkluderas. Riskanalysen är inte något som görs en gång utan det ska vara ett levande arbete som uppdateras ofta, både under utvecklingsfasen men också när produkten finns på marknaden. Under försäljningsfasen matas fakta om händelser som inträffar under tillverkning och användning tillbaka in i riskanalysen för att uppdatera den. Det kan vara kundklagomål som kommer in eller incidenter som tillverkaren får reda på vid kontakt med användare eller patienter. En genomgång av sannolikhetsnivåer, allvarlighetsgrad och acceptansbedömningar ska göras.



RELATIONEN MELLAN FAROR (HAZARD), SEKVENSEN AV HÄNDELSER, FAROFYLLEDA SITUATIONER.

Alla aktiviteter och dokumentation samlas i en riskhanteringsfil, Risk Management File, RMF. Den inkluderar också en riskanalysmatris där alla faror listas. I nästa steg identifieras för varje fara de händelser och händelseförlopp som rimligen skulle kunna inträffa och resultera i farliga situationer och skador. I riskanalysmatrisen anges också vilken typ av skada som kan uppstå och sannolikheten för att den inträffar. Även allvarlighetsgraden uppskattas.

Sannolikheten består av två komponenter. Den första, P₁, indikerar hur sannolikt det är att den farliga situationen uppstår. Den andra, P₂, anger sannolikheten för att den riskfyllda situationen ska leda till skada. Sannolikheten för att skada ska uppstå blir då $P_0 = P_1 \times P_2$.

I exemplet på nästa sida visas en risk-situation som kan uppstå på grund av ett misstag under utveckling av anesthesiutrustning. I det här fallet är risken elektrisk chock. Den typen av risk kan identifieras redan på ett tidigt stadium i produktutvecklingen genom en "top-down" analys av produkten. Att på detta sätt tidigt hitta potentiella risker är en av de stora fördelarna med att arbeta enligt ISO 14971.

Senare under utvecklingen kan en bottom-up-analys visa vilken skada användaren eller patienten skulle drabbas av vid fel på vissa komponenter eller moduler. Observera att

FMEA, "Failure Mode and Effects Analysis", inte uppfyller standarden ISO 14971 och helst inte bör användas, i varje fall inte enbart. Många får problem då FMEA endast fokuserar på enkelfel och inte tar hänsyn till sekvenser och kombinerade felfall. Om FMEA ändå används som komplement till en annan metod krävs tillägg för fokus på skada och sekvenser eller kombination av felfall.

Det potentiellt farliga händelseförloppet i det här exemplet är att konstruktören missat att beräkna motståndet i jordledaren korrekt. Strömmen leds därför fel och patienten utsätts för elektricitet som kan vara dödlig.

När riskerna identifierats är nästa steg är att uppskatta hur stora dessa risker är. I ISO 14971-standardens definieras risk som kombinationen av sannolikheten för att en skada inträffar och hur allvarlig skadan är. Först uppskattas sannolikheten för att skadan ska inträffa utan att några säkerhetsåtgärder vidtas. I fallet ovan sätts sannolikheten till tre på en femgradig skala. Allvarlighetsgraden sätts till fem av fem eftersom händelsen skulle kunna leda till döden.

EXEMPEL PÅ HUR EN RISKANALYSMATRIS KAN SE UT.



Risk analysis före riskreducerande åtgärder							
Ref	Hazard/Fara	Rimligt förutsägbar sekvens av händelser eller kombination av händelser	Risk/Farosituation	Skada på patient eller användare	Allvarlighetsnivå	Risk för skada	Risk, Acceptabelt, Överväg accept, Oacceptabelt
1	Elektrisk chock	För många eluttag på respiratorn har gjort att motståndet i jordledaren kan bli för hög med följd att strömmen passerar patienten eller användaren	Användare eller patienten utsätts för hög ström	I värsta fall kan patienten dö	5	3	OACC

Risk analysis före riskreducerande åtgärder								Riskreducering		
Ref	Hazard/Fara	Rimligt förutsägbar sekvens av händelser eller kombination av händelser	Risk/Farosituation	Skada på patient eller användare	Allvarlighetsnivå	Risk för skada	Risk, Acceptabelt, Överväg accept, Oacceptabelt	Ref	Typ av reducerande åtgärd, säker design, skyddsåtgärder, varning, utbildning.	Riskreducerande åtgärd, Beskriv hur risken ska reduceras
1	Elektrisk chock	För många eluttag på respiratorn har gjort att motståndet i jordledaren kan bli för hög med följd att strömmen passerar patienten eller användaren	Användare eller patienten utsätts för hög ström	I värsta fall kan patienten dö	5	3	OACC	1	Design & verifiering	Reducering i motstånd i jordledare vid maximalbelastning. Verifiering vid maximalbelastning.



Riskreducering				
Ref	Typ av reducerande åtgärd, säker design, skyddsåtgärder, varning, utbildning.	Riskreducerande åtgärd, Beskriv hur risken ska reduceras	Verifiera implementationen	Verifierande åtgärd Beskriv hur effektiviteten på den riskreducerande åtgärden ska bevisas
1	Design & verifiering	Reducering i motstånd i jordledare vid maximalbelastning. Verifiering vid maximalbelastning.	Görs vid designverifieringen, se sidan 57.	Granska begränsningskalkyls och design. Verifiera med test för normalfall, max och min scenarion.

EXEMPEL PÅ HUR EN RISKANALYSMATRIS KAN SE UT.

EXEMPEL PÅ HUR EN RISKANALYSMATRIS KAN SE UT.



Risk analysis före riskreducerande åtgärder					
Ref	Process i kvalitetledningssystemet, standard eller liknande som stödjer riskreduceringen	Allvarlighetsnivå	Risk för skada	Risk, Acceptabelt, Överväg accept, Oacceptabelt	Acceptansutlåtande, bedömning av risk jämfört med nytta eller motsvarande
1	IEC 60601	5	1	ACC	Granskning av kalkyl och design samt verifiering genomförd och godkänd

Verifiering			Risk analysis före riskreducerande åtgärder					
Verifiera implementationen	Verifierande åtgärd	Beskriv hur effektiviteten på den riskreducerande åtgärden ska bevisas	Ref	Process i kvalitetledningssystemet, standard eller liknande som stödjer riskreduceringen	Allvarlighetsnivå	Risk för skada	Risk, Acceptabelt, Överväg accept, Oacceptabelt	Acceptansutlåtande, bedömning av risk jämfört med nytta eller motsvarande
Görs vid designverifieringen, s. 57.	Granska begränsningskalkyl och design. Verifiera med test för normalfall, max och min scenarion.		1	IEC 60601	5	1	ACC	Granskning av kalkyl och design samt verifiering genomförd och godkänd

För varje enskild risk gäller det sedan att avgöra om risken kan accepteras eller inte. Vilka risker som kan accepteras ska finnas definierade i riskhanteringsplanen. Enligt MDR och IVDR ska alla risker minskas "så långt det är möjligt".

Acceptabla risker [A] accepteras men bör alltid reduceras till en så låg nivå som är möjligt utan att nytta/riskförhållandet påverkas negativt.

Oacceptabla risker [O] är oacceptabla. Produkten kan inte släppas ut till kunder med någon kvarstående oacceptabel risk.

Konsekvens		Risken att skada inträffar	
Katastrof	5	Inträffar ofta	5
Kritisk	4	Sannolik	4
Allvarlig	3	Sporadisk	3
Liten	2	Sällan	2
Obetydlig	1	Osannolik	1

Risken att skada inträffar					
Konsekvens	Inträffar ofta	Sannolik	Sporadisk	Sällan	Osannolik
Katastrof	O	O	O	O	M
Kritisk	O	O	O	M	M
Allvarlig	O	O	M	A	A
Liten	M	M	A	A	A
Obetydlig	M	A	A	A	A

EXEMPEL PÅ BESLUTSMATRIS FÖR KLASSIFICERING AV FAROR.

I exemplet ovan klassas risken med det strömförande höljet som en sådan oacceptabel risk. I de fall där produkten har stora risker som inte går att reducera genom åtgärder så kan en analys och dokumentation av nyttan jämfört med risken göras och produkten ändå släppas ut på marknaden. Ett exempel är en hjärtstartare som ger en strömchock för att återstarta ett hjärta som stannat eller flimrar.

Man kan i sin processbeskrivning använda sig av en tredje klass, måttliga risker [M], och definiera dem som risker som kräver ytterligare dokumentation av risk/nytta förhållandet innan den släpps ut till användning.

Alla risker bör alltid reduceras till en så låg nivå som möjligt genom förebyggande design, och om det inte är möjligt, genom märkning, information i manualer eller utbildning.

För att riskanalysen ska bli effektiv bör den göras av personer med hög kompetens. Lägg tid på det som är relevant och som verkligen utgör risker. På så sätt blir riskanalysprocessen kvalitativ och inget som senare bara läggs åt sidan.

Under riskanalysarbetet är det viktigt att även ta hänsyn till kliniska aspekter som användbarhet, utbildningsnivån hos användare och processer på kliniken. Personer med klinisk expertis måste delta i arbetet. Ställ frågor till dem om patienternas tillstånd, behandlingsprocesser,

nuvarande behandlingsprocedur, vanliga misstag och fallgropar.

Det behövs bland annat kunskap och förståelse om att:

- Patientens och användarens förmåga att upptäcka säkerhetsrisker kan vara begränsad.
- Patienten inte självklart har normal förmåga att reagera.
- Patienten inte självklart har normalt skydd mot ström då huden inte är intakt.
- Patienten kan ha nedsatt motståndskraft genom nedsatta kroppsfunktioner.
- Patienten kan vara beroende av utrustningens funktion och tillförlitlighet för att få stöd med eller upprätthålla livsviktiga kroppsfunktioner.
- Flera utrustningar, speciellt strömförande, kan vara ansluten till patienten samtidigt. Kanske kommer högeffektutrustning att vara ansluten samtidigt som känslig lågsignaltutrustning kopplas in. Patienten kan vara ansluten till elektriska kretsar via huden eller via prober i kroppen.
- I operationssalar, men också annan miljö, kan det finnas vätska, fukt och explosionsrisk på grund av exempelvis narkosgaser och rengöringsmedel.
- Riskgrupper är personal med aktiva eller passiva implantat samt gravida.

Vården ställer höga krav på ny teknik

Ett skäl till att det ibland kan vara svårt att föra ut nya medicintekniska produkter på marknaden är att vården, med rätta, ställer mycket höga krav.

Det förväntas att ett nytt instrument som ska ställa diagnos på till exempel malignt melanom visar rätt i 100 procent av fallen. Det finns i princip inget utrymme för att instrumentet någon gång visar fel på samma sätt som en läkare kan göra enstaka misstag. I ett manuellt journal-system kan personalen placera journaler i fel fack, men det accepteras förmodligen inte i ett digitalt journalsystem.

Det räcker alltså inte att den nya produkten är bättre än den nuvarande proceduren. Vid riskanalysen måste den ansvariga tillverkaren ta hänsyn till detta och definiera acceptanskriterier utifrån de förväntningar som finns i vården. Hur mycket mer precis måste den nya produkten vara för att vården ska vilja köpa in den?

Kom också ihåg att vårdpersonal och många användare inte är ingenjörer och kan ha svårt att förstå hur tekniken fungerar och om den gör rätt eller inte. Fokus ligger på patienten och inte på tekniken som personalen måste kunna lita på. Hur vårdsituationen ser ut och varför den ser ut som den gör behöver finnas med i riskanalysen för att få en säljbar produkt med en tillräckligt stor klinisk fördel jämfört med riskerna.

Åtgärder för att minska risker (risk control)

Efter klassificering av riskerna att skada uppstår så kommer man till problemlösningsteget, det vill säga att minska oacceptabla risker till acceptabel nivå. Det sker genom olika åtgärder. Riskerna ska i första hand minskas genom att göra förändringar i produktens konstruktion. I andra hand kan produkten förses med någon typ av skydd. En sista åtgärd är att lägga till en märkning eller varningstext i produktmanualen. Om lösningen är en märkning, instruktion eller varning i manual så behövs förmodligen verifiering och uppföljning som visar att användaren verkligen läser och förstår dessa

så att riskreduceringen får effekt. Det kan alltså behövas användartester med personal som får ta del av instruktionen eller varningen och därefter ska agera på rätt sätt. Dessa verifieringar kan vara ganska omfattande och ta mycket tid.

När riskreduceringen analyserats och beskrivits görs en ny uppskattning av sannolikheten att skada inträffar och hur kritisk skadan är, nu med den riskreducerande åtgärden inkluderad. Förhoppningsvis är risken nu på acceptabel nivå.

De riskreducerande åtgärderna som analyserats fram ska sedan implementeras på det sätt som riskanalysteamet kommit fram till. Det kan vara en säkerhetskrets som ska utvecklas eller en ruta med varningstext som ska programmeras. Varje åtgärd kommer att behöva verifieras eller valideras att den är korrekt genomförd, men också att åtgärden fått den effekt som var avsedd. Här är det lätt att snabba på och endast kontrollera att funktionen fungerar men glömma bort att kontrollera att åtgärden fått avsedd effekt på just minimeringen av skada. Kontrollen kan ske teoretiskt, med hjälp av tester eller både och. Det går bra att verifiera flera riskreducerande åtgärder i ett test. Resultatet av testerna behöver dokumenteras med version på produkten inklusive mjukvarukomponenter, operativsystem, testsystem och hårdvara. När, var och av vem testerna utfördes behöver också finnas med i testrapporten.

Till varje riskreducerande åtgärd måste det finnas minst ett testfall. Varje sådant testfall måste ha ett fördefinierat acceptanskriterium dokumenterat innan testet körs. Exempelvis att läckströmmen ska ligga inom ett visst intervall vid en läckströmsmätning. Om testet visat att läckströmmen ligger inom det accepterade intervallet görs en slutlig acceptanskommentar i kolumnen längst till höger i riskanalysmatrisen. Efteråt går det då att spåra den riskreducerande åtgärden tillbaka till den aktuella risken.

Utvärdering av kvarvarande risk (residual risk)

Hittills har varje risk analyserats var för sig. I detta steg utvärderas vilka kvarvarande risker som finns för produkten som helhet. Tillverkaren behöver i det här läget göra en analys av produkten där nyttan i förhållande till risken sammanställs i en så kallad benefit-risk analys (BRA). Om risknivån bedöms vara acceptabel ska beslutet och argumenten bakom dokumenteras i riskhanteringsfilen.

Granskning/utvärdering av riskhanteringen (Risk management review)

Innan produkten kan släppas på marknaden behöver hela riskhanteringsprocessen granskas för att säkerställa att alla steg genomförts. Alla aktiviteter, inklusive analyser av nytta mot risk, ska sammanställas i en riskhanteringsrapport. Denna rapport ska också innehålla en plan för utvärdering av risker som kan uppstå under produktion och eftermarknadsfasen.

Riskhantering under tillverknings och eftermarknadsfasen

Riskhanteringen tar inte slut bara för att produkten är färdigutvecklad. Tvärtom så fortsätter arbetet ända tills produkten inte längre används. När tillverkningen är igång och den medicinska utrustningen finns på marknaden kommer många lärdomar. Dessa behöver föras in i riskhanteringsdokumentationen för att denna ska vara aktuell och ge en korrekt återspeglning av de faktiska riskerna med produkten. På så sätt fås också fakta om de sannolikheter som uppskattats tidigare stämmer med verkligheten.

Tillverkaren ska se till att det finns system för att inhämta och utvärdera information om både den egna produkten och liknande produkter på marknaden. Denna information används sedan i förnyade riskbedömningar.

Kundklagomål behöver fångas in och analyseras för att avgöra om de innebär en ny fara

eller farlig situation. Avvikelse måste också kopplas till riskhanteringen liksom åtgärder för att minska riskerna. Lärdomarna behöver analyseras och åtgärdas så att risken för skada minimeras.

Programvara

Observera att för programvara så sätts alltid sannolikheten att ett fel ska inträffa till 100 procent innan någon riskreducerande åtgärd gjorts. Detta eftersom det kan vara svårt att säkerställa när en mjukvara fallerar. Om produkten innehåller programvara behöver man också identifiera en säkerhetsklass enligt standarden IEC 62304. Säkerhetsklassen kan vara A, B eller C. Följ instruktionen i standarden och dokumentera denna, förslagsvis i riskanalysdokumentet. Läs mer om vad som gäller för programvara i kapitel 9.

Erfarenheter från olyckor inom vården

Ett bra sätt att öka förståelsen för risker med medicintekniska produkter är att fråga kliniker och prata med sjukvårdspersonal och medicinteknikavdelningar om vilka problem som ofta uppstår och hur processerna ser ut på klinikerna. Den som vill läsa om faktiska incidenter kan gå in på Reidar som är en databas över olyckor och tillbud inom vården.

Se: www.reidar.se

Syftet med databasen är att sprida information om händelser. För att säkerställa databasens kvalitet får endast behörig personal lägga in ny information. Använd den avancerade sökrutinen för att få mer kunskap om vad som kan hända i vården och vad vården uppfattar som incidenter.

Exempel på tillbud från verkligheten:

- Infusionspumpar som ger fel dos. Orsaken kan till exempel vara elektriska störningar, att fel spruta eller fel slangar används eller att nålen sitter fel. För att pumpen ska ge rätt dos krävs även rätt spruta. Tyvärr är det ibland små skillnader i diameter på olika fabrikat av sprutor. Här har både tillverkare och vården ansvar att se till att produkterna är CE-märkta tillsammans.
- System som byggs ihop med felaktiga icke klassade komponenter på kliniken. I vissa fall har det givit höga läckströmmar till patienten i andra fall störning på kringliggande utrustning.
- Operationsbord som har börjat röra sig för diatermiapparaten och fjärrkontrollen till operationsbordet arbetade med samma frekvenser.
- En patient skulle undersökas med ett rektoskop som skulle anslutas till en ljuskälla. Istället anslöts rektoskopet direkt i vägguttaget då kontakterna var för lika. Detta kunde gått riktigt illa. Som tur var löstes säkringar ut innan patienten kom till skada.
- EKG-sladdar som ska anslutas till en elektrod har kontakter som också passar i ett vägguttag med risk för elektrisk chock hos patienten.
- Byggnation av nya lokaler där icke kunnig personal är med och designar och kravställer kan bli riktigt tokigt. Ett exempel är byggare som skulle hänga upp tung utrustning i taket och inte var så noga med att infästningen blev exakt enligt tillverkarens instruktioner. Det kunde lett till allvarlig patientskada om det inte upptäckts.
- Det finns exempel på att man inom vården steriliserat hela apparater där endast vätskebehållaren skulle steriliseras. Här upptäcktes det och apparaten kunde kasseras. Under utvecklingsarbetet och vid en eftermarknadsincident behöver man ta hänsyn till hur man kan minimera risken för patienten och användaren vid sådan felanvändning. Räcker det

med utbildning och varningar i manualen eller behöver man ha ytterligare funktioner som testar att utrustningen fungerar som den ska vid uppstart?

- På anestesiapparatur ska det finnas mycket utrustning. Det gör att det behöver finnas många eluttag på en maskin. Här måste man som utvecklare se till att det inte blir för högt motstånd i jordledaren. I exempel från verkligheten så blev motståndet i jordledaren för högt, vilket innebar en risk för att patientanslutna delar istället blev strömförande.
- Andra vanliga incidenter är att patienter fastnar, patienter ramlar ur sängar, spill eller damm i utrustning. Det kan också vara utrustning som sängar som tvättas ofta och rostar inifrån, med risk för skada om materialet går sönder, eller utrustning som tappar sin funktion efter strömavbrott.
- Numer vill patienter ha med sig sina datorer och ipads. Hur påverkas miljön där en medicin teknisk produkt ska fungera?

MEDICINSK SÄKERHET

Olyckor och tillbud

Några slutsatser från olyckor och tillbud som rapporterats:

- Olyckor och tillbud som anmäls är i regel allvarliga när det gäller risk eller följd.
- Det mesta händer under användning.
- Olyckor och tillbud fördelas jämt mellan tillverkar- och användarrelaterade fel.
- Tillverkarrelaterade fel beror oftast på brist i ledningssystem för kvalitet och konstruktionsfel.
- Hanteringsfel är en stor post.



8. Klinisk utvärdering och klinisk prövning

Författare: Cecilia Emanuelsson QAdvis

Det medicintekniska regelverket kräver att alla medicintekniska produkter, oavsett riskklass, ska genomgå en klinisk utvärdering. Ordet "klinisk" har i det här sammanhanget ingen koppling till sjukhus utan ska snarare tolkas som "medicinsk". Kravet på klinisk utvärdering gäller alltså inte bara för produkter som ska användas på sjukhus. Det gäller oavsett vem som är avsedd användare av produkten (sjukvårdspersonal, patient, anhörig) och i vilken miljö den ska användas (öppenvård, slutenvård, egenvård).

Den kliniska utvärderingen ska ge en objektiv bild av produkten och dess kliniska användning, säkerhet och prestanda. Såväl positiva som negativa aspekter ska belysas. Syftet är att säkerställa att de medicintekniska produkter som finns på marknaden har adekvat säkerhet och prestanda och att de tillför klinisk nytta när de används på det sätt som tillverkaren avsett. Den kliniska utvärderingen följs upp och omprövas under hela produktens livslängd.

Inom ramen för den kliniska utvärderingen analyseras dels resultaten av kliniska prövningar av produkten, dels vetenskaplig litteratur som är relevant för produktens säkerhet och prestanda. En systematisk litteratursökning ska utföras för att ge en översikt över aktuellt medicinskt område och för att identifiera publikationer som redogör för användning av produkten eller befintliga alternativ till denna.

Klinisk utvärdering steg för steg

Ur ett strikt regulatoriskt perspektiv förväntas den kliniska utvärderingen visa att produkten uppfyller de allmänna krav på säkerhet och pre-

standa som rör klinisk säkerhet, prestanda och nytta/riskförhållande. Om kraven inte är uppfyll- da kan produkten inte CE-märkas.

Det är vanligt att beskriva den kliniska utvärderingen som en process i fyra steg. I första steget fastställs omfattningen av utvärderingen. I andra steget identifieras relevanta kliniska data. I tredje steget görs en bedömning av kliniska data och slutligen, i fjärde steget, analyseras kliniska data.

Om analysen visar att befintliga kliniska data inte är tillräckligt omfattande för att dra slutsatser angående säkerhet och prestanda måste data genereras. Ofta innebär det att en klinisk prövning behöver genomföras.

Steg 1 - Omfattning av utvärderingen

Produktens *avsedda ändamål* är utgångspunkten när omfattningen av den kliniska utvärderingen ska fastställas. Samtliga indikationer och patientgrupper ska ha stöd av kliniska data. Generellt gäller att ju mer omfattande produktens avsedda ändamål är, desto större mängd kliniska data krävs. Data kan till exempel behövas för olika ålderskategorier och för olika sjukdomsstadier.

Omfattningen av den kliniska utvärderingen påverkas också av de *påståenden (claims)* tillverkaren gör angående produkten. Som en del i planeringen av den kliniska utvärderingen ingår därför att sammanställa kliniskt relaterade påståenden. Huvudsakliga källor till detta är produktens avsedda ändamål, marknadsmaterial och användarmanualer. Påståenden som kan kopplas till klinisk säkerhet eller prestanda ska ha stöd av kliniska data.

Ytterligare en faktor som påverkar omfattningen av utvärderingen är de *risker* som är förknippade med produkten. Med utgångspunkt från befintlig riskdokumentation listas risker som bör analyseras i den kliniska utvärderingen. Potentiella risker som inte omfattas av företagets tidigare riskarbete kan komma att identifieras vid den kliniska utvärderingen. Dessa risker ska föras in i produktriskanalysen och analyseras enligt företagets riskhanteringsprocess.

I det här sammanhanget är det också lämpligt att definiera och dokumentera vilken nivå av *klinisk evidens* som produkten kräver. Detta är något som tillverkaren själv anger och motiverar för den enskilda produkten.

Bilaga XIV (1) i MDR listar ett antal områden som ska täckas in av planen för den kliniska utvärderingen. Några av dessa krav är lätta att förstå och uppfylla, medan andra är mera komplicerade och tidskrävande att hantera.

Steg 2 - Identifiering av kliniska data

I det här skedet identifieras de kliniska data som finns tillgängliga för produkten och som kommer att beskrivas och analyseras i den kliniska utvärderingen. Med kliniska data menas information om säkerhet eller prestanda som genererats vid användning av produkten. Definitionen är dock striktare än så, vilket i stora drag innebär att informationen måste härröra från klinisk prövning, klinisk erfarenhet publicerad i vetenskaplig litteratur eller eftermarknadsövervakning. För mera detaljerad beskrivning hänvisas till MDR.

Kliniska data kan genereras av det tillverkande företaget eller av externa aktörer, till exempel en forskargrupp vid ett sjukhus. Resultaten av en klinisk prövning inför CE-märkning av produkten är exempel på data som är framtagen av företaget. Ett exempel på externt genererad data är en vetenskaplig publikation som redovisar en jämförande studie mellan produkten och en alternativ behandlingsmetod.

Huvudregeln är att det krävs kliniska data för att CE-märka en produkt. Undantag kan dock

göras förutsatt att detta kan motiveras med utgångspunkt från bland annat de risker som är förknippade med produkten och dess avsedda ändamål.

Kliniska data ska i första hand härröra från den produkt som ska CE-märkas, men i vissa fall kan data från en *likvärdig produkt* användas. Den likvärdiga produkten ska ha motsvarande tekniska, biologiska och kliniska egenskaper som den som ska CE-märkas, och det får inte finnas någon kliniskt signifikant skillnad avseende säkerhet och klinisk prestanda. En detaljerad beskrivning av de krav som ställs för att en produkt ska bedömas som likvärdig finns i MDR. För att kunna motivera likvärdighet måste tillverkaren ha tillgång till produktinformation. För implantat och klass III-produkter krävs tillgång till hela produkt-dokumentationen för den likvärdiga produkten; för dessa typer av produkter är det alltså mycket svårt att åberopa likvärdighet, förutom i de fall den nya produkten och den likvärdiga tillverkas av samma företag. Likvärdighet kan hävdas med fler än en produkt, dock krävs att var och en uppfyller de krav som ställs på tekniska, biologiska och kliniska egenskaper. Det går alltså inte att kombinera tekniska data från en produkt och biologiska eller kliniska data från en annan.

Litteratursökning är en viktig del av den kliniska utvärderingen och görs i syfte att dels identifiera det aktuella kunskapsläget inom det medicinska område produkten ska användas, dels identifiera vetenskaplig litteratur som beskriver användning av produkten eller av likvärdig (equivalent) eller liknande (similar) produkt. Dokumentationen av litteratursökningen blir ofta tämligen omfattande och det är därför lämpligt att hantera den separat från den övriga kliniska utvärderingen. Litteratursökningen ska utföras och dokumenteras på ett strukturerat och professionellt sätt av en person med adekvat kompetens inom området. Sökningarna ska vara reproducerbara vilket innebär att en extern person ska kunna utföra sökningarna enligt den uppsatta planen och få fram samma resultat som den som utfört originalsökningarna.

I det här steget (steg 2) är det lämpligt att också identifiera icke-kliniska data som är relevanta för den kliniska utvärderingen. Exempel på sådan information är data från produktriskanalyser, biologisk utvärdering, studier av användarvänlighet (*usability*), djurstudier samt verifierande testning i enlighet med etablerade standarder.

Steg 3 – Bedömning av kliniska data

De kliniska data som identifierats i steg 2 ska bedömas för att avgöra om uppgifterna kan användas för att påvisa klinisk säkerhet och prestanda för produkten och, i så fall, hur relevanta de är. För vetenskapliga publikationer kan den här typen av värdering (*appraisal*) göras på olika sätt. Värderingen bör dock alltid innefatta såväl relevans som nivå av evidens. För att bedöma en artikels *relevans* tittar man till exempel på vilken produkt som använts för att generera data (den aktuella produkten/likvärdig produkt/annan produkt), vilket medicinskt tillstånd som studerats (enligt produktens avsedda ändamål/annat) och vilka patientgrupper som inkluderas (ålderskategorier och sjukdomsstadier enligt produktens avsedda ändamål/annat). *Nivån av evidens* syftar på vetenskaplig och metodologisk kvalitet. Exempelvis har en väl genomförd meta-analys av prospektiva randomiserade kliniska prövningar högre evidensnivå än en enstaka prospektiv randomiserad klinisk prövning, vilken i sin tur har högre evidensnivå än en retrospektiv studie. Denna generella jämförelse förutsätter att såväl studiedesign som dokumentation för var och en av studierna håller adekvat kvalitet.

För kliniska data i annan form än vetenskapliga publikationer är det ofta smidigt att göra en deskriptiv värdering, men det går även att använda liknande bedömningskriterier som för vetenskapliga artiklar. Exempel på kliniska data som ska värderas är kliniska prövningar, enkätundersökningar och registerstudier, men även incidentrapportering och liknande eftermarknadsdata bör hanteras.

Steg 4 - Analys av kliniska data

Alla relevanta kliniska data ska analyseras, var för sig samt kollektivt, för att avgöra om de allmänna krav på säkerhet och prestanda som rör klinisk säkerhet, prestanda och nytta/riskförhållande kan betraktas som uppfyllda eller ej. Arbetet underlättas om analysen delas upp i mindre delar. Vanligt är att analysera säkerhet, prestanda och nytta/riskförhållande var för sig.

Vid analys av produktens *kliniska säkerhet* utvärderas potentiella risker och oönskade bieffekter med avseende på förekomst och allvarlighetsgrad. Informationen som används i analysen kommer vanligen från eftermarknadsdata (incidenter, kundklagomål), vetenskapliga publikationer och incidentdatabaser, men även andra datakällor kan vara relevanta. Risker och bieffekter som är förknippade med produkten ska även jämföras med riskbilden för vedertagna produkter eller tekniker inom det aktuella medicinska området.

Vid analys av *klinisk prestanda* undersöks om de påståenden och den kliniska nytta som identifierats för produkten har tillräckligt stöd av kliniska data. Analysen ska täcka samtliga indikationer som ingår i det avsedda ändamålet för produkten.

Acceptanskriterier som används för att analysera nytta/riskförhållandet definieras i steg 1, det vill säga vid planering av den kliniska utvärderingen. Även dessa ska täcka in samtliga indikationer som ingår i det avsedda ändamålet för produkten. Produktens nytta/riskförhållande ska dessutom jämföras med nytta/riskförhållandet för etablerade produkter eller tekniker inom det aktuella medicinska området.

Analysen mynnar ut i en slutsats om produkten uppfyller regelverkets krav. Om kraven inte uppfylls kan produkten inte CE-märkas. I vissa fall kan brister enkelt åtgärdas, till exempel om innehållet i användarmanual, riskanalys och klinisk utvärdering inte överensstämmer eller om produkten marknadsförs på ett sätt som inte har stöd av kliniska data. I andra fall är det svårare eller till och med omöjligt att åtgärda bristerna.

Om det inte går att dra slutsatser kring säkerhet eller prestanda på grund av brist på kliniska data kan tillverkaren behöva genomföra en klinisk prövning.

Även om produkten bedöms ha tillräcklig säkerhet och prestanda för att kunna CE-märkas kan det finnas områden som behöver följas upp i framtiden. Dessa sammanfattas i den kliniska utvärderingen tillsammans med beskrivning av när och hur uppföljningen bör ske. Informationen överförs till nästkommande PMCF-plan.

När ska en klinisk utvärdering utföras?

Klinisk utvärdering ska göras kontinuerligt under hela produktens livscykel. Idealet är att påbörja arbetet redan vid starten av ett produktutvecklingsprojekt. Vid den tidpunkten ligger fokus på att få en bild av det aktuella kunskapsläget inom området, utforma ett preliminärt avsett ändamål med tillhörande påståenden, samt utreda om en klinisk prövning behöver göras och hur denna i så fall bör läggas upp.

Inför CE-märkning ska en fullständig och nyligen uppdaterad klinisk utvärdering finnas med som del av produktens tekniska dokumentation.

Efter CE-märkning uppdateras den kliniska utvärderingen med regelbundna intervall samt om någonting inträffar som kan tänkas påverka produktens säkerhet, prestanda eller nytta/risk-förhållande.

Vem ska utföra den kliniska utvärderingen?

För att kunna utföra en klinisk utvärdering krävs en rad specialkompetenser och det är sällan alla dessa finns hos en och samma individ. I normalfallet är alltså ett flertal personer inblandade. Sammantaget bör det finnas tillgång till vetenskaplig kompetens, regulatorisk kompetens, produktkunskap samt klinisk erfarenhet från det aktuella medicinska området. Kompetenser ska styrkas via CV.

Dokumentation

Den kliniska utvärderingen ska utföras och dokumenteras på ett strukturerat sätt och rutiner och mallar för detta bör ingå i företagets kvalitetsledningssystem. På så sätt säkerställs kontinuiteten över tid, exempelvis vid personalbyte.

En välstrukturerad dokumentation underlättar även vid extern granskning. Eftersom den kliniska utvärderingen betraktas som en viktig del av produktens tekniska dokumentation så kommer den med stor sannolikhet bli granskad av anmält organ eller behörig myndighet vid ett eller flera tillfällen under produktens livscykel.

Dokumentationen av en klinisk utvärdering innefattar:

- Klinisk utvärderingsplan.
- Klinisk utvärderingsrapport.
- Plan och rapport för litteratursökning.
- Rådata från sökningar i litteraturdatabaser.
- Kopior på samtliga vetenskapliga artiklar som refereras i den kliniska utvärderingen.
- CV för de individer som utfört den kliniska utvärderingen.
- Yttrande angående eventuella intressekonflikter för de individer som utfört den kliniska utvärderingen.

Plan och rapport för den kliniska utvärderingen kan slås ihop i ett dokument, men då bör det tydligt framgå vilka delar som utgör plan och vilka delar som utgör rapport.

Klinisk prövning

En klinisk prövning av en medicinteknisk produkt kräver god framförhållning och noggrann planering. Produkten som ska testas måste uppfylla applicerbara allmänna krav på säkerhet och prestanda, med undantag för de aspekter som omfattas av studien. Detta innebär att om en tidig version ("prototyp") av produkten ska testas måste även denna vara utvecklad och dokumenterad i enlighet med den medicintekniska förordningens krav.

Generellt gäller att ansökan om klinisk prövning av en produkt som inte är CE-märkt ska inlämnas till behörig myndighet samt etikkommitté i det land studien ska genomföras. I Sverige skickas ansökningarna till Läkemedelsverket som sedan vidarebefordrar ansökan om etikprövning till Etikprövningsmyndigheten. I framtiden kommer ansökningar att behandlas via den europeiska databasen Eudamed.

Regelverkens krav för att en ansökan om klinisk prövning ska godkännas är omfattande. Värt att notera är att flera europeiska länder har ytterligare nationella krav, det vill säga krav som är juridiskt bindande i det land studien genomförs.

Standarden ISO 14155 ger en bra översikt av hur en klinisk prövning planeras och beskriver även vilken dokumentation som förväntas innan start, under studiens gång och efter avslutad studie. Läkemedelsverket har värdefull information om kraven på kliniska prövningar som genomförs i Sverige, det vill säga medicintekniska förordningens krav med tillägg av svensk lagstiftning.

Tips på vägen

- **Starta den kliniska utvärderingen i god tid.**

Det är lätt att underskatta omfattning och tidsåtgång, speciellt för litteratursökning och litteraturgenomgång.

- **Ta med även negativa resultat.**

Det finns förmodligen inte någon medicinteknisk produkt som helt saknar risker eller nackdelar. Även icke-fördelaktiga aspekter ska belysas i den kliniska utvärderingen.

- **Kontrollera att alla krav hanterats.**

Var noggrann med att inkludera den medicintekniska förordningens samtliga krav som berör klinisk utvärdering. Om något anses icke applicerbart bör detta anges och motiveras.

- **Utnyttja befintlig vägledning.**

Det finns ett antal vägledande dokument som rör klinisk utvärdering, varav MEDDEV 2.7/1 rev. 4 (ersätts snart av motsvarande MDCG-guide) är det mest grundläggande.

- **Ta hjälp.**

Om adekvat kompetens saknas inom företaget så ta extern hjälp med hela eller delar av den kliniska utvärderingen.

Regulatoriska krav, standarder och guidedokument	
EU-förordningen 2017/745 om medicintekniska produkter	Innehåll/kommentar
Artikel 61, bilaga XIV	Krav relaterade till klinisk utvärdering.
Artikel 62 – 82, bilaga XV	Krav relaterade till klinisk prövning.
Standarder	Innehåll/kommentar
ISO 14155 <i>Klinisk prövning av medicintekniska produkter - God klinisk praxis</i>	Standard som beskriver god klinisk praxis för planering, genomförande och rapportering vid klinisk prövning av medicintekniska produkter. Refereras till i MDR.
ISO 18969, ännu ej publicerad	Arbete pågår med att utveckla en standard för klinisk utvärdering.
Några av de guidedokument som är relevanta för klinisk utvärdering och klinisk prövning listas nedan. Nya eller uppdaterade guidedokument tillkommer kontinuerligt och publiceras på EU-kommissionens hemsida.	
Guidedokument	Innehåll/kommentar
MEDDEV 2.7/1 rev. 4 Clinical evaluation: <i>A guide for manufacturers and notified bodies under directives 93/42/EEC and 90/385/EEC</i>	Grundläggande beskrivning av planering och genomförande av en klinisk utvärdering. MEDDEV 2.7/1 är knuten till de äldre medicintekniska direktiven och vissa mindre anpassningar behöver därför göras för att säkerställa att kraven i MDR uppfylls. Under 2024 förväntas MEDDEV 2.7/1 ersättas av ett MDCG-dokument med direkt koppling till dagens medicintekniska förordning.
MDCG 2020-5 <i>Clinical evaluation – Equivalence</i>	Beskriver vad som krävs för att motivera att två produkter är likvärdiga. Innehåller en mall för bedömning av likvärdighet.
MDCG 2020-1 <i>Guidance on clinical evaluation (MDR)/performance evaluation (IVDR) of medical device software</i>	Beskriver allmänna principer för klinisk utvärdering av medicinteknisk mjukvara. Observera att kraven på klinisk utvärdering i MDR ska följas även för mjukvaruprodukter.
MDCG 2020-6 <i>Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC</i>	Beskriver hur kravet på tillräcklig klinisk evidens i MDR kan tolkas för produkter som varit CE-märkta enligt de äldre medicintekniska direktiven.
MDCG 2020-13 <i>Clinical evaluation assessment report template</i>	Mall som används av anmälda organ vid granskning av kliniska utvärderingar.
MDCG 2024-3 <i>Guidance on content of the clinical investigation plan for clinical investigations of medical devices</i>	Beskriver innehållet i en klinisk prövningsplan.
MDCG 2021-08 <i>Clinical investigation application / notification documents</i>	Innehåller mallar för ansökan/anmälan om klinisk prövning. Observera att ytterligare nationell lagstiftning kan förekomma.
2023/C 163/06 <i>Commission guidance on the content and structure of the summary of the clinical investigation report</i>	Beskriver innehåll och upplägg för sammanfattningen av den kliniska prövningsrapporten
MDCG 2020-10/1 <i>Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745</i>	Beskriver proceduren för säkerhetsrapportering av negativa händelser i samband med klinisk prövning.
MDCG 2020-10/2 <i>Clinical investigation summary safety report form</i>	Mall för säkerhetsrapportering av negativa händelser i samband med klinisk prövning.
Övrigt	Adress
Guidedokument publicerade på EU-kommissionens hemsida	Guidance – MDCG endorsed documents and other guidance – European Commission (europa.eu) ¹
Läkemedelsverkets information angående klinisk prövning av medicintekniska produkter	Klinisk prövning av medicinteknisk produkt Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se) ²
Evidence4Med är ett verktyg framtaget inom Medtech4health för att skapa evidens för produkter och metoder	Evidence4Med.Tech: An Evidence Generation Tool for Medical Devices. adamsdarwich.github.io

¹ Guidance - MDCG endorsed documents and other guidance - European Commission (europa.eu)

² <https://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning/medicinteknik/klinisk-provning-av-medicinteknisk-produkt#hmainbody4>

9. Medicinteknisk programvara

Författare: Christian Kaestner Medical Device HQ

Programvaror blir allt vanligare i medicintekniska produkter. Det här kapitlet vänder sig i första hand till utvecklare som vill lära sig mer om vilka speciella krav som krävs på programmering inom medicinteknik.

Som "medicinteknisk programvara" räknas all programvara som är kopplad till en medicinteknisk produkt. Detta gäller oavsett om programvaran är fristående, SaMD, Software as a Medical Device, eller inbyggd, SiMD, Software in a Medical Device.

Några exempel på medicinteknisk programvara:

- Programvara för pacemakerkonfigurering (ofta ett tillbehör till pacemakerprogramvara, kan vara SiMD eller SaMD).
- Programvara för styrning av insulinpump (vanligtvis SiMD).
- Programvara för bilddiagnostik (sannolikt SaMD-programvara som använder bilder från andra medicintekniska produkter).
- Elektroniska journalsystem (SaMD-programvara, beroende på regelverk kanske det inte klassas som en medicinteknisk produkt).
- Programvaruplattformar för telemedicin (förmodligen SaMD som körs på generiska hårdvaruplattformar).

Standarder är till hjälp för att uppfylla annars utmanande regulatoriska krav. Att välja rätt standarder är avgörande för att hantera de regulatoriska godkännandeprocesserna.

Standarden IEC 62304

IEC 62304 är en globalt erkänd standard för alla former av medicinteknisk programvara. Den utvecklades i början av 2000-talet som ett svar på behovet av att garantera säkerheten och effektiviteten hos medicinteknisk programvara. Standarden innehåller krav för hantering av hela livscykeln från design och utveckling till frisläpande och underhåll av frisläppt programvara.

Även om det inte är ett obligatoriskt lagkrav att följa IEC 62304, är det en förväntan från mer eller mindre alla tillsynsmyndigheter och anmälda organ. Ett företag som inte följer standarden bör kunna förklara varför, vilket är lättare sagt än gjort.

IEC 62304 spelar en viktig roll när det gäller att uppfylla lagstadgade krav och underlättar godkännandeprocessen för medicintekniska produkter. De senaste FDA-riktlinjerna för godkännande av medicintekniska produkter ger exempelvis fördelar om man uppfyller IEC 62304-kraven, till exempel genom minskade krav på dokumentation som behöver skickas in.

IEC 62304 innehåller viktiga aktiviteter som riskhantering och omfattande systemtestning av programvara. Precis som en checklista inför resan kan minimera risken att glömma tandborsen så minskar risken för mjukvarufel avsevärt vid efterlevnad av IEC 62304. Fel som i värsta fall kan skada människor. På samma sätt som en rese-checklista är till störst nytta före resan, ska IEC 62304 användas under utvecklingsprocessen innan produkten sätts på marknaden.

De viktigaste processerna i IEC 62304

IEC 62304 är uppdelad i fem programvaruprocesser med underliggande krav: Utveckling, underhåll, riskhantering, konfigurationshantering och problemhantering.

Många tolkar standarden som en förutbestämd ordning av aktiviteter. Men det är inte så den ska uppfattas. I standardens inledning står specifikt att man fritt kan välja livscykelmodell så länge processer, aktiviteter och uppgifter i standarden kan länkas in i den modell som valts. Agila metoder kan användas för att uppfylla kraven i IEC 62304 så länge den valda tekniken kan motiveras och den uppfyller standardens krav på ett korrekt sätt.

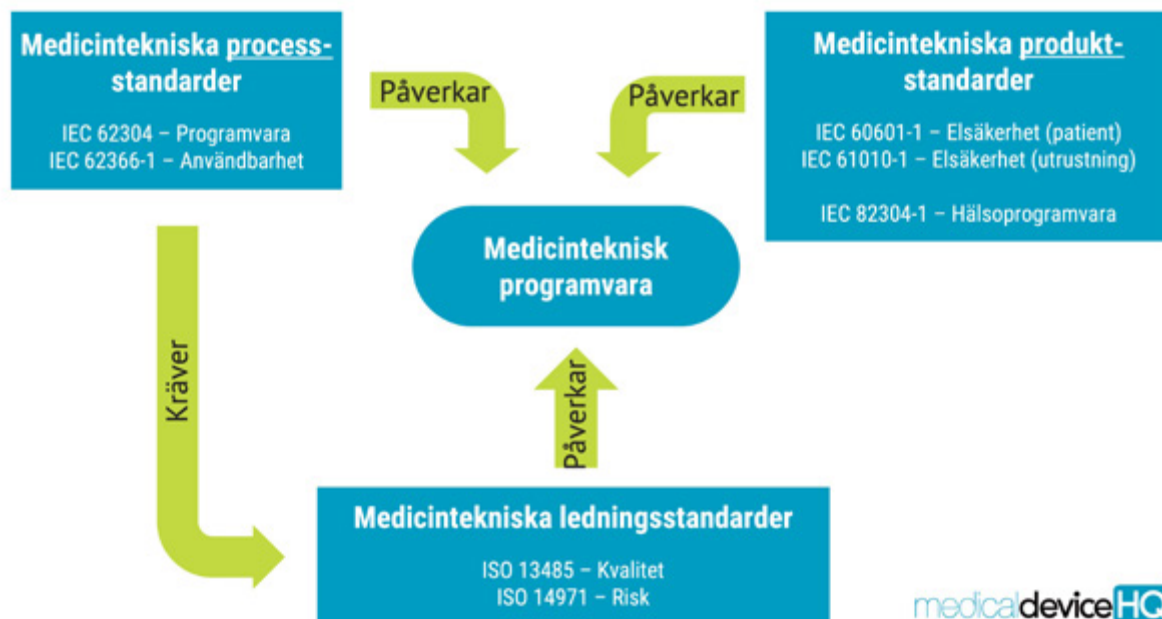
Förstå förhållandet mellan IEC 62304 och andra standarder

Det finns många tillämpliga standarder för de flesta medicintekniska produkter, och många av dem gäller också för medicinteknisk programvara. IEC 62304 är avsedd att samexistera i ett ekosystem av andra standarder som till exempel:

- ISO 14971 om riskhantering.
- ISO 13485 om kvalitetsledningssystem.
- IEC 62366-1 om användbarhetsteknik.
- IEC 82304-1 en produktstandard för programvara för hälso- och sjukvård (tillämplig på SaMD).
- IEC 60601-1 om elsäkerhet (patient).
- IEC 61010-1 om elsäkerhet (utrustning).

Den viktigaste standarden att implementera tillsammans med IEC 62304 är ISO 14971 om riskhantering. Den är en förutsättning för att IEC 62304 ska fungera som avsett (detta kallas för normativ referens i standarder).

Att ha ett kvalitetsledningssystem (QMS) är ett krav enligt IEC 62304. Och den vanligaste standarden som används för att upprätta ett kvalitetsledningssystem är ISO 13485.



Programvara med okänd härkomst (SOUP)

Programvara med okänd härkomst (SOUP) är en programvarukomponent som inte har utvecklats för användning i medicintekniska produkter, men som utvecklaren vill inkludera i den medicintekniska programvaran. Exempel på SOUP är: operativsystem, databaser och bibliotek.

SOUP kan komma från olika källor, till exempel projekt med öppen källkod, ett företag som levererar generiska programvarukomponenter eller från ett annat projekt i organisationen.

Att använda SOUP i medicintekniska produkter kräver riskanalys och en robust programvaredesign. Syftet är att säkerställa att tillförlitligheten hos SOUP-komponenterna inte äventyrar den medicintekniska utrustningens övergripande säkerhet, prestanda och effektivitet.

FDA har en snarlik definition, OTS, som du kan läsa mer om på deras hemsida.¹

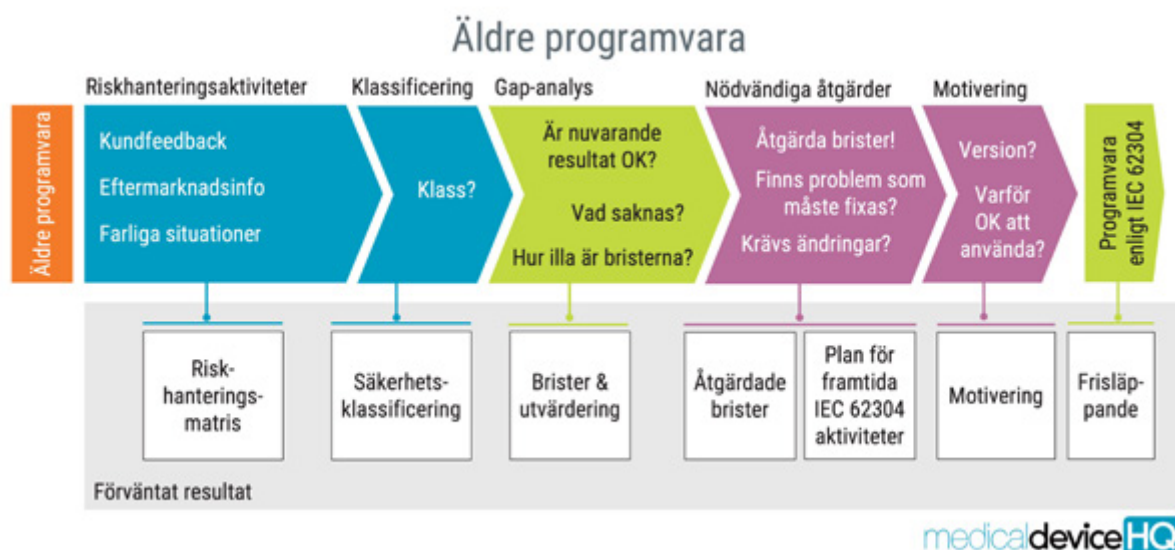
Äldre programvara (legacy software)

I motsats till SOUP-komponenter avser äldre programvaror medicintekniska programvarusystem som lagligen har placerats på marknaden och fortfarande säljs. Dessa äldre programvaror saknar dock nödvändiga bevis som styrker att de har utvecklats i linje med den senaste standardversionen.

Det finns tre scenarier där begreppet äldre programvara kan användas:

- Programvaran utvecklades som en medicinteknisk produkt men före den nuvarande versionen av standarden.
- Ny funktionalitet gör att en befintlig, icke medicinteknisk, programvara blir en medicinteknisk programvara.
- Lagar blir strängare och vidgar definitionen av en medicinteknisk produkt.

För att få äldre programvara att överensstämma med IEC 62304 ska en särskild process följas. Processen syftar till att dokumentera att programvaran är säker att använda samt planera hur, om och när identifierade avvikelser mot IEC 62304 ska åtgärdas.



¹ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/shelf-software-use-medical-devices>

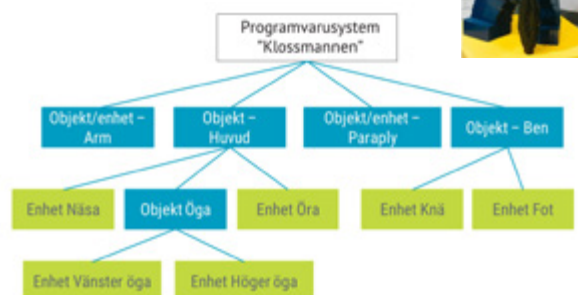
Programvarusystem, objekt och enheter (Software system, item and units)

Ett programvarusystem är en kombination av en eller flera programvarudelar som fungerar tillsammans för ett specifikt syfte eller för att uppnå ett specifikt resultat.

Programvaruobjekt är undergrupper som består av enskilda byggstenar som tillsammans bildar programvarusystemet. Varje programvaruobjekt har en specifik roll i systemet, ungefär som delarna i "Klossmannen"- nedan som tillsammans bildar en komplett figur.

Slutligen är byggstenar (programvaruenheter) ännu mindre, mer specifika komponenter än programvaruobjekt. Programvaruenheter representerar de minsta testbara delarna av programvaran.

Programvarusystem, objekt och enhet



Säkerhetsklassificering av programvara

Huvudsyftet med IEC 62304 är att minska risker. Ju större potentiella risker som är förknippade med programvaran, desto strängare är kraven i standarden. I standarden kallas detta för "klassificering av programvarusäkerhet" (software safety classification). Klassificeringen är uppdelad i klasserna A, B och C, där klass C används för programvara med den högsta riskprofilen.

I grund och botten är principen okomplicerad: Ju högre risk, desto mer arbete. Några exempel för att göra det mer konkret:

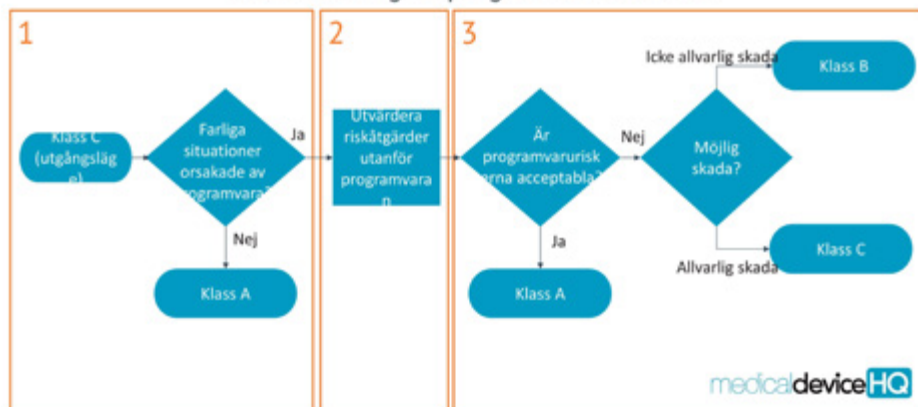
- Enhetstestning (unit verification) krävs för klass B och C medan det inte finns några sådana krav för programvara i klass A.
- Detaljerad konstruktionsdokumentation (design documentation) krävs för klass C men inte för klass A och B.

Klassificeringen av programvarusäkerhet baseras på den potentiella skada som programvaran kan bidra till och kan sammanfattas enligt följande:

- Klass A: Ingen skada.
- Klass B: Icke allvarlig skada.
- Klass C: Allvarlig personskada eller dödsfall.

Standarden innehåller ett flödesschema som vägleder klassificeringsarbetet. Nedan visas schemat i förenklad form.

Klassificering av programvarusäkerhet



I klassificeringsprocessen ingår tre viktiga steg. Det första är att identifiera farliga situationer. Utgå från systemriskanalysen och identifiera farliga situationer som kan uppstå om programvaran inte fungerar. Om inga hittas är programvaran en klass A-programvara.

I andra steget identifieras riskkontrollåtgärder utanför programvaran för varje risksituation och deras effektivitet utvärderas. Om de är bra kan de avlasta programvaran från säkerhetsbördan, och den specifika risksituationen kan uteslutas från programvarans säkerhetsklassificering.

I steg tre fastställs vad som är acceptabelt. Baserat på utvärderingen i steg två, utvärdera om riskerna relaterade till programvaran är acceptabla. Om riskerna är acceptabla tillhör programvaran klass A.

Om det finns oacceptabla risker, bedöm den potentiella skadan till följd av dessa risker för att avgöra om klass B är tillräckligt eller om klass C krävs.

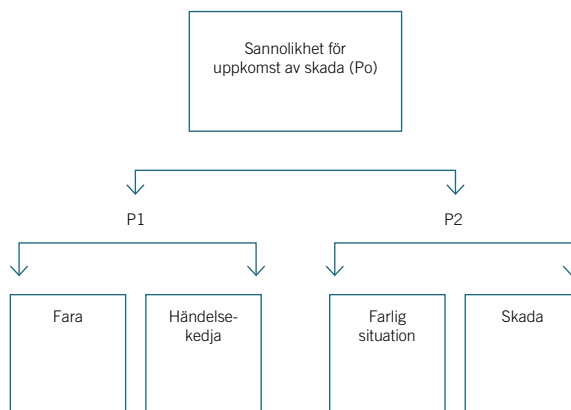
En vanlig missuppfattning är att klassificeringen avgör programvarans säkerhet. Klassificeringen dikterar hur detaljerad utvecklingsprocessen ska vara, men bidrar inte med tekniska krav som ökar säkerheten för en specifik produkt. Utgångspunkten är att ökad noggrannhet av utvecklingsuppgifter, som exempelvis detaljerad koddesign och testning, bidrar till att förbättra säkerheten i programvaran. Däremot lämnar standarden identifiering av produktkrav och riskkontrollåtgärder åt enskilda tillverkares bedömning.

En annan missuppfattning är att riskkontrollåtgärder i programvaran kan användas för att sänka säkerhetsklassificeringen. Tyvärr kan programvara alltid falla. Därför sänks inte säkerhetsklassificeringen om man bara inför riskkontrollåtgärder i själva programvaran. Det betyder inte att man inte ska införa riskkontroller för att minska sannolikheten för programvarufel, men de kan inte användas för att sänka säkerhetsklassificeringen.

Att räkna på sannolikheten för programvarufel

ISO 14971 talar om sannolikheten för att en skada inträffar, Po. Po kan dock delas upp i två delar, $Po = P1 \times P2$.

Risk enligt ISO 14971



Vid säkerhetsklassificering av programvara ska utvecklare utgå från att programvaran kan falla när som helst. Det innebär att sannolikheten för programvarufel bör sättas till 100 procent.

Programvarufel är en del av P1 men ofta finns det fler faktorer att ta hänsyn till vid uppskattningen av sannolikheten för att en farlig situation inträffar. Därför är det lämpligt att betrakta P1 som en formel:

- $P1 = P1SW \times P1Faktor1 \times P1Faktor2$

Även om programvarufel är den enda orsaken till P1, kan sannolikheten för att farliga situationer leder till skada (P2) fortfarande vara mycket låg, vilket resulterar i ett lågt Po.

Anta exempelvis att ett specifikt programvarufel bara kan inträffa mellan behandlingar. Trots att P1 sätts till 100 procent kommer sannolikt P2 att bli mycket lågt eftersom felet inträffar när patienten inte är närvarande.

Riskhantering

Riskhantering av programvara för medicintekniska produkter bör utföras i enlighet med både IEC 62304 och riskhanteringsstandarden ISO 14971. ISO 14971 fokuserar på den övergripande processen och identifierar farliga situationer. IEC 62304 arbetar nedifrån och upp för att identifiera hur programvaran kan falla och därmed bidra till farliga situationer. Kontinuerliga iterationer kommer därför att ske mellan programvaruutvecklingsprocessen och processer på systemnivån under hela programvarans livscykel.

Åtgärder för att minska riskerna med programvara (risk control)

Syftet med riskkontrollåtgärder är att minska sannolikheten för att programvaran fallerar. Riskkontrollåtgärder görs lämpligen inom tre huvudområden:

1. Utvecklingsprocessen

Att följa ett strikt arbetssätt anses minska sannolikheten för fel. Det kan till exempel vara kodgranskning mellan kollegor (peer reviews) och användning av verktyg för statisk kodgranskning. Eller varför inte använda en bra kodningsstandard.

2. Programvarusystem

Genom att arbeta med arkitekturbeslut i programvarudesignen minskas risker på systemnivå. Att använda ett operativsystem för att prioritera kritiska uppgifter kan till exempel ses som en riskkontrollåtgärd.

3. Programvaruobjekt/-enheter

På denna nivå handlar mycket om god ingenjörsmässig praxis, som exempelvis att testa gränsvärden på datavariabler och att använda kontrollsummor på kritiska data.

Summan av riskkontrollåtgärderna kan användas för att motivera en minskning av P1, efter den initiala riskanalysen.



Bedömning av effektiviteten hos riskkontrollåtgärder för programvara

Att uppskatta sannolikheten för programvarufel är nästan omöjligt. Det är lika svårt att avgöra hur effektiva åtgärderna för riskkontroll av programvara är. För att hantera dessa utmaningar är följande två steg bästa praxis:

1. Verifiera att riskkontrollåtgärden för programvara fungerar som avsett

Anta att en checksumma-funktion har implementerats. Se till att det finns tester som bevisar att funktionen verkligen kan upptäcka korrupt data.

2. Arbeta med relativ sannolikhet

Utan någon riskkontroll antas sannolikheten för programfel vara 100 procent. Anta att en riskkontrollåtgärd implementeras. Hur mycket minskar då sannolikheten jämfört med att ingen åtgärd vidtas?

Låt oss titta på ett exempel där en checksumma har implementerats och testats. Instinktivt kan kanske antas att sannolikheten för fel har minskats med 100 procent. Men det går inte att bortse från att ett fel kan smyga sig in under beräkningen av kontrollsumman. Därför kan en mer realistisk minskning av sannolikheten för fel vara 99 procent snarare än 100 procent. Detta är visserligen en uppskattning, men när statistiska beräkningar inte är genomförbara är en expertbedömning baserad på god ingenjörsmässig bedömning en acceptabel väg framåt.

Orsaker till att programvara fallerar

Programvaruorsaker (software causes) är den term som används i IEC 62034 för att identifiera varför programvara kan falla. Potentiella programvaruorsaker är, kort sagt, allt som kan få programvaran att uppvisa oönskat beteende – både i och utanför programvaran.

Här är några exempel på felorsaker från den tekniska rapporten IEC/TR 80002-1, som är en vägledning för tillämpningen av ISO 14971 på medicinteknisk programvara:

- Larm och varningar
- Kritiska tillstånd i spänningsförsörjning (exempelvis uppstart/omstart)
- Kritiska användarinterface/användbarhet
- Display
- Kontroll av hårdvara
- Övervakning
- Gränssnitt
- Data
- Diagnostisk
- Säkerhet
- Prestanda

Dokumentation av riskhantering

Enligt IEC 62304 ska det finnas en spårbarhet som visar hur programvaruobjekt, genom orsaker, kan bidra till farliga situationer (hazardous situations). En visualisering av hela spårbarhetskedjan exemplifieras nedan:



Riskhantering av programvara – exempel

Objekt	Orsak	Farlig situation	Riskåtgärd
Användar-interface	Processprioritet; menyer döljer larm	Patienten utsätts för högt blodtryck	SW_RISK-001 Larmfunktioner ska ha högre prioritet än menyhanteringen
Läkemedelsmodul	Inmatning av data; användare anger värden utanför giltig intervall	Överdoser av läkemedel leder till förgiftning av patient	SW_RISK-002 Inmatade värden ska intervallkontrolleras SW_RISK-003 Rimlighetsbedömning av inmatade värden ska göras baserat på patientvikt och längd



För utvecklare av fristående programvara, SaMD, är de flesta risker sannolikt relaterade till programvaran. Det kan därför vara lämpligt att utöka spårbarhetsmatrisen på systemnivå

(HTM, Hazard Trace Matrix) med information som är specifik för IEC 62304, till exempel "mjukvaruobjekt" och "mjukvaruorsaker".

Vanliga misstag vid riskhantering

Duplicering av matris för spåring av systemrisker

Vid riskhantering av programvara enligt IEC 62304 används en "bottom-up"-metod för att identifiera möjliga risker kopplade till programvaran. Denna process bör inte duplicera arbetet med riskhantering av systemet. Visserligen kan man identifiera faror och skador i två processer medan det är tillräckligt att göra det en gång i processen för hantering av systemrisker och sedan referera till informationen i riskhanteringen för programvara. Genom att undvika dubbelarbete kan arbetet med riskhantering av programvara bli smidigare och mindre betungande.

Riskhanteringen görs för sent

Tyvärr är det vanligt att i produktutvecklingsprojekt att fokuserar på funktionalitet med en "wow-faktor" för att imponera på ledningen, samtidigt som riskhanteringen försummas. Ibland utförs riskhanteringen så sent som precis före lansering för att göra tillsynsmyndigheterna nöjda.

Men kom ihåg att som utvecklare av medicinteknisk programvara är det främsta målet att se till att människor inte skadas direkt eller indirekt av den programvara som utvecklas. Riskhantering ska inte bara göras för att tillfredsställa tillsynsmyndigheter. Att lägga till ett par åtgärder för riskkontroller på slutet för att visa att man uppfyller kraven är därför otillräckligt. Att utforma säker programvara börjar från dag ett, vilket gör riskhantering av programvara till en daglig aktivitet under hela programvarans livscykel.

För utvecklare som inte är specialiserade på SaMD kan en utökad HTM upplevas som förvirrande. I så fall kan det vara lämpligare att koppla samman systemets HTM och programvaruriskhantering via farliga situationer.

Det kan uppnås genom att skapa en tabell. Denna tabell dokumenterar kopplingen till farliga situationer (från HTM) och har kolumner som anger programvaruobjekt, orsaker och lämpliga riskkontrollåtgärder samt verifieringsstrategier.

Aktiviteter för utveckling av programvara enligt IEC 62304

Det är allmänt känt inom programvarubranschen att en bra designprocess är avgörande för kvaliteten, och att det inte finns några genvägar. För medicinteknisk programvara är detta ett måste eftersom människors liv kan hänga på om programvaran fungerar eller inte. För att underlätta utveckling av högkvalitativ programvara beskriver IEC 62304-standarden följande aktiviteter som måste ingå i programvaruutvecklingsprocessen:

- Planering
- Krav
- Design av programvaruarkitektur
- Detaljerad design

- Kodning
- Integration och integrationstestning
- Testning av system
- Frisläppande av programvara

Aktiviteterna ovan presenteras i en viss ordning i standarden, men förutom planering, som måste göras i början, behöver inte en viss aktivitet vara avslutad innan nästa påbörjas.

Planera utveckling av medicinteknisk programvara

Planering handlar om att minska sannolikheten för oönskade överraskningar och styra utvecklingsarbetet. Programvarans klassificering avgör hur rigorös utvecklingsprocessen är och därmed också detaljnivån i planeringen. Den vänstra sidan av översiktsskissen nedan visar vad som bör vara på plats innan utvecklingsarbetet påbörjas.

Programvaruutvecklingsplanen ska beskriva vilka processer som ett projekt ska följa. Finns det redan befintliga processer i kvalitetsledningssystemet så går det utmärkt att referera till dem. Existerande processer kanske inte beskriver typiska mjukvaruutvecklingsmetoder som exempelvis XP, Scrum, Kanban eller testdriven utveckling. I så fall kan planen användas för att beskriva hur dessa metoder ska användas i ett specifikt projekt.

Översikt av planering enligt IEC 62304



Planen ska också ange när och var leverabler kommer att skapas i projektet. En uppenbar leverabel i ett programvaruprojekt är givetvis den binära programvaran som kan köras i en dator, men för att kunna underhålla och registrera en medicinteknisk programvara krävs mer, till exempel: källkod, dokumentation från utveckling och tester samt bevis på att processen i IEC 62304 har följts.

Spårbarhet krävs för att visa att programvaran gör vad den är avsedd att göra. Detta uppnås genom att visa hur programvarukrav är kopplade till programvaran, hur de kan identifieras i konstruktionen och hur kraven testas. Kom ihåg att inkludera spårbarhet mellan riskkontrollåtgärder för programvara, farliga situationer och tillämpliga riskkontrollåtgärder.

Av planen ska även framgå hur versionsnumreringen förväntas fungera. Överväg att dela upp programvaran i flera komponenter med individuell versionsnumrering. Att använda flera komponenter kan vara fördelaktigt vid regressions-testning efter ändringar eftersom ändringar som genomförs i en komponent kanske inte påverkar andra programvarudelar (förutsatt att de är rätt designade).

Utvecklingsplanen ska också ta upp hur ändringar i programvaran ska hanteras. För vissa ändringar, till exempel buggar under utvecklingen, kan sannolikt ett befintligt ärendehanteringssystem utnyttjas, medan ändringar efter lanseringen kan behöva en mer detaljerad granskning innan ändringarna tillåts.

Att lösa problem, i form av buggar eller avvikelser är en del av utvecklingsarbetet. Planen ska ta upp hur problem ska granskas för att fastställa om de ska korrigeras och i så fall vilka åtgärder som ska vidtas. Problemlösningen kan ofta hanteras inom ett befintligt ärendehanteringssystem, förutsatt att det innehåller de uppgifter som krävs enligt IEC 62304, till exempel om det finns ett behov av att informera användare och myndigheter om problemet.

Kravspecifikation av programvara i IEC 62304

Programvarukrav definierar produkten och ska ge en otvetydig beskrivning av funktioner, prestanda, gränssnitt, designbegränsningar och egenskaper som programvaran måste ha. Det omfattar naturligtvis även säkerhetsrelaterade krav och riskkontrollåtgärder. Att kraven blir rätt är avgörande för utvecklingsarbetet, och för att säkerställa att framtida underhåll kan utföras utan att äventyra programvarans säkerhet. Följaktligen är underhåll av programvarukrav en livscykelaktivitet.

En viktig aktivitet enligt IEC 62304 är att verifiera programvarukraven (avsnitt 5.2.6). I detta sammanhang skall "verifiera" inte förväxlas med "testa". Verifiering innebär att granska kvaliteten på kraven som ska vara:

- Otvetydiga
- Implementera systemkrav och riskkontroller
- Identifierbara
- Testbara
- Spårbara

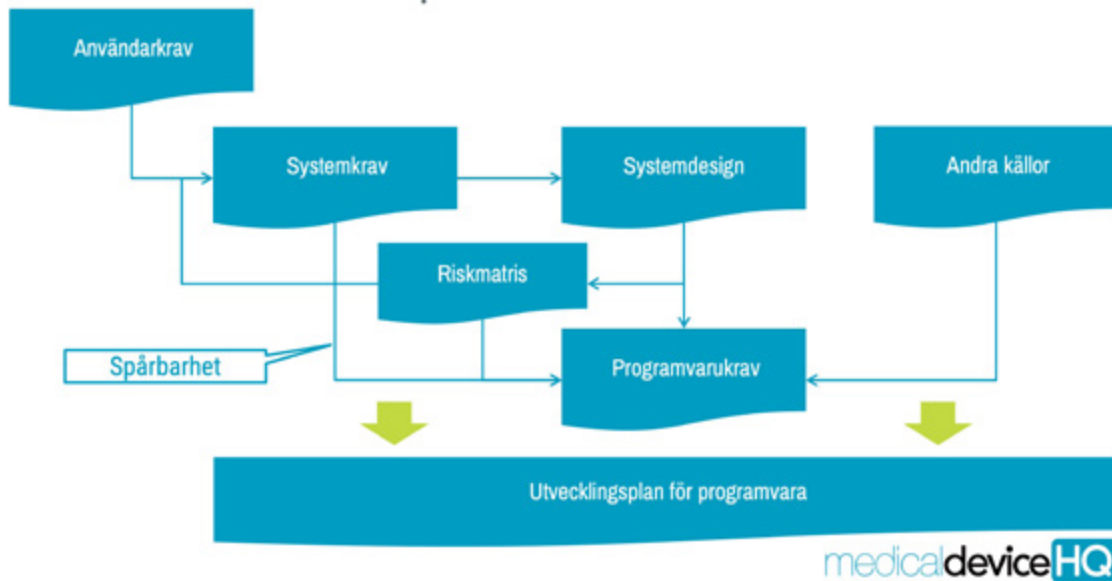
Programvaruutvecklingsplanen skall beskriva hur kravspårbarhet upprättas. En bra metod är att rita ett flödesschema, som i exemplet nedan. Ett visuellt flödesschema för spårbarhet kan också vara ovärderligt vid revisioner och granskningar av tekniska filer.

Design av programvaruarkitektur

Det är viktigt att satsa på en robust arkitekturdesign för programvaran. Arkitekturarbetet lägger grunden för designarbetet och kan påverka framtida underhåll. IEC 62304 identifierar vissa kritiska aktiviteter för arkitekturdesignen:

Använd bästa tekniska praxis vid omvandlingen av krav till arkitektur. Hur många objekt är vettigt? Bör funktioner som ofta ändras kanske samlas i ett objekt?

Spårbarhet av krav



Utveckla en arkitektur för gränssnitt. Fundera på om det går att använda etablerade gränssnitt, kanske inom ett operativsystem. Ibland kan det räcka med att använda standardfunktionsanrop. I andra fall kan det behövas en mer sofistikerad mekanism för att skapa interaktion mellan objekt.

Om man bestämmer sig för att använda SOUP-programvara i ett projekt är det viktigt att identifiera två typer av krav: Vilken funktionalitet förväntas SOUP-programvaran bidra med? Vilka krav behöver vara uppfyllda för att SOUP-programvaran ska fungera korrekt? Tillsammans används kraven för att testa SOUP och visa att SOUP passar programvarans syfte.

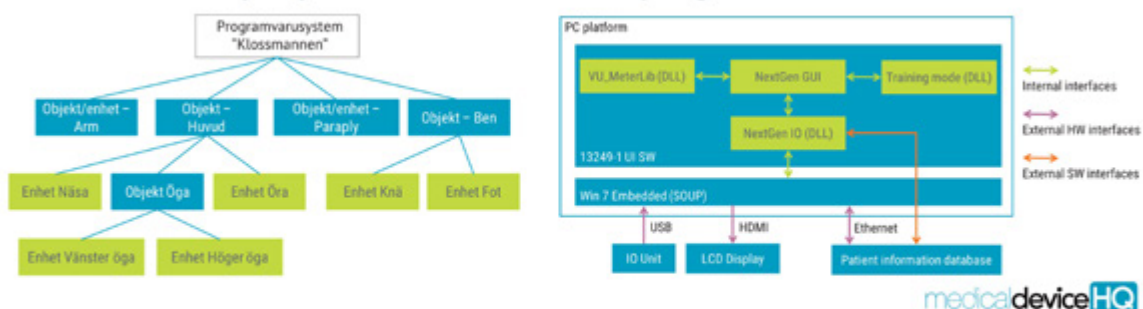
Även om separation endast är ett krav för klass C kan det ändå vara värt att överväga detta

för alla klasser. Om arkitekturen kan separera eller isolera kritisk funktionalitet till ett fåtal objekt, kanske det gör att övriga objekt kan nedklassificeras till lägre klasser, vilket underlättar utvecklingsarbetet. Observera dock att säkerhetsklassificering av programvaran aldrig kan vara lägre än det högst klassificerade objektet i programvaran.

Även om det inte finns någon mall som passar alla för att dokumentera programvaruarkitekturen är nedanstående exempel vanligt förekommande.

Om designen i stor utsträckning innehåller interaktioner mellan objekt och andra programvarusystem kan sekvensdiagram vara en värdefull del av arkitekturdokumentationen.

Exempel på dokumentation av programvaruarkitektur



Cybersäkerhet

Säkerhet eller cybersäkerhet avser de åtgärder och rutiner som vidtas för att skydda datorsystem, nätverk och data från obehörig åtkomst, attacker, skador eller någon form av störning. Konsekvensbedömningar av säkerhetsrisker görs ofta enligt CIA, som står för:

- Sekretess (Confidentiality): hur man skyddar känslig information, till exempel patientuppgifter.
- Integritet (Integrity): hur man säkerställer att en enhet är säker att använda i händelse av ett säkerhetsintrång.
- Tillgänglighet (Availability): hur man säkerställer fortsatt leverans av tjänster i händelse av en hackerattack.

IEC 62304 säger inte mycket om säkerhet, men det förväntas ändå att säkerhetskrav i programvarukraven identifieras och inkluderas. För att underlätta identifieringen av säkerhetskrav hänvisas till standarden IEC 81001-5-1 som är uppbyggd på samma sätt som IEC 62304, vilket gör den till en perfekt tilläggsstandard.

Tips: I Handbok för framtagning cybersäkra IoT-produkter finns också mycket nyttig kunskap.

Dokumentation

I inledningen till IEC 62304 står att standarden inte föreskriver vad dokument ska heta, format eller explicit innehåll i den dokumentation som skall produceras. Dessutom lämnar standarden öppet för användaren att bestämma hur dokumentation upprättas. Följaktligen går det utmärkt att använda olika mjukvaruverktyg för att skapa och lagra dokumentation. Observera dock att all programvara som används i ett kvalitetssystem, inklusive verktyg som används för utveckling, ska valideras före användning. Hur det ska göras framgår av den tekniska rapporten: "ISO/TR 80002-2 Medical device software – Part 2: Validation of software for medical device quality systems."

Detaljerad utformning av programvara

Den detaljerade designen innebär att programvaruarkitekturen förfinas tills den representeras av programvaruenheter. Detta är en av de aktiviteter i IEC 62304 som skiljer klass C mest från de andra klasserna genom att definiera krav på:

- Detaljerad design för varje enhet.
- Detaljerad utformning av gränssnitt.
- Verifiering av detaljerad utformning.

Standarden är vag när det gäller förväntade bevis för dessa aktiviteter. Oavsett förväntade bevis så är poängen att uppmuntra till designarbete och reflektion innan kodningsarbetet påbörjas.

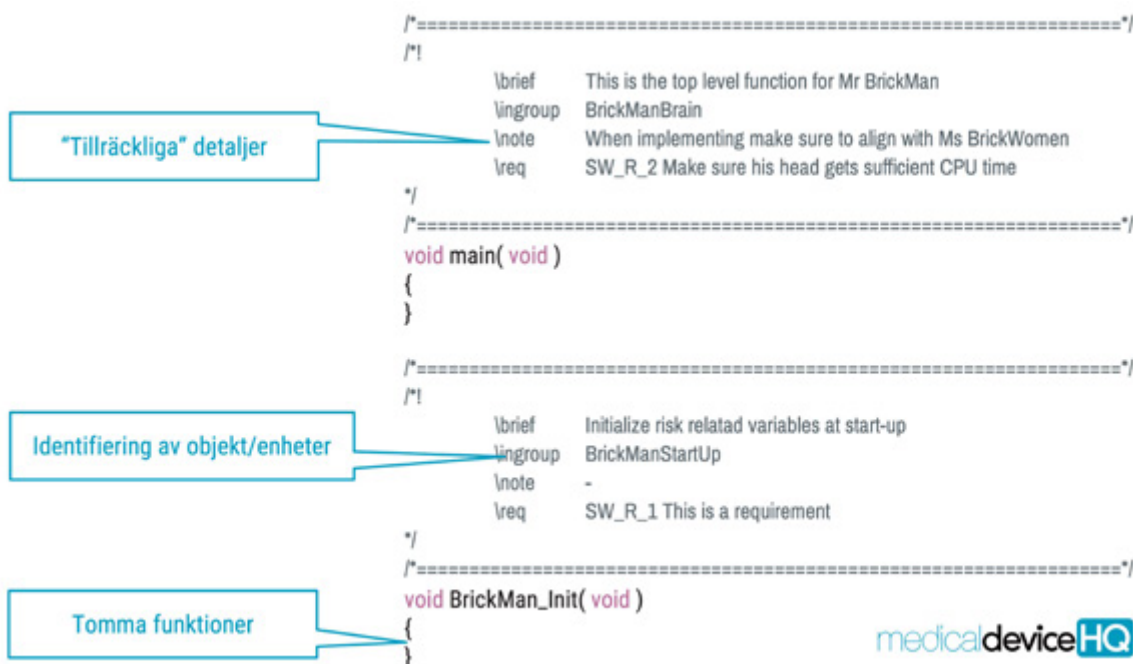
Hur detaljutformningen dokumenteras kan variera. Huvudsyftet är att skapa dokument som underlättar implementeringsarbetet. Kom ihåg att en detaljerad designdokumentation kan krävas för att uppfylla myndighetskrav. Därför är det smart att fundera på hur den detaljerade designen kan presenteras i utskrivbart format, till exempel en PDF-fil.

Här är två exempel på hur dokumentationen kan upprättas:

- Skriv detaljerade beskrivningsdokument för programvaran. Dokumenten kan vara traditionella Word-dokument men kan också skapas i en wiki.
- Dokumentera designinformation i ett ärendehanteringssystem. Om användarberättelser och uppgifter (user stories och tasks) används kan designinformation dokumenteras i relevanta ärenden.

Använd källkoden

Med hjälp av en strukturerad metod för kommentering kan designdokumentation sparas i källfilerna. Utgångspunkten kan vara ett tomt skelett som beskriver den detaljerade designen, som sedan fylls på med källkod i implementeringsfasen, som i exemplet på följande sida.



Implementering av programvara

För många programmerare är det här det roliga börjar – det faktiska kodningsarbetet! Förutom kodning är det viktigt att komma ihåg enhetsverifiering. I många fall kan enhetsverifiering utföras med hjälp av ett ramverk för enhetstest (unit tests). Enhetstestning är dock inte det enda alternativet. Vilken lämplig strategi, metod eller procedur som helst kan användas, till exempel peer reviews, verktyg för statisk kodanalys eller att definiera kodningsstandarder.

Ofta används en blandning av olika metoder för att skapa en solid strategi för enhetsverifiering och testning.

Integration, integrationstest och systemtest

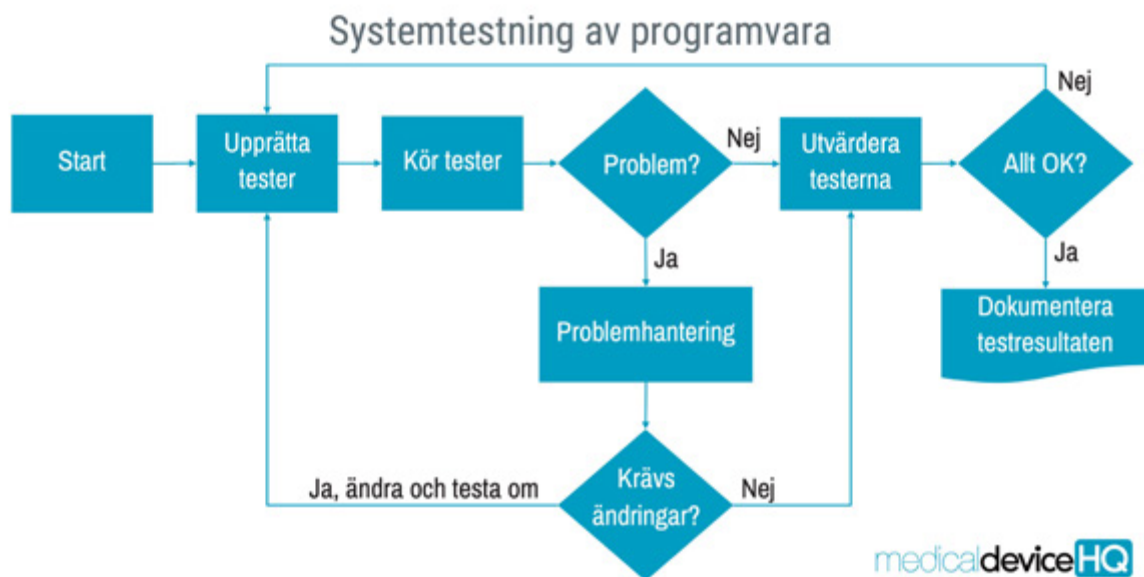
Integration är att sätta samman programvaruenheter till objekt och objekt till ett programvarusystem. Vid verifiering av en lyckad integration

bekräftas att alla enheter och objekt kan sättas samman utan fel.

Det är möjligt att kombinera integrations-testning med systemtestning. Det är dock värt att notera fördelarna med att behålla dessa som separata aktiviteter, eftersom det kan vara svårt att hitta problem med gränssnitt och interaktion mellan integrerade moduler under testning på systemnivå.

Systemtestning av programvara är till för att se till att programvaran fungerar som den ska och är säker att använda. Det kan vara ett omfattande arbete eftersom testerna kan inkludera olika sätt att använda programvaran och eventuellt på olika hårdvarusystem.

I IEC 62304 hittar du ett antal uppgifter som måste utföras under systemtestfasen. Enkelt uttryckt bildar dessa uppgifter följande arbetsprocess:



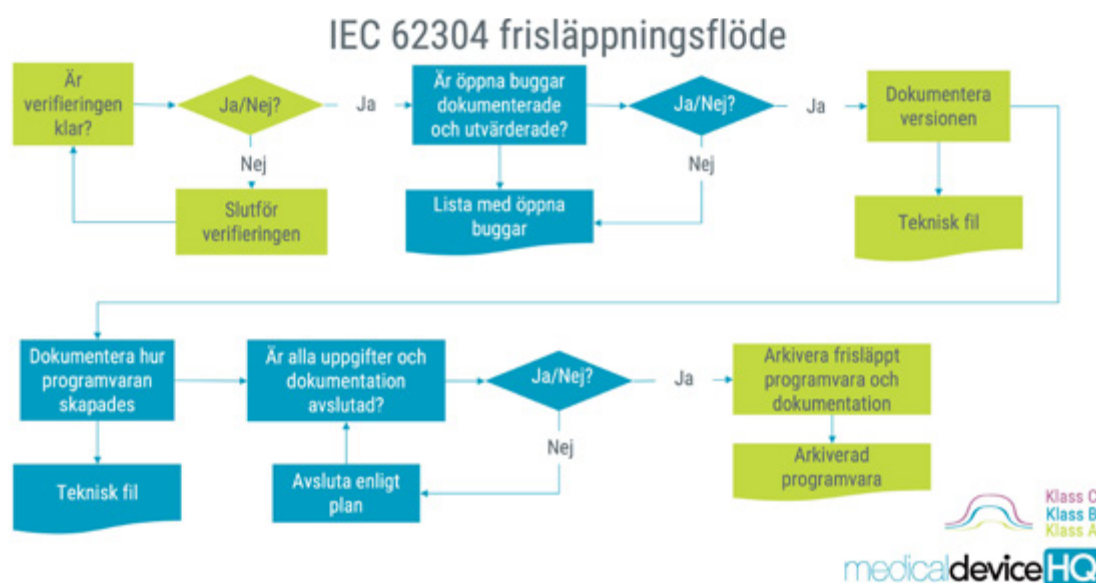
Utgivning av programvara

Efter allt hårt designarbete är det dags för releasefest. Men innan festen börjar krävs en bedömning av om programvaran är redo att släppas. Om svaret är ja behövs även en dokumentation av vad som ingår i programvarusläppet.

Flödesschemat nedan illustrerar vad som måste göras i ett programsläpp enligt IEC 62304. Värt att notera är att det är acceptabelt att släppa programvara med "kvarvarande

avvikelser" eller buggar. Det kan låta konstigt, men det kan vara acceptabelt om buggarna inte bidrar till farliga situationer eller på annat sätt påverkar programvarans funktionalitet. Acceptabla kvarvarande avvikelser kan till exempel vara:

- Skrivfel.
- Felaktig justering i grafiska element.
- Buggar med godtagbara alternativlösningar (så kallade workarounds).



Underhåll av programvara

Medicinteknisk programvara kräver regelbunden övervakning, underhåll och eventuella uppdateringar. IEC 62304 tar hänsyn till att programvaran sannolikt inte är felfri efter att den har släppts på marknaden.

Standarden kräver att en underhållsplan upprättas. Planen ska innehålla steg för att identifiera problem, implementera lösningar och säkerställa att dessa lösningar inte medför nya risker eller påverkar programvarans prestanda negativt.

Nyckeln till ett framgångsrikt underhåll ligger i att ha en proaktiv strategi, i motsats till en reaktiv. Det betyder att problem identifieras och åtgärdas innan de äventyrar patientsäkerheten eller produktens prestanda.

Förutom att hantera identifierade problem bör underhållsplanen också ta hänsyn till underhållsbehov som initieras av SOUP och uppdateringar av cybersäkerhet.

En god praxis är att använda ett riskbaserat tillvägagångssätt för hur ofta SOUP och information om cybersäkerhet ska utvärderas och definieras i underhållsplanen för programvaran.

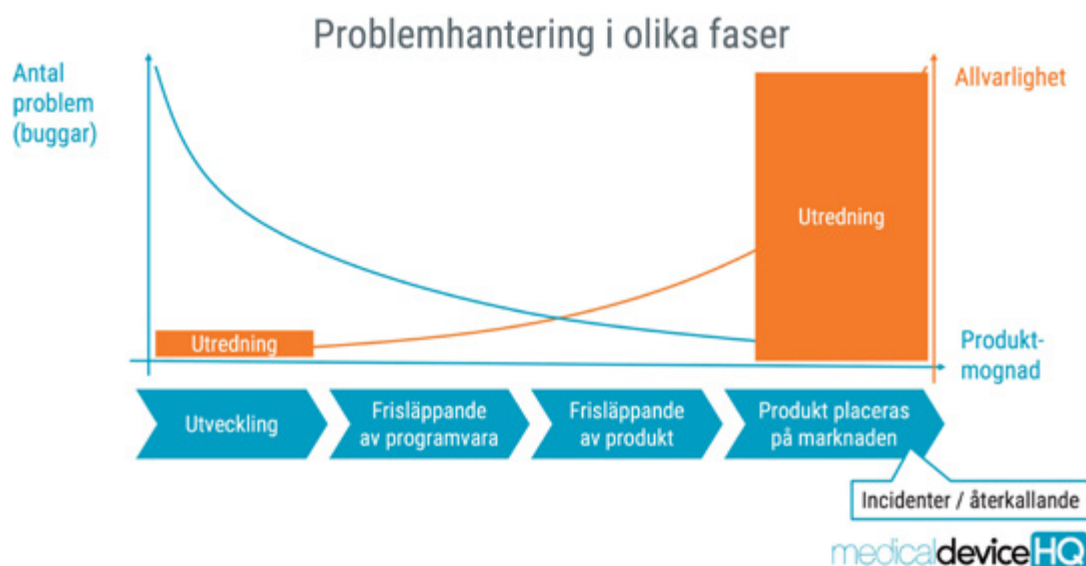
Problemhantering

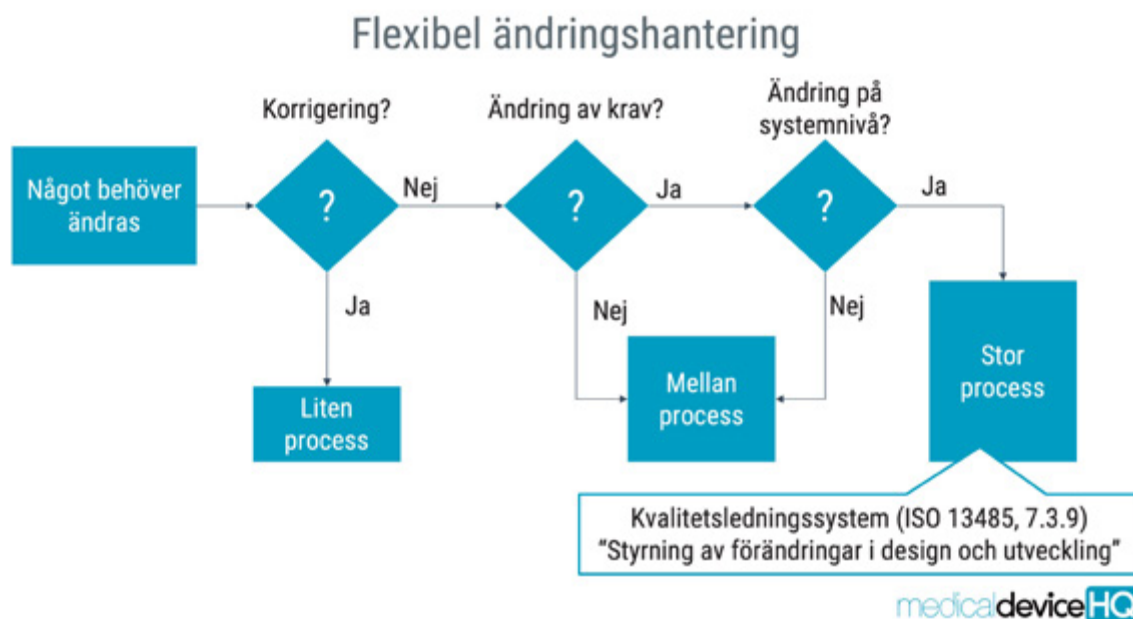
Oväntade problem är en del av utvecklingen av programvara och därför definierar IEC 62304 krav på en problemhanteringsprocess. Ett systematiskt och strukturerat tillvägagångssätt för problemlösning ökar effektiviteten och minskar risken för införandet av nya fel i programvaran till följd av att befintliga fel åtgärdas.

I grund och botten handlar problemlösning enligt IEC 62304 om att identifiera, analysera och korrigera avvikelser. En avvikelse kan vara allt från en kodbugg till ett konstruktionsfel. Det är viktigt att dokumentera dessa avvikelser noggrant med tydliga beskrivningar och under vilka omständigheter de uppstår.

När man skapar en problemlösningsprocess för programvara är det klokt att börja med en lättviktig problemlösningsprocess för att undvika att dränka de tidiga utvecklingsfaserna med administrativt arbete.

I de tidiga faserna kan det räcka med ett enkelt ärendehanteringssystem för att hantera upptäckta problem. Men när projektet fortskrider rekommenderas en mer sofistikerad metod för mer djupgående undersökningar i syfte att förhindra framtida återkallelser av den medicintekniska produkten.





Ändringshantering

Kontroll av ändringar krävs enligt IEC 62304. Det är inte bara tekniksnaack utan en grundläggande princip för att säkerställa kvalitet och säkerhet för mjukvaran i medicintekniska produkter.

När man utformar en process för ändringshantering bör man hitta en balans mellan kontroll och effektivitet i processen. En onödigt rigid process kan effektivt döda ett utvecklingsteams prestanda utan några tydliga fördelar.

Ett vanligt misstag är att dokumentera för mycket för tidigt. Om en programvaruutvecklare upptäcker en mindre bugg bör det i de flesta

fall räcka med att dokumentera upptäckten och korrigera problemet. Eftersom kraven inte har ändrats är det en korrigering av något som redan har godkänts, och värdet av att starta en omfattande utredning med tillhörande dokumentation är i de flesta situationer tveksamt.

Ett annat misstag är att involvera för många i ändringshanteringen. Ifrågasätt vilket värde enskilda personer tillför innan de bjuds in att delta i processen.

Flödet ovan är inte ett krav i IEC 62304 men tänkt att väcka idéer om hur man kan utforma en flexibel ändringshantering och samtidigt uppfylla kraven i IEC 62304.

10. Fristående programvara och AI

Författare: Christian Kaestner Medical Device HQ

Fristående medicinteknisk programvara kallas ofta SaMD som står för "Software as a Medical Device". Det här avsnittet fokuserar på standarder som gäller för SaMD. Det tar också upp vad utvecklare av programvara ska tänka på vid användning av moderna metoder som artificiell intelligens (AI), maskininlärning (ML) samt kontinuerlig integration (CI) och driftsättning (CD).

SaMD definieras av International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) som: "Programvara som är avsedd att användas för ett eller flera medicinska ändamål utan att vara en del av en medicinteknisk hårdvara."

Det finns inga särskilda bestämmelser för SaMD. De vanliga standarderna och regelverken gäller. Det finns dock en specifik standard som är relevant för SaMD, IEC 82304-1. Denna standard fungerar som utgångspunkt för att identifiera högnivåkrav för utveckling av fristående programvara. För det faktiska utvecklingsarbetet hänvisar IEC 82304-1 till livscykelstandarden IEC 62304, som definierar krav på "hur man arbetar" när man utvecklar programvara.

En vanlig missuppfattning är att SaMD måste hanteras på ett annat sätt än fysiska produkter för att uppfylla lagar och standarder. En förklaring kan vara att många är vana vid att uppfylla lagkrav baserat på egenskaper som vikt, strömstyrka och temperatur. SaMD saknar vanligtvis sådana fysiska egenskaper men har istället andra som beräkningsnoggrannhet, bildupplösning och skydd av dataintegritet.

Om det är svårt att förstå SaMD i ett regulatoriskt sammanhang, testa att använda en 'black box'-strategi. Placera SaMD i en låda, glöm tekniken och ställ frågan: Vad måste göras för att visa att produkten är säker? Svaren kanske förvånar eftersom de inte skiljer sig från traditionella medicintekniska produkter. Black box-enheten måste vara säker och till nytta för patienten och

uppfylla regelverket vilket bland annat innebär att utvecklare måste:

- Påvisa klinisk relevans.
- Följa lagar och standarder för integritet och dataskydd.
- Arbeta med riskhantering under hela livscykeln.
- Genomföra tester för att visa att tillämpliga krav är uppfyllda.

Skillnader mellan SaMD och andra typer av medicintekniska produkter

De utvecklingsmetoder som används för att utveckla programvara, särskilt SaMD, skiljer sig ofta från traditionella metoder för utveckling av medicintekniska produkter. Det innebär flera utmaningar:

- Implementering av ändringar och uppdateringar kan gå mycket snabbare i mjukvara än i traditionella produkter. Det kan orsaka friktion mellan långsamma existerande arbetsmetoder och programvaruutvecklare.
- Moderna strategier för programvaruutveckling, som Scrum eller CI/CD, passar dåligt ihop med traditionella metoder för designkontroll, vilket ofta bidrar till frustration och utmaningar. (Men de är helt okej att använda.)

SaMD har även funktioner som inte är vanligt förekommande i traditionella medicintekniska produkter, till exempel:

- Med SaMD är det möjligt att utveckla vårdtjänster på distans och ta hand om patienter i avlägsna områden eller med rörelsehinder, medan traditionell medicinteknisk utrustning kräver fysisk interaktion.

- SaMD kan användas på flera plattformar och enheter, inklusive surfplattor, mobiltelefoner, datorer och molnet, vilket gör det mycket tillgängligt och flexibelt.
- SaMD kan enkelt uppdateras eller modifieras för att hålla jämna steg med nya forskningsframsteg, medan traditionella medicintekniska produkter kan kräva omfattande omdesign eller behöva bytas ut.

IEC 82304-1

För att hjälpa till att övervinna specifika SaMD-utmaningar beskriver produktstandarden IEC 82304-1 krav för utveckling av programvara som körs på allmänna datorplattformar. Det gör standarden till en bra utgångspunkt på vägen mot att uppfylla gällande lagkrav.

Standarden IEC 82304-1 gäller för hälsoprogramvara som är utformad för att fungera på allmänna datorplattformar och är avsedda att frisläppas på marknaden utan dedikerad hårdvara. IEC 82304-1 definierar hälsoprogramvara som: "Programvara avsedd att användas specifikt för att hantera, upprätthålla eller förbättra enskilda personers hälsa, eller för att ge vård".

Programvara som medicinteknisk produkt, SaMD, omfattas av definitionen av programvara för hälso- och sjukvård och är en del av den nedre vänstra rutan i bilden nedan.

	Medicinsk användning	Allmän hälsnytta
För specifik hårdvara	Programvara som är inkluderad i en fysisk medicinteknisk produkt (omfattas av IEC 62304)	Programvara som är inkluderad i en fysisk produkt med hälsnytta, till exempel en pulsklocka
Allmänt tillgänglig hårdvara	Fristående programvara (omfattas av IEC 62304 och IEC 82304-1)	Fristående programvara med hälsnytta, till exempel en träningsapp (omfattas av IEC 82304-1)

HÄLSOPROGRAMVARA ENLIGT IEC 82304-1

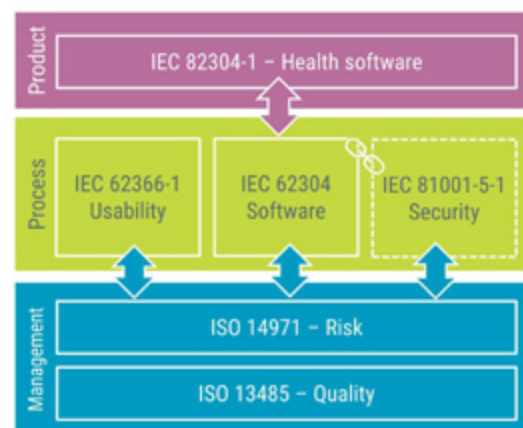
MATRISEN VISAR HUR IEC 62304 OCH IEC 82304-1 ÄR APPLICERBARA FÖR OLIKA TYPER AV PROGRAMVARA.

Syftet med standarden IEC 82304-1 är att identifiera produktkrav för tillverkare av programvara för hälso- och sjukvård. Det kan till exempel vara krav på riskhantering, produktvalidering och instruktioner för användning.

De flesta medicintekniska produkter måste uppfylla mer än en standard. Det beror på att varje standard har olika syften. Vissa är breda och omfattar alla typer av medicintekniska produkter, medan andra är mycket specifika.

I bilden nedan är de översta standarderna tillämpliga på de flesta SaMD-produkter och bör följas. Under finns en lista över resurser som kan användas beroende på teknikinnehåll och det specifika syftet med produkten.

Applicerbara standarder för fristående programvara



medicaldeviceHQ

Skapandet av IEC 82304-1 drevs i grunden av den växande betydelsen och användningen av programvara inom hälso- och sjukvården och är en produktstandard som kompletterar processtandarden IEC 62304. I korthet kan man säga att processtandarden anger hur man ska arbeta medan produktstandarden handlar om hur man ska designa.

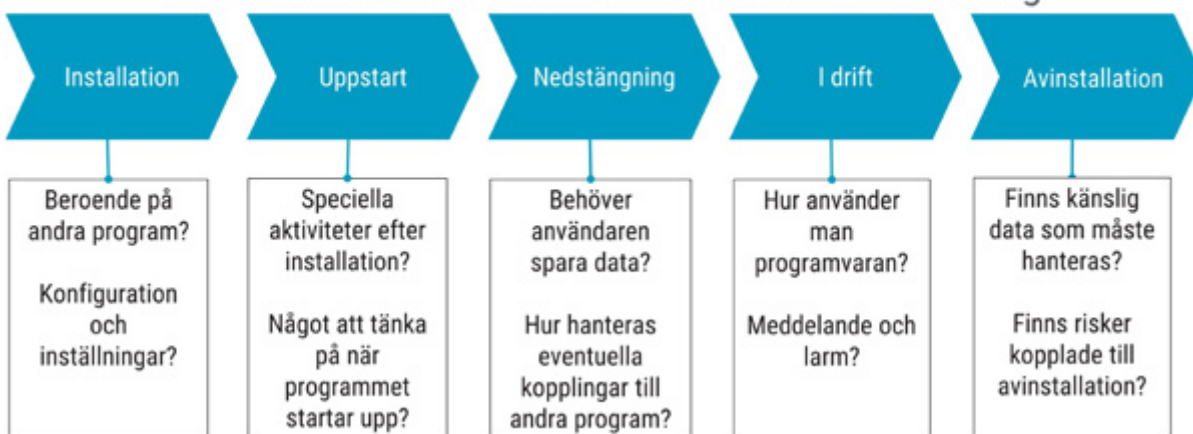
Inför ett eventuellt införande av IEC 82304-1 i organisationen är en bra utgångspunkt att granska det befintliga kvalitetsledningssystemet eftersom många krav sannolikt redan är uppfylla. Det beror på att IEC 82304-1 har flera liknande krav som ISO 13485, till exempel på validering av en konstruktion och fastställande av krav baserat på avsedd användning.

Överlappet mellan standarderna beror på att programvara för hälso- och sjukvård omfattar både medicintekniska produkter och programvara för icke-medicintekniska produkter. ISO 13485 och ISO 14971 är inte obligatoriska för tillver-

kare av icke-medicinsk utrustning, och det är därför osannolikt att de används. Det är därför IEC 82304-1 innehåller grundläggande krav som liknar de krav som redan finns i ISO 14971 och särskilt ISO 13485.

Den del av standarden som ger den största fördelen är avsnitt 7: "Identifiering av hälsoprogramvaruprodukter och medföljande dokument". Vid första anblick kan innehållet uppfattas som överväldigande och alltför detaljerat. Men bli inte avskräckt, här finns en hel del värdefullt att tänka på. Att investera tid i att identifiera tillämpliga dokumentationskrav enligt IEC 82304-1 kommer att löna sig när det är dags att förbereda den tekniska dokumentationen för granskning. Att uppfylla kraven i IEC 82304-1 hjälper till att uppfylla många krav som finns i bilaga I i MDR och IVDR – Allmänna krav på säkerhet och prestanda (GSPR) och FDA:s vägledande dokument för 510(k)-ansökan.

Aktiviteter som ska inkluderas i en bruksanvisning



Utveckling av SaMD enligt IEC 82304-1

IEC 82304-1 har inga specifika krav för programvaruutveckling, utan hänvisar till standarden IEC 62304. I IEC 62304 finns det inga krav på utvecklingsmetoder, men den innehåller flera krav på utvecklingsprocessen, till exempel definition av utvecklingsmetodik, fastställande av krav- och riskhantering av programvara.

Kontinuerlig integration (CI) och driftsättning (CD) är ett populärt tillvägagångssätt för modern programvaruutveckling. Kontinuerlig integration är ett bra arbetssätt för SaMD, men var försiktig med kontinuerlig driftsättning.

Fullt implementerat kan kontinuerlig driftsättning automatiseras så att nya programvaruversioner tas i drift dagligen eller oftare. Under drift ser övervakningen till att problem upptäcks, snabbt återkopplas till utvecklingsavdelningen och åtgärdas i nästa driftsättning. Konceptet är utmärkt, men i ett medicintekniskt sammanhang är det kanske inte alltid önskvärt eftersom:

- Dokumentation måste matcha: Varje lansering till slutanvändaren måste dokumenteras som en produktlansering, inklusive uppdaterad dokumentation, till exempel bruksanvisningar och tillämplig installationsdokumentation.
- Slut användaren är inte en försökskanin: Att snabbt åtgärda programvaruproblem är förvisso utmärkt men vid utveckling av medicintekniska produkter ska det inte finnas några problem över huvud taget. Så även om gedigen CI/CD syftar till att skapa högkvalitativ programvara genom att vara lyhörd för användarproblem, räcker inte detta för medicintekniska produkter där säkerheten bör vara proaktiv.

Ett alternativ till kontinuerlig *driftsättning* är kontinuerlig *leverans*. Det innebär att kodändringar automatiskt byggs ihop och förbereds, men driftsättningen sker inte automatiskt. Kontinuerlig leverans möjliggör mer manuell kontroll över driftsättningssprocessen och kan innebära att koden testas i en så kallad staging-miljö innan den driftsätts.

Designöverföring för SaMD

Varken IEC 82304-1 eller IEC 62304 nämner något om designöverföring, men det är en viktig aktivitet i ISO 13485 (klausul 7.3.8):

"Organisationen skall dokumentera förfaranden för överföring av konstruktions- och utvecklingsresultat till tillverkningen. Dessa förfaranden skall säkerställa att konstruktions- och utvecklingsresultat verifieras vid tillverkningen. Dessa förfaranden skall säkerställa att konstruktions- och utvecklingsresultat verifieras som lämpliga för tillverkning innan de blir slutliga produktions-specifikationer och att produktionskapaciteten kan uppfylla produktkraven."

Hur designöverföring ska tillämpas på programvara och i synnerhet för SaMD är inte uppenbart. En metod är att dokumentera en bekräftelse på att den programvara som har verifierats och validerats uppfyller produktkraven när den har installerats i sin driftsmiljö.

Det finns ingen mall för den perfekta SaMD-överföringen, men några exempel illustreras nedan.

Exempel på överföring av programvara till produktion

- **Programvara som molntjänst**
 - Programvaran laddas upp till produktionsmiljön.
 - Ett urval av funktionstester görs för att bekräfta att programvaran fungerar som avsett.
- **Programvara som app**
 - Programvaran laddas upp till lämplig app-tjänst, exempelvis Google Play eller AppStore.
 - Ladda ner appen från respektive tjänst.
 - Bekräfta att programvaran är korrekt genom att antingen:
 - A. installera programvaran och kör ett urval av funktionstester **eller**
 - B. verifiera programvarans checksumma.

- **Programvara för dator**

- Ladda programvaran på lämplig media.
- Ladda ner programvaran enligt bruksanvisningen.
- Bekräfta att programvaran är korrekt genom att antingen:
 - A. installera programvaran och köra ett urval av funktionsteste **eller**
 - B. verifiera programvarans checksumma.

Artificiell intelligens

Med den ökande datorkraften har artificiell intelligens (AI) blivit ett möjligt designalternativ för många tillämpningar, inklusive medicintekniska produkter. Även om AI kan implementeras i all programvara för medicintekniska produkter är SaMD-tillämpningar dominerande, vilket framgår av antalet FDA-ansökningar under de senaste åren. Under 2019 mottog FDA över 200 ansökningar om AI/ML-baserad SaMD.

När man diskuterar AI och maskininläring (ML) i medicintekniska produkter är det viktigt att förstå skillnaden mellan låsta system och adaptiva system. I dagsläget är alla medicintekniska system som implementerar någon typ av AI-teknik låsta system, vilket innebär att de inte kan ändras efter lansering.

Det är rimligt att anta att AI-baserade medicintekniska produkter kommer att förbli låsta system under en överskådlig framtid. Det går knappt att föreställa sig utmaningarna med en medicinteknisk produkt som ändrar sina egenskaper på egen hand efter lanseringen. Hur ska till exempel klinisk prestanda och säkerhet säkerställas?

Tillsynsmyndigheterna ser behovet av att uppdatera AI-baserade applikationer och så småningom träna om algoritmer baserat på ny data – utan att kräva nya godkännanden. Sådana uppdateringar förväntas dock fortfarande ske under kontrollerade former och är inte tänkta att initieras autonomt av programvaran.

Flera tillsynsmyndigheter arbetar med ett risk- och evidensbaserat tillvägagångssätt för att hantera förändringar för maskininlärningsaktiverade enheter. Detta tillvägagångssätt kallas för förutbestämda planer för förändringskontroll (FDA, Predetermined Change Control Plans).

AI och SaMD – Potentiella användningsområden

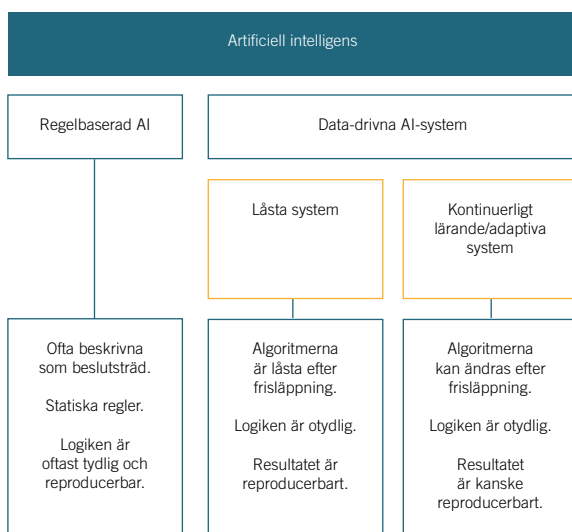
Det finns olika potentiella användningsområden för AI i SaMD-utvecklingen. I följande avsnitt finns några exempel på hur AI kan användas i arbetet med SaMD.

AI som digital utvecklingsassistent

Det är ingen hemlighet att programvaruutvecklare ibland använder sökmotorer för att lösa kodningsproblem. Med introduktionen av tjänster som ChatGPT, som baseras på stora språkmodeller, kommer digitala assistenter förmodligen att bli mycket vanliga som expertgranskare av programkod.

Användning av AI för att hjälpa till med regulatoriska utmaningar

Det här området är fortfarande relativt nytt, men digitala tjänster baserade på språkmodeller dyker



upp och hjälper till att formulera krav på design-input och relevanta testfall för designverifiering.

Vissa av dessa tjänster hjälper till att granska offentlig information, till exempel föreskrifter och tillhörande vägledningsdokument.

Generering av testdata

Att använda simulering vid utveckling och testning av programvara är ett väletablerat arbets-sätt. Till exempel bör ett enhetstestramverk med en fördefinierad stimulus resultera i ett förutsägbart beteende. Vissa tillämpningar kan dra nytta av maskininlärning för att generera nya testdata som annars skulle vara svåra att skapa.

AI i en produkt

AI- och ML-algoritmer används ofta i SaMD för att snabbt analysera stora datamängder. De kan till exempel användas för att upptäcka mönster eller avvikelser i medicinska bilder, ställa diagnoser baserat på historisk data eller till och med rekommendera behandlingsalternativ.

Användningen av AI och ML i SaMD innebär vissa utmaningar. Dessa tekniker är komplexa och deras beslutsprocesser kan vara svåra att

förstå, även för experter. Dessutom utgör ofta AI/ML-algoritmer en betydande del av en produkts avsedda användning vilket gör det svårt att utvärdera att SaMD är säkert och effektivt.

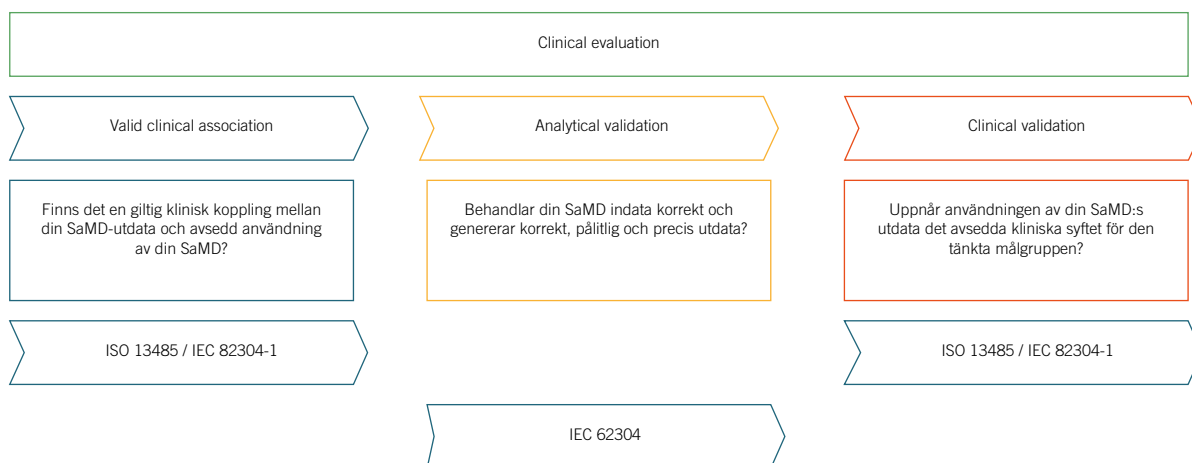
Vanligtvis används klinisk utvärdering för att utvärdera hur bra en produkt uppfyller avsedd användning. Principerna kring klinisk utvärdering är en bra startpunkt för att identifiera tester och acceptanskriterier för AI/ML-baserade produkter.

International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) har utfärdat en vägledning om klinisk utvärdering av SaMD, som också har antagits som en FDA-vägledning. I EU har IMDRF:s vägledning påverkat inrättandet av guiden MDCG 2020-1 "Guidance on Clinical Evaluation (MDR) / Performance Evaluation (IVDR) of Medical Device Software".

Sammanfattningsvis fokuserar IMDRF:s vägledning på följande tre områden: Giltig klinisk association, analytisk validering och klinisk validering.

Ett praktiskt tillvägagångssätt för att dokumentera information som är relevant för en klinisk utvärdering är att använda standarderna IEC 82304-1 och IEC 62304, vilket illustreras i bilden nedan.

Hur kan man dokumentera AI-utveckling?



NOT: INFORMATIONEN KOMMER FRÅN IMDRF-GUIDER OCH INTERNATIONELLA STANDARDER SKRIVNA PÅ ENGELSKA. FÖR ATT UNDVIKA ÖVERSÄTTNINGSFEL HAR VI VALT ATT BEHÅLLA EN DEL ENGELSKA FORMULERINGAR.

IEC 82304-1 hjälper till att besvara frågor om giltiga kliniska samband och klinisk validering. Standarden kräver att följande information identifieras, vilket ger en bra utgångspunkt för att etablera ett giltigt kliniskt samband.

- Krav på produkten.
- Avsedd användning.
- Avsedd användarprofil, exempelvis åldersgrupp, könsfördelning eller liknande.
- Dessutom stöds klinisk validering av IEC 82304-1 genom krav på identifikation av:
 - Valideringsmetoder.
 - Kriterier för godkännande.
 - Valideringsaktiviteter.

Framtiden för SaMD

Marknaden för medicintekniska produkter växer kontinuerligt och SaMD är starkt bidragande till denna trend.

Med ökad datorkraft blir programvaruapplikationerna alltmer avancerade och sofistikerade. När det gäller medicintekniska produkter kommer mjukvara inte bara att bidra till bättre vård utan kan också leda till betydande kostnadsbesparingar.

Relevant data är nyckeln till att träna AI till att bli användbara produkter. För att träna framtida algoritmer kommer efterfrågan på verkliga patientfall och småningom kanske kompletta patientjournaler, att öka.

Denna efterfrågan på data kommer sannolikt att utlösa utmanande diskussioner om sekretess och integritet kontra värdet av att utveckla bättre medicintekniska produkter. Det kommer leda till en ny typ av utvärdering av nytta och risk. Inom EU har det skett många betydande förändringar i och med införandet av flera förordningar som är relevanta för SaMD:

- MDR
- IVDR
- GSPR
- Cybersäkerhet
- AI-lagstiftning (under utarbetande)

Även i andra regioner sker en snabb uppdatering av de regulatoriska kraven. FDA höjer till exempel kontinuerligt ribban för både cybersäkerhet och AI.

11. Elektronikkonstruktion

Författare: Håkan Liljgren PREVAS, Thomas Bergström PREVAS, Micael Johansson PREVAS, Jenny Larsson Falk Intertek

För elektronik i medicintekniska produkter ställs särskilda krav som finns i standarden IEC 60601. Detta kapitel går igenom ett antal viktiga punkter som elektronikkonstruktörer bör tänka på.

Isolation

Medicintekniska produkter som ansluts till elnätet delas enligt IEC 60601 in i två klasser beroende på hur patient och operatör skyddas från elektrisk stöt. Dessa är klass I för skyddsjordade produkter och klass II för ojordade samt batteridrivna produkter. I andra standarder förekommer också en tredje klass, klass III, för utrustning som matas av ett SELV-aggregat (Safety Extra-Low Voltage).

Enligt standarden ska både klass I och klass II ha två lager av isolering. Standarden skiljer också på patient- och operatörsskydd där patientskyddet ska klara högre nivåer. Anledningen till de högre kraven på patientskydd är att patienten kan vara nedsövd och oförmögen att säga ifrån om ett fel skulle inträffa. Patienten kan också vara extra känslig för elektricitet till exempel vid kemoterapi-behandling mot cancer.

Klass I: Höljet är skyddsjordat och ett lager isolering, så kallad grundisolering, används. Om det blir ett fel i grundisoleringen kommer det skyddsjordade höljet att skydda, och om det blir ett fel i jordningen så kommer grundisoleringen att skydda. Grundisoleringen ska klara den provspänning som krävs vid en viss arbetsspänning. En grundisolering runt exempelvis en 230 V AC-ledare måste klara ett spänningsprov på 1500 V.

Klass II: Här är höljet ojordat. För ojordade produkter krävs dubbelisolering med ett lager grundisolation och ett lager tilläggsisolation. Det andra lagret kommer att skydda om det blir fel i det första. Det är också tillåtet med ett enda

lager isoleringen med dubbelt så hög isolation som en grundisolering. Det kallas då förstärkt isolation.

Delar som måste vara i kontakt med patient, till exempel elektroder till EKG-utrustning, kan klassas enligt tre olika nivåer: Typ B, BF och CF. För dessa tillkommer ytterligare isolering.

Typ B (Body): Dessa är vanligtvis jordade och kan ge upphov till höga läckströmmar genom patienten. Typ B är inte tillåten för permanent anslutning till patient, till exempel EKG- eller EEG-elektroder.

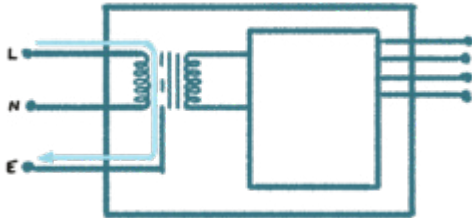
Typ BF (Body Floating): Dessa är elektriskt flytande och är tillåtna för permanent anslutning till patient.

Typ CF (Cardiac Floating): Dessa har högst isolationskrav och är tillåtna för hjärtnära anslutning.

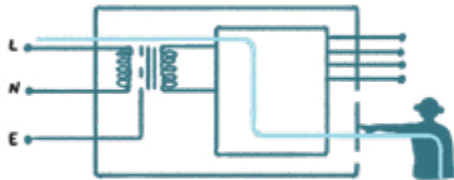
Läckströmmar från medicinsk utrustning delas in i fyra typer:

- **Jordläckström.** Läckström från matningsspänning till skyddsjord.
- **Läckström från hölje.** Läckström från utrustningens hölje via operatör till skyddsjord.
- **Patientläckström.** Läckström från delar anslutna till patienten till skyddsjord.
- **Patientmätström.** Ström mellan de patientanslutna delarna.

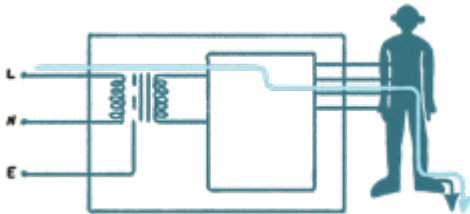
Enligt IEC 60601 är tillåten jordläckström 5 mA, och tillåten läckström från hölje 100 μ A. Tänk på att om det finns berörbara delar som är jordade så kan jordläckströmmen bli läckström från höljet vid enkelfel på anslutningen till skyddsjord. För isolerade höljen mäts läckströmmen från höljet upp med en metallfolie på 20 x 10 cm mot höljet för att simulera hudkontakt till patient. Folien kan ge tillräckligt hög kapacitans mot strömförande delar i utrustningen för att gränsvärdena ska överskridas. Läckströmmarna orsakas vanligtvis av kapacitansen mellan spän-



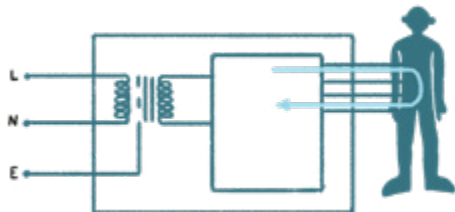
Jordläckström



Läckström från hölje



Patientläckström



Patientmätström

ningsaggregatens primär- och sekundärsida. Se därför till att välja spänningsaggregat med låg kapacitans mellan primär- och sekundärsida. Gränsvärdena för tillåten patientläckström ligger mellan 10 och 100 μA beroende på om anslutningen är nära hjärtat eller inte. För givare som ansluts till patienten så krävs hög isolation både för att uppfylla kraven på låga patientläckströmmar och för att klara nivån vid spänningsprov. En defibrillator ger spänningspulser på åtskilliga kV och om givare ska kunna vara anslutna samtidigt som en defibrillator används så kan det vara en utmaning att konstruera elektronik som tål det. Det finns isolerade förstärkare att köpa med inbyggd isolerad spänningsmatning som ger matningsspänning till den isolerade sidan och med en isolerad förstärkare som antingen har ingången eller utgången på den isolerade sidan. En isolerad DC/DC-omvandlare kan också användas för att få isolerad matning, men de kan vara svåra att konstruera på grund av höga krav på isolation. Det finns dock färdiga och certifierade DC/DC-omvandlare för kretskortsmontage som gör uppgiften enklare.

Optokopplare kan också användas för isolation och fungerar bra för överföring av digitala signaler. För analoga signaler kan olinjäritet och åldrande av lysdioden ställa till med problem. Tänk på att komponenterna som överbryggar isolationen måste tåla den isolations-spänning som krävs och att även kretskortet måste vara utformat så att det är tillräckliga luftgap och krypavstånd mellan kopparbanor på den isolerade och den oisolerade sidan. Vilka avstånd som krävs finns angivet i IEC 60601-1. För att skydda ingångar mot höga spänningspulser, från till exempel en defibrillator, kan man lägga höghögmsiga motstånd i serie. Motstånden måste begränsa strömmen till en nivå så att elektroniken efter tål den. Tänk också på att motstånden ska tåla den effekt som utvecklas.

Felsäkert beteende

Medicintekniska produkter ska vara säkra även om ett fel inträffar. Fel delas in i tre nivåer beroende på sannolikheten för att de ska uppstå: mycket osannolika, relativt osannolika och troliga.

För fel som räknas som mycket osannolika behövs normalt inga åtgärder. Det gäller till exempel för komponenter som är certifierade enligt den standard som produkten ska uppfylla.

För fel med lite högre sannolikhet, men som ändå är relativt osannolika, så krävs ytterligare skydd som ser till att produkten är säker även om felet inträffar. Säg att det finns ett överströmsskydd som ska koppla ur en prob vid för hög ström. Om ett fel i överströmsskyddet kan medföra skada hos patienten så krävs ytterligare skydd, till exempel med redundans av överströmsskyddet. Observera att om de två överströmsskydden skulle matas från samma spänningskälla så kan båda sluta fungera om matningsspänningen till överströmsskydden försvinner. Produkten kan då bli farlig redan efter ett fel.

För fel som räknas som troliga krävs att produkten är säker även om alla felen inträffar. Exempelvis om givare kopplas in till fel kontakt. Systemet ska då vara säkert för alla kombinationer av felkopplade kablar och inte bara om en kabel kopplats fel. Sen är det en annan sak att systemet kanske inte fungerar med en massa felkopplade kablar. Det väsentliga är att varken patient- eller operatörssäkerheten äventyras.

Att analysera vad som kan gå fel och hur man ska konstruera för att det ska vara säkert blir snabbt mycket komplicerat. Försök därför att använda certifierade komponenter så långt det går. En certifierad komponent räknas vanligtvis som säker i och med certifieringen, men riskanalys ska ändå göras där åtgärden att använda en certifierad komponent dokumenteras som riskreducerande åtgärd. Riskanalysen kan också leda till insikten att en certifierad komponent inte räcker för att hantera risken utan att ytterligare åtgärder krävs.

Sannolikheten för att två eller fler relativt osannolika fel ska inträffa under produktens livstid anses vara så pass låg att man inte behöver ta hänsyn till det i konstruktionen, men det är tillverkarens ansvar att analysera alla risker som kan förknippas med produkten och definiera åtgärder för dessa så att patienten och användaren skyddas.

Riskanalysen ska också beskriva hur systemet ska reagera vid ett fel. I ett medicintekniskt system är det inte självklart att till exempel en avstängning är den säkraste åtgärden. Ett system som använder en flödesgivare för att se till att en pump håller ett konstant flöde bör kanske inte stänga av pumpen om det blir glappkontakt till flödesgivaren. Patienten riskerar då att skadas. I det läget kan det vara bättre att aktivera ett larm och fortsätta köra pumpen på ett fabriksinställt varvtal istället för att larma och sedan stänga av pumpen. Det är något som tillverkaren är ansvarig för att analysera och dokumentera i riskanalysen. Där definieras också vilka riskreducerande åtgärder som anses tillräckliga.

Det finns medicintekniska produkter som kan vara uppenbart farliga om de används felaktigt, men som ändå är godkända. En avvägning görs om nyttan är större än risken. Om en medicinteknisk produkt är till för att döda vävnad med hjälp av höga strömmar som är långt över gällande gränsvärden, till exempel vid ablation, så kan det ändå godkännas om nyttan bedöms vara större än risken. Alla risker kring detta ska tas upp i riskanalysen. Till exempel ska strömmen ha tillräckligt hög frekvens för att inte orsaka kramper hos patienten samtidigt som operatören ska skyddas från höga strömmar. Effekten ska kunna styras och övervakas, inget farligt får inträffa om ett fel uppstår. Ta hjälp av expertkunskap hos konsultföretag eller testhus som ska utföra provningen och på ett tidigt stadium utvärdera om designen är tillräckligt säker i enlighet med sin avsedda användning.

EMC

EMC-kraven är högre för medicintekniska produkter än för många andra produkter. Det gör att det krävs större ansträngning när det gäller utformning av skärmning, kretskortslayout och filtrering av kraftmatning och signaler. Bra skärmning kan ta bort en stor del av de luftburna störningarna från kretskort, kablage och kraftaggregat. Den svaga punkten är ofta de anslutna kablagen. Signalkablar kan skärmas, men kraftmatningskablar från elnätet är sällan skärmade. Nätfrekvensen på 50 Hz är dock så låg, att det oftast går att sätta tillräckligt stora filter på kraftmatningen. Det finns nätfilter och kraftaggregat som uppfyller IEC 60601-1. Använd dessa och se till att det finns tredjepartscertifikat som visar att komponenten uppfyller IEC 60601-1. Det är dock ingen garanti för att EMC-kraven kommer att uppfyllas.

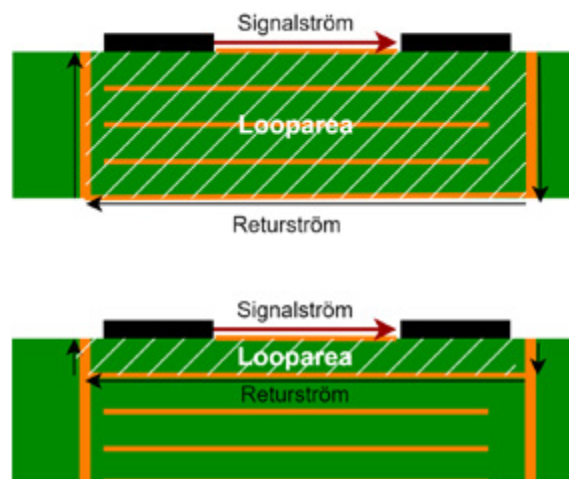
De medicinska kraven med hög isolation mellan olika delar ger ofta EMC-problem. Isolationsgränssnitt som använder switch-teknik för kraft- och signalöverföring är ofta problematiska ur EMC-synpunkt. Störningar kan kopplas över kapacitivt till sekundärsidan och då måste störströmmen kunna ta sig tillbaka till primärsidan. Det kan lösas genom att koppla ihop jordplanen med kondensatorer. Tänk på att kondensatorerna måste tåla den isolationsspänning som krävs. Signaler in och ut från skärmburen (apparatens skärmhölje) bör filtreras så nära skärmväggen som möjligt. Signaler med låg frekvens kan filtreras med enkla RC-filter. Det fungerar däremot inte på högfrekventa signaler eftersom dessa signaler kommer att dämpas för mycket. Common-mode drosslar kan i dessa fall användas för att åtminstone dämpa common-mode störningarna.

Skärmade kablage ger bra dämpning av utstrålade störningar, men det hänger på att induktansen mellan kabelns skärm och skärmburen är väldigt låg. Så kallad 360°-anslutning av skärmen till kontaktdon ger låg anslutningsinduktans. Till patientanslutna delar är det inte alltid möjligt att använda skärmade kablar

eftersom skärmen bör vara ansluten till jord för att fungera bra. Detta gör det tyvärr svårt att uppfylla kraven på låga läckströmmar. Partvinnade kablage kan också dämpa störningar en hel del. Tänk på att i varje par så ska den ena ledaren vara returledaren.

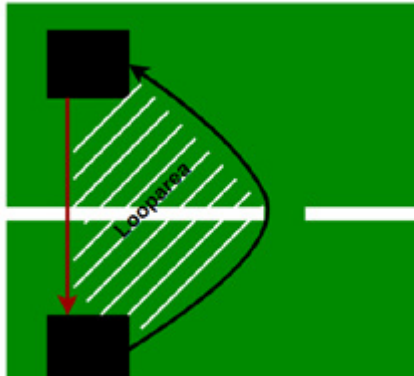
Displayer, särskilt stora displayer, är ofta problematiska, både för emission och immunitet, särskilt elektrostatisk urladdning, Electro Static Discharge (ESD). Det är viktigt att displayens metallhölje får en god, låginduktiv, anslutning till apparatens skärmhölje. Saknar apparaten skärmhölje kan problemen ibland lösas med en väl övertänkt anslutning till apparatens jordstrukturer. Om man inte kan avleda ESD-urladdningsström till en skärmkåpa, så är det viktigt att tänka över vart urladdningsströmmen ska ta vägen.

Ett kretskort kan ge förvånansvärt mycket utstrålning. Om looparean som bildas av returströmmen till en signal är stor så blir utstrålningen från kretskortet också stor. Därför bör varje signallager på kortet ha ett jordplan intill sig.

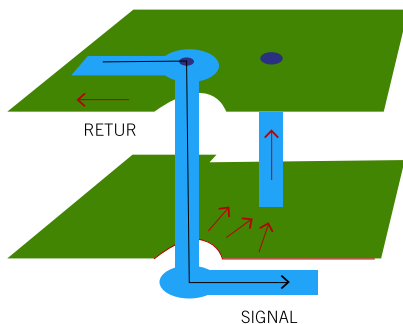


Det gör att returströmmen kan gå tillbaka nära signalen och den looparea som bildas minimeras. Om det finns slitsar i jordplanen så bör man aldrig låta signaler korsa slitsarna. Då bildas stora loopareor som kommer att

fungera som loopantennerna. Dra då signalerna över bryggan som förbinder jordplanen eller undvik slitsar i jordplanen genom bättre komponentplacering.



När en signal byter lager så kan en jordvia placeras intill signalvian. Det gör att returströmmen också kan byta till det jordplan som är närmast det nya signalplanet och därmed minskas looparean.



Försök se till att flankerna på signalerna är så mjuka som möjligt. För IC-kretsar där drivstyrkan på utgångar kan väljas, så blir flankerna mjukare vid svagare drivstyrka. Om drivstyrkan inte kan väljas så kan ett seriemotstånd sättas nära utgången. Om ett värde runt 20 till 40 ohm väljs, så får man även lite dämpning av reflektioner. Impedansen för ledare på kretskort ligger ofta runt 50 ohm och ut-impedansen för en utgång på en IC-krets ligger typiskt kring 10 till 30 ohm. Tillsammans med seriemotståndet blir då ut-impedansen i samma storleksordning som impedansen för ledaren.

12. Aktiva produkter

Författare: Jenny Larsson Falk Intertek, Micael Johansson PREVAS, Lisa Hamnede NEP – Nordic Engineering Partner, Hans Grönqvist RISE

Elektriska produkter

Medicintekniska produkter som kopplas till en strömkälla räknas som aktiva och på dessa ställs särskilda krav för att de inte ska orsaka skada. Mjukvara räknas som aktiva produkter. Det här kapitlet går igenom viktiga standarder att följa vid utvecklingen av elektriska produkter för att de ska blir så säkra som möjligt.

Standardserierna 60601 och 61010

IEC 60601, Elektrisk utrustning för medicinskt bruk, är en serie av standarder för elektriska medicintekniska produkter eller system. Produkter som är i direkt kontakt med patienten eller som överför energi till patienten behöver generellt följa denna standardserie. Några exempel är elektriska rullstolar, ventilatorer, narkosmaskiner, operationsbord och hjärtdefibrillatorer.

Det finns också en motsvarande standardserie som inkluderar elektriska in-vitro diagnostiska produkter som heter IEC 61010, Elektrisk utrustning för mätning, styrning och för laboratorieändamål. Till denna finns tillägget IEC 61010-2-101 som innehåller specifika krav för in-vitrodiagnostiska produkter.

Standarderna behandlar grundläggande säkerhet och väsentliga prestandakrav för medicinteknisk elektrisk utrustning. Syftet är att säkerställa att inget enskilt elektriskt, mekaniskt, termiskt eller funktionellt fel ska utgöra en oacceptabel risk för patienter, operatörer eller servicetekniker. I dessa standardpaket ingår dessutom ett antal tillägsstandarder för bland annat radiologisk utrustning och elektromagnetisk kompatibilitet.

De olika tillägsstandarderna benämns på olika sätt:

- *Partikulär standard* är en tillägsstandard som behandlar en specifik produktgrupp.
- *Kollateral standard* är en standard som behandlar ett specifikt område eller en specifik funktion i produkten, till exempel EMC, användbarhet, fysiologisk återkoppling från patient, så kallad "closed-loop" eller användning för hemmabruk med avseende på säkerhet.
- *Tillägg* (amendment).
- *Refererad standard* behandlar till exempel komponenter såsom batterier, strömställare eller kontaktdon.

Harmoniserade standarder

Standarder som kopplas till specifika direktiv och förordningar kallas harmoniserade. För att kallas harmoniserad behöver standarden vara publicerad i EU-kommissionens officiella tidning. Genom att följa en harmoniserad standard anses tillverkaren uppfylla delar av de väsentliga kraven i den aktuella lagstiftningen. Harmoniserande standarder bygger oftast på standarder från Internationella Standardiseringsorganisationen (ISO) och International Electrotechnical Commission (IEC). De harmoniseras av EU-kommissionen via de europeiska standardorganisationerna CEN och CENELEC.

Harmoniserade standarder fungerar som en förlängning av lagstiftningen och är frivilliga att använda. Fördelen är att man som tillverkare inte behöver hitta alla lösningar och visa hur regelverket följs.

För att ge en bild av hur en till synes enkel produkt ändå är relativt komplex från ett regulatoriskt perspektiv så kan man använda en enkel batteridriven febertermometer som ett bra exempel.

Till att börja med är följande standarder i 60601-serien applicerbara:

- SS-EN 60601-1 / IEC 60601-1 (Grundstandard).
- SS-EN 60601-1-2 / IEC 60601-1-2 (EMC).
- SS-EN 60601-1-6 / IEC 60601-1-6 (Användbarhet, "Usability").
- SS-EN 60601-1-11 / IEC 60601-1-11 (Produkter för hemmabruk).
- SS-EN ISO 80601-2-56 (Produktspecifika krav för mätning av kroppstemperatur).

Andra standarder (ej komplett lista):

- SS-EN ISO 10993-1 (Biokompatibilitet).
- SS-EN ISO 15223-1 (Symboler).
- SS-EN ISO 20417 (Märkning/Manual).
- SS-EN ISO 14971 (Riskhantering).
- SS-EN 62304 / IEC 62304 (Livscykel mjukvara).
- SS-EN ISO 13485 (Kvalitetssystem).

Utöver standarder finns även tolkningsdokument. Inom EU publiceras dessa av MDCG-Medical Device Coordination Group och i USA av FDA. FDA publicerar även kompletteringar och tillägg till erkända standarder, så kallade recognized consensus standards.

Ta hjälp av standarderna

Jämfört med andra industrigrenar, där produkterna ofta liknar varandra, är medicinteknik ett område med många nydanande innovationer. För innovativa produkter spelar standarder en extra viktig roll för att hantera säkerheten.

Bakom standarderna ligger ett stort arbete av tusentals kompetenta personer som gått igenom mängder av incidenter och gjort massor av riskanalyser. Standardkraven kan ses som ett kondensat av denna samlade erfarenhet. Använd därför standarder som hjälp till att få en bra och säker produkt.

Vad betyder prefixen?

IEC är en global organisation som utvecklar och publicerar internationella standarder för elektroteknik och elektronik. Om en IEC-standard antas av nationella eller regionala myndigheter får den ett tillägg i benämningen.

- **Tillägget SS** står för "Svensk Standard", som betyder att standarden är utvecklad eller antagen av Swedish Standards Institute (SIS).
- **Tillägget EN** står för "Europeisk Norm", som betyder att standarden har anpassats på europeisk nivå av CENLEC eller CEN och är erkända i EU:s medlemsländer.

Medan IEC-standarder har en global räckvidd, är SS-EN-standarder specifikt antagna i Sverige som en del av den europeiska harmoniseringsprocessen. Därmed är det främst tillämpliga inom EU och EES. Internationella Standardiseringsorganisationen, ISO, är en annan global organisation som utvecklar och publicerar standarder för olika branscher och teknikområden. ISO-standarder är inte specifika för något land eller region och kan användas över hela världen.

Standarder underlättar och effektiviserar även riskhanteringen genom att peka på konkreta risker som produktägaren annars kan missa. Standarder kan även användas för att verifiera riskreducerande åtgärder. Det gäller då att den internationella standard man vill luta sig mot adresserar just den farliga situation som den riskreducerande åtgärden ska hantera. Kraven i standarden behöver också matcha produktens kravbild och tänkta användning samt specificera acceptanskriterier för kravet.



Det går heller aldrig att helt förlita sig på att standarder ska täcka alla riskfyllda situationer. Man måste tänka själv också. I ett fall körde en eldriven rullstol ner från en tågplattform i Nederländerna. Orsaken var att rullstolens funktion störts ut av signalerna från en GSM-basstation. Tillverkaren hade utgått från gällande harmoniserade standard som krävde test av immunitet mot elektromagnetiska fält upp till 1 GHz. När fallet kom upp i domstol hävdade åklagaren att tillverkaren borde insett att rullstolen skulle kunna användas i närheten av en basstation som vid denna tidpunkt kunde vara på 1,8 GHz. Företaget fälldes och den harmoniserade standarden kompletterades.

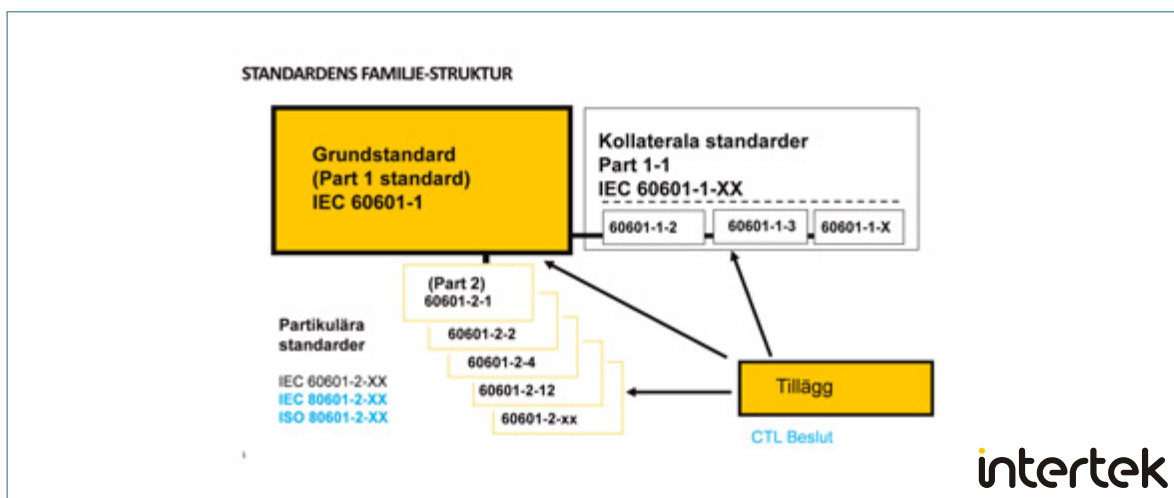
Var också medveten om att standarderna till och med kan ligga efter när det gäller säkerhetskrav. När många länder gemensamt ska komma fram till krav och enas, kan detta ta lång tid och därmed kan den senaste säkerhetsnivån ligga högre än standardens krav.

Struktur och uppbyggnad av 60601 och 61010

Grunden i de båda standardserierna är IEC 60601-1 och IEC 61010-1. De innehåller generella krav på elektriska produkter med avsedd användning inom medicinteknik. Standarden 61010 gäller laboratorieutrustning för bland annat analys eller sterilisering av instrument.

IEC 60601-familjen har en något mer komplex uppbyggnad jämfört med IEC 61010-familjen. Till de generella kraven i IEC 60601-1 tillkommer ett antal kollaterala standarder som ställer ytterligare krav på funktion eller installationsmiljö. Dessa kollaterala standarder gäller parallellt med huvudstandarderna och har samma tyngd och kan komplettera, ändra och ta bort krav i grundstandarderna. Exempelvis har IEC 60601-1-2 tillkommit för att hantera risker med elektromagnetiska störningar (EMD, Electro Magnetic Disturbances). För användarvänlighet och risker kopplade till användargrupper finns IEC 60601-1-6. Om en alarmfunktion används som riskreducerande åtgärd tillkommer krav från IEC 60601-1-8. När direkt återkoppling från patient används för att styra behandling, så kallad "closed loop", tillkommer krav från IEC 60601-1-10. Det finns även kravbilder för installation i hemlik vårdmiljö (IEC 60601-1-11) och i prehospital akutsjukvård (IEC 60601-1-12). Gemensamt för dessa är att de är sammanställda baserat på erfarenhet från verkliga händelser och expertkunskap i tekniska kommittéer.

Som hjälp för att använda och tolka 60601 finns den tekniska rapporten: "Medical electrical equipment – Part 4-3: Guidance and interpretation – Considerations of unaddressed safety aspects in the third edition of IEC 60601-1 and



proposals for new requirements” (Beteckning: IEC TR 60601-4-3).

För elektromagnetisk immunitet finns en motsvarande teknisk rapport som guidar till den kollaterala standarden IEC 60601-1-2. Rapporten heter “Medical electrical equipment – Part 4-2: Guidance and interpretation – Electromagnetic immunity: performance of medical electrical equipment and medical electrical systems” (Beteckning: IEC TR 60601-4-2).

Även Rigel Medical har en bra översikt över IEC 60601 standarderna, en del praktisk tips och förklaringar som heter: *A Practical guide to IEC 60601-1*¹ och som kan laddas ned gratis.

Vidare finns partikulära standarder (eller produktstandarder) som innehåller specifika krav på bland annat prestanda, säkerhet, märkning och tillhörande dokumentation för specifika produkter. En partikulär standard kompletterar, ändrar eller tar bort krav i grundstandarderna samt i de kollaterala standarderna (för 60601-serien) och är således ”högst” i hierarkin.

Illustrationen ovan visar uppbyggnaden ut av en standardfamilj. Här visas hur huvudstandarderna kopplas ihop med de kollaterala standarderna och hur tillägg i form av ”amendements” kan förändra och uppdatera en

standard. De senaste versionerna finns på IEC eller SIS hemsidor.

60601 eller 61010?

Exempel på produkter som skall följa IEC 60601-serien:

- Narkosmaskin
- Febertermometer
- Blodtrycksmätare
- Röntgenapparat
- EKG-apparat

Exempel på produkter som skall följa IEC 61010-serien:

- Blodglukosmätare
- Generell labbutrustning

In-vitroprodukter klassas olika i olika delar av världen. I USA anses till exempel ett embryo som en levande patient. Produkter som hanterar ett embryo, exempelvis för in-vitro-fertilisering, räknas därmed som medicintekniska. Det innebär att krav på läckströmmar och patientisolering måste inkluderas enligt IEC 60601-1.

¹ <https://www.rigelmedical.com/gb/downloads/Rigel-Medical-A-Practical-guide-to-IEC-60601-1.pdf>

I Europa klassas sådana produkter däremot som laboratorieinstrument, som följer standardserien IEC 61010.

Det finns exempel på gränsfall för vilken standard som ska följas. En diskmaskin som används för desinfektion räknas till exempel som en medicinteknisk produkt. Den avsedda användningen ger ändå att IEC 61010 är applicerbar i stället för IEC 60601.

Även i andra sammanhang kan det vara bra att kika på närliggande standarder, exempelvis kan kylskåpsstandaren IEC 60335-2-24 ge tips även åt tillverkare som använder kylmedel.

Hitta rätt standard

Första steget för att hitta vilka standarder som gäller för produkten är att söka på standardiseringsorganens hemsidor. I Sverige heter de SIS och SEK. Ett annat tips är att fråga testhus och konsulter. Några timmars konsulttid ger mycket tillbaka. En offert kan också hjälpa till att identifiera applicerbara standarder.

En annan metod för att få tips på standarder är att granska användarmanualen och "Declaration of Conformity" för produkter som liknar den egna.

Harmoniserade standarder i EU hittas på: https://single-market-economy.ec.europa.eu/single-market/european-standards/harmonised-standards_en

För att hitta den senaste versionen är SIS abonnemangstjänster ovärderliga. Även IEC har nyhetsbrev som går att prenumerera på.

Utanför EU

Beroende på i vilka länder produkten ska lanseras kan de elektriska kraven skilja sig åt. Produkter kan också klassas olika.

I USA har FDA ett program för produkter som är nya på den amerikanska marknaden, "Accreditation Scheme for Conformity Assessment" (ASCA), där tillverkare av medicintekniska

produkter uppmuntras att använda FDA-erkända frivilliga konsensusstandarder i sina ansökningar för marknadsgodkännande. FDA ackrediterar vissa testhus och godkänner vissa standarder. Målet är att förbättra och förenkla godkännandeprocessen.

Erkända konsensusstandarder som är godkända av FDA finns här: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfstandards/search.cfm>

För USA finns inget certifieringstvång för att få ett godkännande av FDA. Däremot kräver många användare av elektrisk medicinteknisk apparatur ett certifikat från ett testhus som är godkänt enligt NRTL (National Recognized Testing Laboratory), detta av försäkringsskäl. I en NRTL-certifierad produkt är de komponenter som har identifierats som kritiska låsta. Annars gäller inte produktcertifieringen. Vid en incident synas bland annat om någonting har förändrats i produkten sedan dess produktgodkännande. Om tillverkaren inte har haft kontroll på produktionslinan och säkerhetskritiska komponenter av någon anledning bytts ut kan produktens utförande bedömas att skilja sig från den komponentuppsättning som ingår i produktens certifikat. Det kan få förödande ekonomiska konsekvenser då tillverkaren kan hållas ansvarig för incidenten.

Ett NRTL-certifikat är något som de flesta stora testhusen har. Intertek har sitt ETL-märke och UL, CSA och TÜV har alla sina motsvarande program. Ett NRTL-certifikat kräver att tillverkaren tillåter de certifierande testhusen att inspektera produktionslinan fyra gånger per år. Detta är en verifiering som krävs för att vara NRTL-godkänd av OSHA (amerikansk myndighet för arbetsmiljöskydd). En ändring av de kritiska komponenter som identifierats vid en typprovning ska meddelas certifikatutställaren så att en bedömning om det påverkar produktens säkerhet kan göras innan ett byte sker. Ett tips är att redan från början ta fram alternativ till komponenter som har kortare livslängd än den tid produkten är tänkt att tillverkas. Byte av

vissa komponenter i ett senare skede kan annars betyda att det krävs en tilläggsprovning.

I Kanada gäller certifieringsplikt för medicintekniska produkter generellt. Samma program för NRTL-godkända testhus gäller dock så man kan använda sig av samma testhus men med tillägg för kanadensiska nationella kravbilder.

Kritiska komponenter

Kritiska komponenter är alla komponenter som direkt eller indirekt påverkar produktkvalitet och patientsäkerhet och kan resultera i en farlig situation. Det kan vara komponenter som strömförsörjning, kretskort, säkringar, litiumjonbatterier eller omvandlare, men även ledningar, kablage, lödpunkter och kontakter som kan utgöra en potentiell fara för patienter.

Att arbeta med testhus

Testhus och specialiserade konsultföretag har ofta mycket stor kunskap om vilka krav som ställs på en ny produkt. Använd därför kompetensen hos dessa företag. Innan man anlitar ett testhus för slutverifiering kan nischade konsultföretag som fokuserar på inbyggda medicintekniska system hjälpa till med förenklade förtester (så kallade pre-compliance). Be om mallar och checklistor från testhuset eller en pre compliance-konsult på ett tidigt stadium.

När det blivit dags att ta hjälp från ett testhus så är det viktigt att förstå arbetsgången för att inte skapa onödig frustration. Vilken leverabel tillverkaren vill ha varierar beroende på marknad och strategi. För en teknisk fil under MDR kan det räcka med enbart testresultat från ett ackrediterat testhus. För produkter som ska lanseras utanför Europa kan olika certifikat (bland annat CB eller NRTL) underlätta målet att nå marknadstillträde.

För ett bra resultat måste testhuset få hjälp med att förstå produkten. Förklara funktionen och produktens viktigaste egenskap, "Essential

Performance" (om den är definierad). Visa även strategin för brandskydd. Ett isolationsschema och en BOM-lista med notering om vilka komponenter som anses kritiska ur ett säkerhetsperspektiv gör också att det är lättare att förstå omfattningen på den verifiering som behöver göras.

För en fullständig provning av hela produkten enligt alla applicerbara standardkrav kan processen se ut enligt följande:

Offertstadiet – här är det viktigt att ge så bra underlag som möjligt för att testhuset ska förstå omfattningen av provningen. Underlaget ska innehålla:

- Isolationsschema och lista över kritiska komponenter.
- Funktion och eventuell "Essential Performance" (verifiering av Essential Performance kan vara omfattande och utmanande, både i tid och utrustning som krävs från båda parter).
- Identifiering av olika versioner för olika marknader som ska verifieras samtidigt.
- Antal tillbehör, till exempel slangset för ventilatorer. Provningen kommer att behöva göras om för varje omgång av olika slangset.

Provstart – Vid provstart gäller det att allt är på plats för att kunna starta provningen.

- Är alla checklistor ifyllda? Checklistor för processdokumentation och manual är till stor hjälp för testhusen som granskar flera hundra dokumentsidor. De fungerar som en karta till tillverkarens dokumentation och var svaren på standardkraven finns. Onödig tid läggs annars på att försöka hitta i dokumentationen.
- Finns all dokumentation till de kritiska komponenterna? Certifikat och datablad krävs. Kom ihåg att en Declaration of Conformity (DoC) inte är tillräckligt för att undvika tilläggsprovning på komponentnivå.
- Fungerar provobjektet? När utsätts produkten för mest påfrestning, "worst case condition"? Det kan vara olika påfrestning för olika provmoment.

- Är allt material slutgiltigt? Exempel på fallgropar är plasthöljen i annat material än det tänkta slutgiltiga.
- Finns allt som behövs för att man ska kunna göra all provning som till exempel gaser och sätt att simulera vissa signaler om det inte är standard?

Under provning. Testhusen kommer att fastställa en provplan.

- Finns resurser på plats för att svara på frågor för att komma vidare och undvika försening?
- Var beredd på att support kan behövas om produkten krånglar. Testhusen behöver simulera en vanlig normal användning.

Leverans av resultat. Om testhuset inte hittar några avvikelser så kommer resultatet att levereras enligt överenskommen offert. Finns det avvikelser så kommer testhusen leverera en lista över avvikelser. Det är dessvärre ytterst ovanligt att det inte är några avvikelser alls.

- Be om en genomgång av avvikelserna för att förstå vad som saknas eller inte uppfyller kraven i standarden.
- Sammanställ alla svar eftersom svar på en avvikelse kan påverka bedömningen av en annan klausul. Testhusen behöver helhetsbilden.
- Tillverkarens svar kan resultera i flera olika scenarier:
 - Svaret uppfyller kravbilden i standarden och avvikelsen stängs.
 - Svaret kräver en omkonstruktion med efterföljande omprovning. Om kravet uppfylls efter omprovningen så stängs avvikelsen.
 - Svaret uppfyller inte kravbilden i standarden. Testhuset ber om förtydligande och talar om vad som fortfarande inte är uppfyllt. Listan på avvikelserna skickas tillbaka för ytterligare en iterering.

När alla avvikelser är stängda och rapporter och eventuella certifikat erhållits från testhusen är denna del avklarad. Grattis!

Områden som produkter vanligen fallerar inom vid testhusets testning.

Här följer några tips för att se till att produkten klarar säkerhetskraven.

I tidig fas:

- Materialval: Material behöver kravställas tidigt med hänsyn till funktion. Är det till exempel en del av brandskyddet? För patientnära material behövs dokumentation och/eller test för biokompatibilitet. Hållbarhetsaspekter behöver vägas in liksom eventuella restriktioner gällande kemikalieinnehåll.
- Komponentval: För komponenter gäller liknande krav som för material. Ställs det krav på skyddsfunktion? Kemikalieinnehåll?
- Isolationsschema: Ett isolationsschema behövs för att säkerställa rätt konstruktion och för att undvika att en nödvändig isolation designas bort. Det är också support vid komponentval.

Vanliga avvikelser som upptäcks hos testhuset:

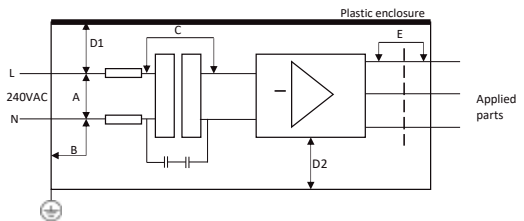
- Märkning: Säkerhetsrelaterad information enligt standarden saknas ofta, exempelvis säkringsinformation (om den kan bytas ut av operatör).
- Spårbarhet: Av processdokumentation ska spårbarhet framgå för hela kedjan, från identifiering av faror hela vägen genom riskanalys, till kravspecifikation och vidare till verifiering och validering.
- Manual: Bristfällig information relaterad till säkerhet. Ofta är det enkla fel som avsaknad av fullständiga kontaktuppgifter, att all säkerhetsrelaterad märkning är inte beskriven i manualen eller att man inte fullt ut beskrivit eventuella larm.



UNGEFÄRLIG ANDEL SOM INTE LYCKAS NÄR TESTHUSET TESTAR FÖRSTA GÅNGEN.

Viktigt att tänka på i arbetet med testhus

- Kom ihåg att testhuset är till för att hjälpa. Diskutera vilka standarder, klausuler och krav som gäller för den aktuella produkten.
- Be testhuset eller en expert granska isoleringsschemat tidigt. Är man överens om detta är det lättare att identifiera säkerhetskritiska komponenter.
- Se till att produkten är testbar. Fungerar den i den tänkta miljön? Finns alla tillbehör som ska kunna användas tillsammans med produkten? Är höljet i rätt material, det vill säga samma som i slutprodukten? Kan produkten köras i alla tänkta driftfall (om det finns flera)?
- Prova produkten i en realistisk testmiljö. Driftsätt produkten innan den lämnas in för provning för att säkerställa att den fungerar som den ska i olika driftfall och med tänkta tillbehör.
- Brandskyddsstrategi: Hur är brandskyddet utformat? Vad händer vid ett fel i produkten? Det finns olika vägar och olika kombinationer. Exempelvis kan energi begränsas till vissa kretsar. Brandspridning kan begränsas genom att höljet ses som en barriär.
- Teststrategi. Hur utsätts produkten för maximal stress? När ansträngs produkten som mest vid normal användning? Genom att definiera detta kan man också identifiera felanvändning, vilket också är en del av strategin eftersom provningen ska ta hänsyn till rimliga felanvändningar.
- Essential performance. Definiera väl vad som är Essential Performance och ta fram en verifieringsmetod eftersom denna funktion ofta är det unika med en produkt. Testhuset kan inte ta höjd för att ha instrumentering för hundratals olika unika kliniska funktioner och verifiera dessa.
- Bevakningsmetod (uppstartstid, inkoppling, övervakning). Beskriv gärna detta i ett separat dokument. Under verifiering och provning så kan vissa funktioner behöva sättas ur spel för att uppnå rätt förutsättningar för provningen. Exempelvis kan ett värmeprov ta en hel dag om man inte når en stabil temperatur. Produkten kan också behöva programmeras så att man inte till exempel måste starta om en process manuellt inför varje prov. Även andra funktioner kanske går att automatisera för att driftsätta produkten.



- A – 1MOOP
- B – 1 MOPP/MOOP
- C – 2MOPP/MOOP
- D1 – 2MOPP/MOOP
- D2 – 2MOPP/MOOP
- E – 2MOPP (for U_w =secondary circuits)/1MOPP (for U_w =Maximum Mains Voltage)

intertek

EXEMPEL PÅ ISOLATIONSSCHEMA.

Vanliga misstag

En av de vanligaste tidiga frågorna från testhuset är vilka kritiska komponenter som finns listade och specificerade för produkten. Det missar många tillverkare, eller så har de inte tydligt klart för sig vad en kritisk komponent är. De kritiska komponenterna brukar listas och dokumenteras under riskanalysen. Här får man inte glömma bort de komponenter som krävs för att produkten ska fungera som det är tänkt, det vill säga som upprätthåller den kliniska nyttan med produkten. Typiska andra exempel är komponenter som har med säkringar, brandskydd, elsäkerhet och elchock att göra. Vanligt är att testhuset inte hittar listor och specifikationer av dessa kritiska komponenter på den nivå som IEC 60601 och 61010-serierna kräver, här behövs en djup analys och dokumentation.

Ett isolationsschema behövs för att förstå vilka kritiska komponenter som behövs och ingår i den grundläggande elektriska arkitekturen som behöver dokumenteras. Ett isolationsschema förtydligar produktens isolationsarkitektur och innehåller de olika isoleringar som produkten har såsom optokomponenter, transformatorer, höljen, skyddsjord och andra patientisolationsskydd. Det är ett elschema och inte ett blockschema.

Ett annat vanligt misstag är att bifoga certifikat som inte är relevanta eller ett certifikat som bara uppfyller en del av kraven. Exempelvis att en komponent bara har certifikat för EU men också behöver ett certifikat för USA/Kanada (till exempel UL, CSA, ETL etc). Det räcker inte att det sitter ett märke på komponenten utan ett certifikat behövs ofta för att bevisa kravuppfyllnad och dess giltighet. I ett verkligt fall tog det mer än ett år att lösa ett problem med att ett nätaggregat bara hade operatörsisolering och inte patientisolering vilket upptäcktes sent i processen. En komponent kan alltså ha flera nivåer beroende på hur man har testat, detta även om märkningen anger att komponenten uppfyller IEC 60601.

Här följer exempel på fler vanliga misstag:

- Enkelkrimpning vid infästning av kablage.
- Att räkna med att prototypversion 1 ska gå igenom testhusets tester.
- Att hoppa över pre-compliance tester (se exempel nedan).
- Spårbarhet av riskkontrollerande åtgärder i design och dokumentation.
- Miss av övergripande krav som luftfuktighet, höjd över havet, temperatur eller andra faktorer i användarmiljön.
- Val av billiga komponenter.
- Att inte ha gjort en kritisk komponentlista.
- Att glömma bort att efter verifierings- och valideringsfasen iterera tillbaka till utveckling och sen testa om.
- Att inte ha definierat sina användningsfall. Exempelvis att man löst patientisolationen med batterifunktion men sedan kopplar vården upp produkten mot elnätet. Detta ställer också till det för brandrisken såväl som läckströmmar.
- Att inte ha förberett för förstörande tester, exempelvis ESD-tester eller provning där produkten ska tappas eller något ska tappas på den.
- Felaktigt material i höljet, som till exempel inte klarar ett kultrycksprov.
- Att etiketter inte klarar gnuggtest.
- Design prioriteras före funktion, användbarhet och säkerhet.
- Kopplingen mellan elsäkerhet och användbarhet. Exempelvis att kablage inte ska kunna monteras isär. För akutfunktioner är det viktigt att använda vedertagna metoder, speciellt livsavgörande funktioner.

Enkelfel

Även en helt ny produkt kan ha defekter eller så kan den gå sönder genom att den används på fel sätt. Men om ett sådant fel kan leda till att något farligt kan hända så ska åtgärder vidtas för att minimera den risken. Vanligtvis krävs att produkten inte ska kunna orsaka skada så länge inte mer än ett fel, ett enkelfel, uppstår. Enkelfel är ett begrepp som används i regelverk och standarder inom medicinteknik.

Även om ett enkelfel inträffar måste dock säkerhet och prestanda upprätthållas. Det görs genom att använda flera lager av skydd och redundans för att minska risken för allvarliga konsekvenser. Detta kan innebära att implementera säkerhetsfunktioner och mekanismer för att upptäcka och hantera felaktigheter.

Förekomsten av enkelfel visar på vikten av riskhantering och kontinuerlig övervakning av medicintekniska produkter under hela livscykeln. Det innebär att tillverkare och användare av produkterna bör analysera och identifiera potentiella risker och vidta åtgärder för att minimera dem, inklusive att övervaka produktens prestanda och rapportera eventuella avvikelser eller problem som uppstår. Målet är att minimera risken för allvarliga konsekvenser för patienten om ett första fel skulle uppstå.

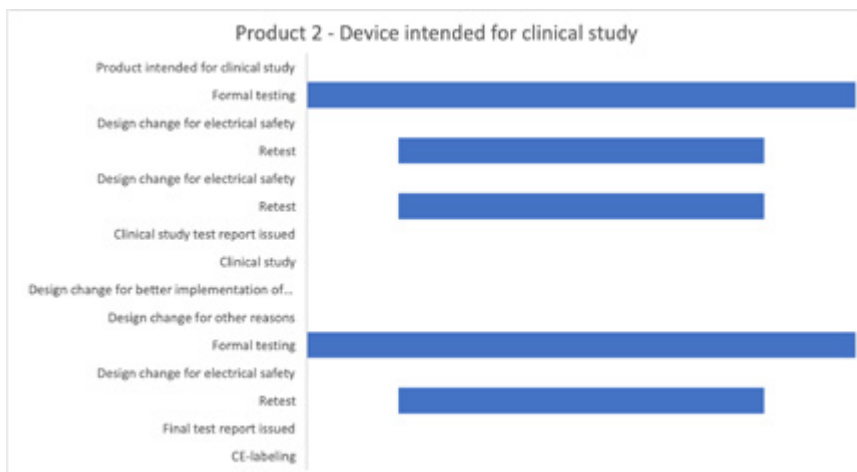
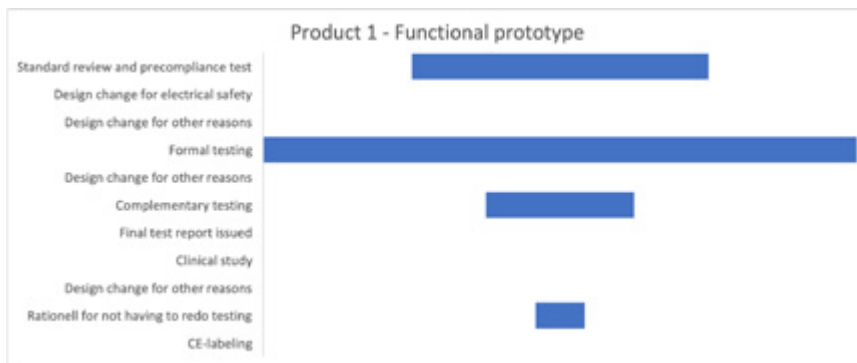
Ett enkelfel är acceptabelt under förutsättning att det upptäcks via ett larm eller att produkten tydligt slutar leverera sin funktion. Märker inte operatören att ett fel inträffat, så kan fler fel inträffa som direkt följd av det första felet.

Erfarenhet från verkligheten

Hur mycket dyrare det kan bli att upptäcka avvikelser sent illustreras av två exempel baserade på verkliga fall. I det första fallet tog tillverkaren hjälp av ett specialiserat konsultbolag och gjorde en granskning av konstruktionen tillsammans med konsultbolaget. Därefter gjordes pre-compliance tester hos konsultbolaget för att säkra upp att alla standardkrav var uppfyllda och dokumentationen tillräcklig för att gå vidare till ett formellt test. Under granskning och pre-compliance tester hittade konsultfirman flera avvikelser som snabbt kunde korrigeras.

I det andra fallet hoppade tillverkaren över de förberedande testerna och gick direkt på formella tester. Följden blev att avvikelser upptäcktes på ett sent stadium.

De blå staplarna i diagrammen till vänster motsvarar tidsåtgång och kostnad för de olika momenten i de två fallen. Resultatet visar att tillverkaren som hoppade över förberedande granskning och testning fick lägga mer än dubbelt så mycket resurser i form av tid och kostnad.





13. Biologisk utvärdering

Författare: Monica Grekula Veranex, Carl-Johan Zettervall Veranex, Jonathan Kelly Veranex, Lina Burman Veranex, Rose-Marie Jenvert Veranex

Medicintekniska produkter behöver utvärderas gällande deras biologiska säkerhet, eller biokompatibilitet som det ofta kallas. Syftet med den biologiska utvärderingen är att se till att produkten är säker att använda. Ett material kan anses lämpligt att använda i en medicinteknisk produkt baserat på dess hållbarhet, fysiska egenskaper eller storlek men innehålla kemikalier som riskerar att skada användaren och därmed vara olämpligt från ett toxikologiskt perspektiv.

Alla produkter med direkt eller indirekt kontakt med patient måste utvärderas för biologisk säkerhet. I de fall där det inte finns någon patientkontakt så räcker det att informera om att så är fallet.

Begreppet biokompatibilitet är ett centralt begrepp när det gäller medicintekniska produkter. Med det menas att produkten inte ska orsaka någon biologisk reaktion hos användaren när den används för ett specifikt användningsområde. Reaktionen kan vara lokal i en viss kroppsdel eller en viss vävnad, eller omfatta hela kroppen. Det är viktigt att tänka på att ett material eller en färdig medicinteknisk produkt kan vara biokompatibel i en situation, men inte i en annan. Detta innebär att det inte går att ta fram en lista på material som är "biokompatibla" för alla möjliga kliniska användningsområden.

1. Standarder

Standardserien ISO 10993 är den grupp av standarder som framför allt används vid biologisk utvärdering. Om det finns vertikala (produkt-specifika) standarder så gäller de i första hand och den generella standardserien i andra hand. Några exempel är ISO 7405 för dentala produkter, ISO 14607 för bröstimplantat och ISO 18562 för medicintekniska produkter som är i kontakt med luftvägarna. Det finns även regionala riktlinjer och specifika krav, som till exempel

amerikanska FDA:s riktlinjer för användning av ISO 10993-1 och specifika krav i EU:s regelverk för medicintekniska produkter.

Riskhanteringen och de krav som finns i ISO 10993 standardserien måste kombineras med kvalitetsledningssystemet (ISO 13485, se kapitel 4). Den biologiska utvärderingen kopplas även till riskhanteringen (ISO 14971, se kapitel 7) för riskminimering vid användning av produkten över tid. "Post Market Surveillance" (PMS), eller återkoppling av risker från marknaden, är också en mycket viktig input till den biologiska utvärderingen. Om inga fel rapporteras under produktens användning pekar det på att antaganden och slutsatser i den biologiska utvärderingen är korrekta.

Ofta behöver man även göra en klinisk prövning (ISO 14155) innan en produkt kan släppas på marknaden. Den produkt som ingår i den kliniska prövningen skall i princip vara lika säker som den som sätts på marknaden så därför behöver den biologiska utvärderingen ha utförts innan den kliniska prövningen. Vissa risker kan tillåtas att kvarstå om man explicit studerar dessa risker och samlar in data för detta i den kliniska prövningen.

2. Utvärderingsprocessen

Den biologiska utvärderingen är en aktivitet inom designkontroll. Första steget är att upprätta en plan som identifierar vilka luckor som finns i data och vilka tester som behöver utföras. För att identifiera de biologiska riskerna hos en medicinteknisk produkt krävs:

- Förståelse för produkten och hur den ska användas.
- Identifiering av alla material som är i direkt eller indirekt patientkontakt, inklusive processkemikalier och förpackningsmaterial.

- Förståelse för hela produktens livscykel.
- Identifiering av avsedd användare (ex. om användaren är ett nyfött barn eller vuxen kan ha betydelse för om produkten kan antas vara säker eller inte).

Nästa steg är att ta reda på vilka tester som behöver göras. De första riktlinjerna och standarderna för biologisk utvärdering bestod av tabeller med tester som skulle utföras beroende på typ av patientkontakt. Detta ledde dock till att vissa risker missades samtidigt som tester utfördes i onödan. Idag utförs i stället den biologiska utvärderingen stegvis enligt en definierad riskbaserad strategi. Den matris som återfinns i ISO 10993-1 (2018) ska inte ses som en checklista för vilka tester som ska utföras, något som standardiseringskommittén länge försökt komma ifrån, utan som stöd för att identifiera vilka risker som behöver utvärderas.

Förenklat går strategin ut på att samla in information från materialtillverkare, leverantörer och genom litteratursökning. Därefter sammanvägs och utvärderas risker baserat på all data om material och ingående kemikalier. Utvärderingen görs utifrån avsedd användning av produkten och tänkta patienter (och användare).

Målet med den första utvärderingen är både att identifiera risker och att undvika tester i den mån tester kan ersättas med utvärdering av litteraturlista och/eller redan existerande materialdata. Bara om brister identifieras i denna första riskutvärdering bör nödvändiga kemiska och/eller biologiska tester, enligt de riktlinjer och instruktioner som ges i ISO 10993, övervägas.

För att kunna identifiera de kemikalier som riskerar att läcka ut ur produkten används ofta kemiska analysmetoder (ISO 10993-18). Informationen från de kemiska analyserna används för att utföra beräkningar för att fastställa att de nivåer av ämnen som läcker ut från produkten är inom gränser som inte är skadliga för användaren (ISO 10993-17). För den biologiska testningen förordas att man använder metoder som är cellbaserade (*in vitro*), såsom kemiska analyser, och/eller datorbaserade (*in silico*) för att samla

in information istället för tester som använder levande djur.

Slutligen så sammanfattas all insamlad data i den biologiska utvärderingsrapporten vilket är en iterativ process. Om det saknas data utförs nya tester tills alla kvarvarande risker är tillräckligt minimerade, det vill säga till en "negligerbar" mycket osannolik nivå. Om det trots detta finns kvarvarande risker så förs dessa över till riskanalysen och dessa kan eventuellt studeras som en del under den kliniska prövningen. Grunden är att nyttan med produkten ska överväga riskerna.

3. Produktens livscykel

Varje delsteg i en produkts livscykel ska värderas separat utifrån påverkan på biokompatibilitet. Detta inkluderar materialval, inklusive biologiska hälsorisker av tillsatser så som färger och limmer, de olika tillverkningsstegen och vad produkten utsätts för under dess användning. Den kan till exempel påverkas av kontakt med magsyra. Även rengöringscykler vid återanvändning av produkter, som desinficering och sterilisering, utsätts materialen för både kemikalier och höga temperaturer som kan påverka, bryta ner och förändra dem. Processkemikalier vid tillverkningen, exempelvis eventuella släppmedel, måste också tas i beaktande på grund av risk relaterat till exponering av rester av dessa på produkten. Ett tillverkningssteg som kan ha stor påverkan på materialen i en medicinteknisk produkt är sterilisering. Strålsterilisering kan ge upphov till stor påverkan på grund av tillförsel av höga energier, däremot klarar de flesta produkter och material sterilisering med etylenoxid. Nackdelen med användning av etylenoxid är dock bildande av toxiska restämnen. Denna metod skall därför endast användas efter att andra steriliseringsmetoder visat sig vara olämpliga.

Det är även viktigt att inte glömma bort primärförpackningens påverkan på produkten, speciellt om det handlar om en flytande produkt där kemikalier från primärförpackningen kan migrera ut från förpackningen till produkten och eventuellt påverka produktens biokompatibilitet.

Även transport och lagring kan påverka materialen. Detta studeras genom andra tester än de som är typiska för biologisk utvärdering. Det behöver dock säkerställas att dessa parametrar är studerade vid utvärdering av biokompatibiliteten för att inkludera produktens hela tänkta livslängd.

Den biologiska utvärderingen är ett levande dokument som behöver uppdateras när förändringar sker som kan påverka den biologiska säkerheten. En viktig del är en väl fungerande ändringshanteringsprocess för att följa upp att inte förändringar, som till exempel ett materialbyte eller en förändring i tillverkningsprocessen, sker utan att risker relaterade till förändringen utvärderas. För att säkerställa produktens säkerhet finns det även krav på uppföljning av oönskade och skadliga effekter (adverse effects) i kliniska prövningar eller i marknadsuppföljningen (Post Market Surveillance som tidigare nämnts). Utvärderingen kan leda till att produkten behöver förändras vilket i sin tur leder till en förnyad utvärdering för att säkerställa att förändringen inte leder till nya faror.

4. Val av testlab

Vid val av testlaboratorier är det en fördel om dessa har tidigare erfarenhet av att testa liknande medicintekniska produkter. Det är dessutom viktigt att de är ackrediterade för GLP, Good Laboratory Practice (för *in vivo* och *in vitro* studier), eller certifierade för ISO 17025 eller motsvarande (för kemiska tester). Att testningen ska ha utförts enligt ett kvalitetsledningssystem är ett krav hos de flesta regulatoriska myndigheter.

För att laboratoriet ska kunna utföra de identifierade testerna korrekt är det viktigt att tillverkaren säkerställer att labbet har tillräcklig information om den specifika medicintekniska produkten och användningen. Det finns ibland flera metoder att välja mellan eller testparametrar att beakta. Valen bör göras utifrån produkten som ska testas. Det är tillverkaren som ansvarar för att granska och godkänna testprotokoll samt att säkerställa att laboratoriet får rätt material och produkt att testa.

5. Nya krav enligt MDR

Det är framför allt några områden som kommit mer i fokus för den biologiska utvärderingen i och med att EU MDR började gälla. Ett sådant område är GSPR (general safety and performance requirements) 10.4.1 som handlar om att identifiera substanser som är cancerogena, mutagena, reproduktionsstörande och hormonstörande. Om det totala innehållet av dessa kontrollerade substanser är större eller lika med 0,1 % w/w per material, enhet eller produkt så träder speciella regler in. Bland annat skall produkten i dessa fall märkas med den aktuella substansen. Observera att det handlar om totalt innehåll och inte bara substanser som läcker ut från produkten. Tillräcklig information går därför inte att få ifrån extraktionstester utan behöver fås från materialtillverkarna. För produkter som innehåller biologiskt material eller nanomaterial och för så kallade substansbaserade produkter ska tillverkaren lämna information om hur dessa kemikalier tar sig in i kroppen, fördelas och förändras, samt ansamlas eller tar sig ut ur kroppen. Detta kallas även ADME (administration, distribution, metabolism och exkretion).

6. Tips för den biologiska utvärderingen

Utvecklingen av en medicinteknisk produkt från design av material och produkt till slutlig biologisk riskutvärdering kan vara lång och kostsam, och innefattar också risker för till exempel förseningar och ökade kostnader som följd.

Här är några tips för att undvika vanliga misstag:

- Påbörja den biologiska utvärderingen i tid. Arbetet med den biologiska utvärderingsplanen kan med fördel starta redan på idéstadiet.
- Ta hänsyn till den medicintekniska produkten som helhet. Processer som sterilisering av produkten kan till exempel påverka dess biokompatibilitet.
- Säkerställ att kvalitetsgranskningen av tillverkaren av materialet och den dokumentation som krävs är tillräcklig.

- Anlita extern expertis inom till exempel biokompatibilitet och toxikologi om inte denna expertis redan finns i företaget för att inte försena försäljningsstarten. Detta kan också förhindra andra problem, som att en kemikalie som utgör en biologisk risk inte upptäcks.
- Utnyttja tillgängliga materialdata fullt ut för att undvika onödiga tester och försök.
- Tester och försök ska utföras på slutlig produkt och inte på prototyper eftersom dessa signifikant kan skilja sig mot slutlig produkt.
- Ge tydliga instruktioner så att inte testerna utförs på ett felaktigt sätt.
- Det är viktigt att ha tillräcklig kunskap om kemiska extraktionstester som alltmer används som alternativ för djurstudier. Dessa extraktionsstudier ställer extra krav och är notoriskt svåra att upphandla och kvalitetssäkra. Inte sällan behöver de göras om på grund av otillräckligt förarbete och svår efteranalys. Om inte tillräcklig erfarenhet och expertis finns internt inom företaget rekommenderas att extern expertis utnyttjas. Detta för att säkerställa tillräcklig kvalitet på försöksplan och utförare och därmed öka sannolikheten för att erhålla ett regulatoriskt godtagbart slutresultat.

14. Sterila produkter

Författare: Anette Sjögren Preventia

Att en produkt är steril innebär att den är i princip fri från mikroorganismer som annars skulle kunna orsaka en infektion hos patienten. Krav på att en medicinteknisk produkt behöver vara steril kan komma från flera olika håll. Det kan vara ett krav från kunden eller den ansvariga tillverkaren. Det kan också vara ett regulatoriskt krav eller en slutsats som dras från riskanalysen enligt ISO 14971.

Under utvecklingen av en steril produkt behöver alla krav specificeras och göras mätbara. I de flesta standarder finns det mätbara krav ("safety endpoints"). Att reducera risk så långt det går ("as far as possible") betyder att man ska uppfylla dessa säkerhetskrav för både produkt och process.

För att kunna garantera att en produkt är steril räcker det inte att kontrollera utrustningen som används för att leverera själva steriliseringsmedlet. Det kräver kontroll och övervakning av hela tillverkningsprocessen och att denna kontroll är en integrerad del av kvalitetssystemet. Man måste även välja rätt förpackningsmaterial och testa att förpackningen fungerar för att hålla produkten steril.

Kvalitetssäkring byggs in från början och bara för att produkten klarar en steriltest betyder det inte att processen är validerad eller kvalitets-säkrad.

Olika metoder för sterilisering

Det finns många olika metoder för sterilisering och de kan vara fysiska eller kemiska. Valet av metod kräver kunskap om mikroorganismer och hur de kan inaktiveras. De vanligaste steriliseringsmetoderna inom medicinteknik är:

Ånga

Vid ångsterilisering placeras produkterna i en steriliseringskammare, en så kallad autoklav, som fylls med ånga under högt tryck och temperatur. Det är en vanlig metod för produkter som tål värme och fukt.

Torr värme

Produkter som inte tål fukt kan steriliseras med hjälp av torr värme. Metoden kräver dock högre temperatur och längre exponering jämfört med behandling med ånga.

Etylenoxid

En vanlig metod för att sterilisera produkter som inte tål hög värme är att använda gasen etylenoxid. En fördel är att gasen kan tränga igenom olika material så att produkten kan steriliseras i sin slutförpackning. De emballerade produkterna placeras i ett lufttätt rum eller i en lufttät kammare som fylls med gas under en kontrollerad tidsperiod.

Joniserande strålning

Olika typer av joniserande strålning kan användas för att döda mikroorganismer. Även med denna metod kan produkten steriliseras i sin slutförpackning. Krav ställs dock på att materialen tål bestrålning.

Val av steriliseringsmetod

Det krävs mycket god kännedom om materialens egenskaper och detaljerad kunskap om de olika steriliseringsprocesserna för att välja metod.

Några viktiga frågor att besvara är:

- Vilka material innehåller produkten och vad klarar de utan att förändra sina egenskaper?
- Ska bara produktens utsida vara steril eller måste steriliseringsprocessen kunna tränga in i produkten, alltså vara penetrerande?
- Vilken förpackning och vilka förpackningsmaterial ska väljas?
- Hur lång är produktens förbrukningstid?
- Kommer produkten att behöva användas flera gånger och därför kunna omsteriliseras?

Vissa produkter kan fungera att sterilisera med flera olika metoder medan andra behöver specialmetoder. Produkter som innehåller vätska, till exempel vätskepåsar, brukar steriliseras med ånga i en autoklav. Däremot används oftast inte strålning för sterilisering av vätskor. Produkter med svåråtkomliga detaljer kan behöva gassterilisering med etylenoxid.

Oavsett vilken metod som väljs så har den både fördelar och nackdelar som måste övervägas under riskanalysen. Steriliseringsprocessen hänger också nära samman med biokompatibilitet och hållbarhet. En steriliseringsprocess kan förändra materialegenskaperna över tid. Det gäller därför att säkerställa att produkten fortfarande är steril även vid utgångsdatum.

Vissa medicintekniska produkter kräver speciallösningar. För till exempel vissa hjärtklaffar med komponenter gjorda av animaliska vävnader, är den enda tillgängliga metoden för sterilisering att applicera en lösning av en biocid.

I de fall när det inte är möjligt att sterilisera produkten i sin slutförpackning kan en så kallad aseptisk process användas. Det innebär att försteriliserade komponenter kombineras på ett aseptiskt sätt i renrum.

Elektronik är ofta svårt att sterilisera. En vanlig metod är att istället kapsla in elektroniken så att den skyddas från steriliseringsprocessen och inte kommer i kontakt med patienten.

Standarder och regler

I MDR/IVDR, bilaga I, avsnitt 11, samt i bilaga II, avsnitt 6.2 e finns tydliga beskrivningar av de krav som ställs för CE-märkning av sterila produkter.

För varje steriliseringsmetod finns även harmoniserade standarder. En lista över gällande standarder finns för nedladdning på EU-kommisionens hemsida¹.

USA och FDA följer också ISO-standarder och kraven på steriliseringsprocesser och dokumentation är i princip desamma som inom EU. I vissa fall kan det dock skilja sig vilken version av en standard som gäller i USA respektive EU.

Det är vanligt att steriliseringsprocessen outsourcas till ett externt företag. Enligt MDR (artikel 10, avsnitt 9b) har den legala tillverkaren fullt ansvar även för outsourceprocesser.

I det amerikanska regelverket delas däremot ansvaret mellan den legala tillverkaren och kontraktstillverkare av slutprodukter. Det gäller under förutsättning att kontraktstillverkaren registrerat sig i FDA:s databas ("establishment registration"). Det betyder att om man vill anlita en extern partner för sterilisering av produkter i USA så gäller det att hitta ett företag som redan är registrerat eller som är villigt att registrera sig.

Tips: En bra checklista för att få med alla faktorer i utvecklingen av en steril produkt hittas i "MDSAP bilaga 2" som riktar sig till inspektörer av processer för sterilisering.
<https://www.fda.gov/media/87544/download>

¹ <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/58477>

Krav på renrum

All tillverkning av sterila produkter sker i renrum vilket ställer krav på val av leverantörer av material och komponenter. Krav på renrum finns i standarden ISO 14644 och ISO 14698 samt EN 17141. Material och komponenter behöver till exempel hålla en viss renhetsnivå för att kunna tas in i renrummet utan att kontaminera miljön.

Vilken renrumsklass (ISO klass 8 - 5) som krävs för en viss produkt bestäms av mängden mikroorganismer som tillåts på produkten före själva steriliseringsprocessen, så kallad bio-burden (ISO 11737). Produkterna ska även förpackas (ISO 11607) och förslutas med sterilbarriär i renrum. Renrum ska valideras (inklusive rengöring/städning), monitoreras och personal ska utbildas samt ha anpassad skyddsrock/overall, skor, munskydd och eventuella handskar. Materialval för skyddskläder och rengöring får inte orsaka kontamination i sig.

Krav på tillverkarens kompetens

Få tillverkare har en egen kammare för etylenoxid, och om man inte själv bygger upp sin steriliseringsprocess internt så behöver man anlita en extern leverantör. Denna lösning är vanlig, men det är viktigt att komma ihåg att den legala tillverkaren fortfarande har fullt ansvar för att produkterna verkligen är sterila när de släpps ut på marknaden.

Sterilisering kräver noggrann kontroll för att säkerställa att slutresultatet är acceptabelt. Precis som vid brödbak måste kritiska parametrar som temperatur och tid kontrolleras noggrant. Att utvärdera, monitorera och följa upp leverantören kräver dokumenterad kunskap. Den legala tillverkaren måste ha intern kompetens för att kunna tolka rapporter och kontrollera att steriliseringen gjorts på rätt sätt.

Tips: Gå en utbildning

En kurs som riktar sig till alla som inspekterar eller arbetar med sterila produkter i produktion är: "Medical Device Sterilization training course" som administreras av Key2Compliance.

15. Tillverkning

Författare: Lisa Hamnede NEP – Nordic Engineering Partner, Benny Martinsson Kitron, Gustav Lins Zenicor, Tomas Camnell Key2Compliance, Ewa Kloskowska Plantvision

Tillverkning av medicintekniska produkter ska utföras så att produkten blir likvärdig varje gång. Kraven på tillverkningen finns i MDR och IVDR. Här finns även regler för egentillverkning som innebär att en vårdenhets framställer produkter för användning i den egna verksamheten.

Vem är tillverkare?

Det är viktigt att känna till vad regelverken menar med tillverkare. Det behöver inte vara den som fysiskt tillverkar produkten. Enligt artikel 2, punkt 20 i MDR är tillverkaren en:

”Fysisk eller juridisk person som tillverkar eller helrenoverar en produkt eller låter konstruera, tillverka eller helrenovera en produkt och saluför denna produkt, i eget namn eller under eget varumärke”.

Inom medicinteknik räknas produktägaren, det vill säga den som ansvarar för att placera produkten på marknaden, som tillverkare. Produktägaren har ett stort och långtgående ansvar som styrs av regelverken och som till stor del utgår från de riskanalyser som ska genomföras. För att förtydliga att produktägaren bär det juridiska ansvaret förekommer även benämningen legal tillverkare.

En vanlig missuppfattning är att det går att komma ifrån det regulatoriska ansvaret genom att lägga ut tillverkningen på entreprenad hos en kontraktstillverkare. Men även om produkterna tillverkas fysiskt hos ett annat företag så är det alltid den legala tillverkaren som kommer att sätta sitt varumärke på produkten som bär det juridiska ansvaret. Det ska dock nämnas att i USA har även kontraktstillverkare ett ansvar.



När det i fortsättningen av texten står tillverkare så menas produktägaren, den legala tillverkaren. Även en klinik som egentillverkar en produkt räknas som legal tillverkare.

Tillverkningsstrategi

Nedan finns en sammanställning av frågor som behöver besvaras för att skapa underlag till en övergripande tillverkningsstrategi. Svaren ger information om vilka krav som ställs på tillverkningen. Det ger också ett bra underlag för att besluta om produkten ska tillverkas i egen regi eller om produktionen ska läggas ut på en kontraktstillverkare.

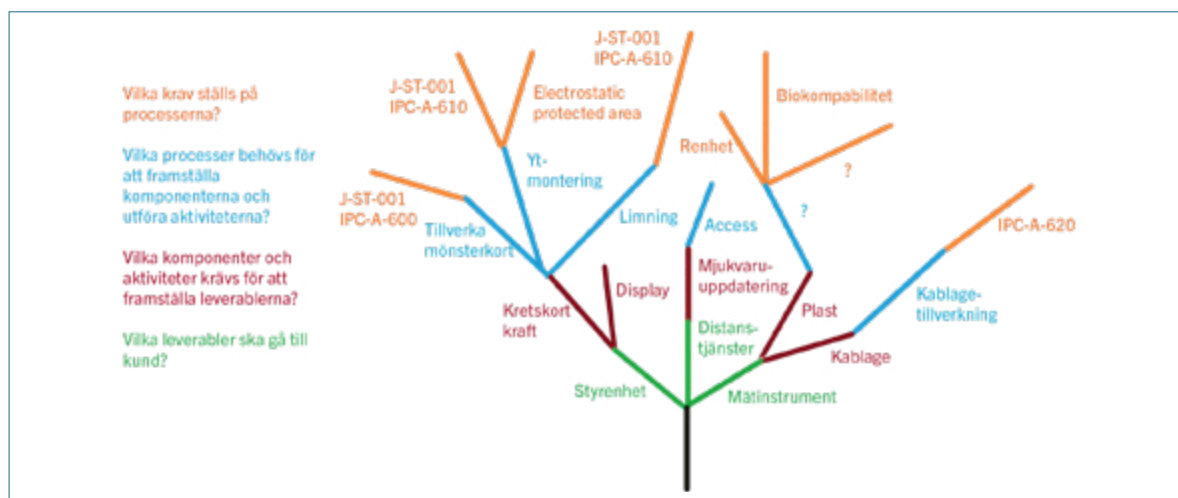
- Var ska produkten säljas? Klarar den egna tillverkningsenheten eller kontraktstillverkaren de krav på regelefterlevnad som gäller på den specifika marknaden?

- Var ska produkten tillverkas? I Sverige, Kina, USA? Var är det strategiskt viktigt att ha tillverkning, geografiskt men också volymmässigt?
- Ska flera samverkande tillverkningsenheter användas? Vem samordnar och koordinerar?
- Hur viktig är närheten till andra avdelningar till exempel utvecklingsavdelningen i tidiga faser? Bra samarbete med tillverkningsenheter respektive kontraktstillverkare är viktigt vid projektstart.
- Tänk på logistiken. Komplexiteten ökar om tillverkning utförs i Kina, men materialet kommer från Europa. Analysera flöden.
- Vad blir kostnaden för att transportera komponenter till tillverkningsenheten eller kontraktstillverkaren? Gör en kostnadskalkyl.
- Hantering av kemikalier kan medföra särskilda krav. Måste kemiska ämnen till exempel transporteras i kylt eller fryst tillstånd? Hur påverkar det logistikkedjan? Frågor av den typen kan även vara relevanta för till exempel gummi och plaster.
- Det är viktigt att välja tillverkningsenheter och kontraktstillverkare som är vana vid de processer som är viktiga för produkten och tillverkningen. Det kan gälla till exempel renhetskrav, temperatur, fuktighet, ljuskänsliga komponenter, optik, mikroelektronik, kretskort, rörelsemekanik, med mera.
- Finns det kulturella skillnader och värderingar att ta hänsyn till? Ta med det i utvärderingen.
- Hur ska produkten samverka med andra produkter? Påverkar det hur tillverkningen bör utföras?
- Innehåller produkten strålningskällor eller har andra egenskaper som är farliga eller kräver tillstånd?
- Innehåller produkten material som kräver speciella tillverkningsprocesser?
- Ska hela eller delar av produkten eller systemet steriliseras?

- Ställs det krav på biokompatibilitet?
- Vilka delar av tillverkningen kan verifieras respektive vilka behöver valideras, dvs behövs processverifiering respektive processvalidering?
- Vem kan och ska utföra verifiering och validering: den legala tillverkaren eller den fysiska tillverkningsenheten/kontraktstillverkaren?
- Klarar tillverkningsenheten eller kontraktstillverkaren revision (audit) utförd av myndigheter som FDA, UL och ETL, samt av kunder och kunders kunder/slutkunder?
- Vem är den kritiska parten i tillverkningsflödet?
- Var kan det uppstå flaskhalsar, inom och utom det egna företaget?

Några ytterligare saker att tänka på vid planeringen av tillverkningen och val av leverantör:

- Tillverkning på långt geografiskt avstånd kan innebära flera utmaningar, speciellt om produktionsvolymen ökas successivt. Tänkt kostnadsbesparingar riskerar att ätas upp av många kostsamma resor. Till en början kan det därför finnas fördelar med att ha tillverkningen nära. Det gör det enklare att ta del av tillverkarens kunskaper, lösa eventuella problem och göra förtydliganden.
- Ta med resor, till exempel för utvecklingsteamet och kvalitetsteamet, i kalkylerna.
- Om produkten är mogen, enkel och/eller om det behövs mycket stora volymer tidigt så ställer det olika krav på lösningar.
- En design- och utvecklingspartner, om en sådan anlitas, kan bidra med expertis och tidsbesparande åtgärder vid tillverkningsstarten. Mer om att anlita en utvecklingspartner finns på sidan 59.



ANALYSTRÄD FÖR TILLVERKNING MED FRÅGOR PÅ OLIKA NIVÅER. FÖR VARJE SVAR FÖRGRENAR SIG TRÄDET TILLS DET TYDLIGT FRAMGÅR VILKA KRAV SOM STÄLLS PÅ VARJE DELMOMENT FÖR ATT PRODUKTEN SKA BLI TILLRÄCKLIGT SÄKER.

- Tänk på att kulturella skillnader kan leda till oväntade problem. I ett verkligt fall fick ett företag klagomål från kunder i USA på bakterier i nya instrument tillverkade i Asien. Tillverkningsenheten kunde inte lösa problemet så ett team från Sverige fick åka till fabriken för att analysera och korrigera. Det visade sig att montörerna vid montering av en slang på en nippel hade lagt till ett steg i processen där de blötte nippeln med vatten. Vattnet hade montörerna i små skålar vid sidan om, där skålarna och vattnet var allt annat än rena. Förtroendetappet hos den amerikanska distributören blev kostsamt tillsammans med resor, tid för analyser och korrigeringar, produktionsstillestånd och åtgärds paket för rengöring av instrument tillverkade med den tänkta förenklingen av processen.

Planera tillverkningen med hjälp av ett analysträd

Även tillverkning av till synes enkla produkter blir snabbt en komplex uppgift med många delar, moment, regelverk och avancerade försörjningskedjor att ta hänsyn till. Det är lätt att

missa detaljer som gör att produkten inte går att sätta ihop. Det kan till exempel saknas plats för nödvändiga skruvhål eller så går skruven inte att komma åt med skruvdragaren. Inför en planerad marknadsrelease är det lätt att leta nödlösningar, till exempel färre skruvar eller lägre moment än vad designen skulle behöva, eller kanske att vissa delar får limmas ihop.

Inom medicinteknik är sådana nödlösningar uteslagna. Att noga välja och validera komponenter och produktionsmetoder från ett riskperspektiv är själva kärnan i medicinteknisk utveckling. Det går inte att lösa problemet med att de planerade skruvhålen inte fick plats genom att limma. Varje val ska planeras utifrån risk och de skruvar som väljs ska hålla hela produktens livslängd.

Att planera tillverkningen av en ny medicinteknisk produkt kräver noggrann analys, in i minsta detalj, av krav från många håll inklusive standarder och regelverk.

För att underlätta detta arbete har några av experterna bakom denna handbok tagit fram en modell i form av ett analysträd. Modellen gör det möjligt att få grepp om komplexiteten kring tillverkning av en ny produkt. Den visar också vilken kompetens som behövs och om den redan finns eller behöver köpas in. Syftet är också att se till att inga viktiga frågor glöms bort.

Analysträdet illustreras genom ett påhittat exempel. Företaget MedTech AB har startat ett utvecklingsprojekt för sin senaste innovation. MedTech är ett mindre svenskt företag med kompetens främst inom elektronik och med tillverkningskapacitet för manuellt slutmontage av existerande produkter. För utvecklingsprojektet har MedTech anlitat extern kompetens i form av företaget MekanikDesign AB. Tillsammans har de presenterat en lovande första prototyp. Tillverkningen visar sig dock bli mer komplex än för tidigare produkter.

För att analysera kraven på tillverkningen samlar MedTech en grupp med personer från utveckling, tillverkning och inköp som hjälps åt att identifiera behov och risker. Tillsammans fyller de i analysträdet i form av ett Excel-dokument. Resultatet efter det första mötet finns på nästa sida.

Analysen utgår från en övergripande nivå för att stegvis bli alltmer detaljerad. Första steget är att identifiera trädets stam, alltså de enheter och tjänster som i slutändan ska levereras till kund. Dessa leverabler listas i den första kolumnen som kallas analysnivå 1. Ofta handlar det om få enheter. I exemplet är leverablerna en styrenhet, mätinstrument och en tjänst för att läsa av instrumentet på distans.

Nästa fråga att besvara är vilka komponenter och aktiviteter som krävs för att tillverka de olika leverablerna. Dessa listas i den andra kolumnen som heter analysnivå 2 och som bildar den första förgreningen i trädet.

I den tredje kolumnen, analysnivå 3, anges vilka processer som krävs för att utföra aktiviteterna och tillverka delkomponenterna som identifierats i analysnivå 2.

Slutligen, i analysnivå 4, sammanställs alla de krav som ställs på de olika processerna i analysnivå 3.

Övriga kolumner i exempelmallen innehåller beslut som behöver fattas baserat på informationen som tagits fram i analysen i de fyra nivåerna.

Kom ihåg inför produktionssättning

- Ska produkten steriliseras?
- Ingår plastgjutning i tillverkningsprocessen?
- Krävs tunnplåtsbearbetning?
- Krävs ytbehandling?
- Innehåller produkten elektronik-kretskort?
- Krävs limprocesser?
- Krävs svetsning?

Krav på tillverkningen

- Uppfyller tillverkaren miljökraven för:
 - Temperatur
 - Fuktighet
 - Belysning
- Finns eventuella säkerhetstillstånd?
- Finns ESD-krav?
- Finns processer för spårbarhet av material och tillverkning?
- Finns det krav på tillverkningsstandard, till exempel IPC?
- Finns kompetens inom alla processområden?

Analystråd för tillverkning

Exemplet nedan visar en sammanställning efter en första analys av en påhittad ny medicinteknisk produkt.
Obesvarade frågor är markerade med fet stil. Identifierade risker är markerade i rött.

Analysnivå 1		Analysnivå 2		Analysnivå 3		Analysnivå 4		Hur görs verifiering och validering för tillverkningsprocessen?	Egen process eller kontraktstillverkare?	Finns en existerande leverantör?	Förslag på ny leverantör?	Finns det avtal med leverantör?	Finns det en etablerad ändringsprocess?	Vilka krav behöver beaktas kring transport och lager?	Tänk på att!
Vilka leverabler ska gå till kund?		Vilka komponenter och aktiviteter krävs för att framställa leverablerna?		Vilka processer behövs för att framställa komponenterna och utföra aktiviteterna?		Vad krävs ställa på processerna?									
Styrenhet		Kretskort, kraft		Tillverka mönsterkort		J-ST-001 IPC-A-600 klass 3 huvudstandard med en stor mängd understandarder. Leditid max 2 veckor Leverantör kuning på vår valda ytbilagning		Processvalidering enligt leverantörs SOP. Ellast, Stc-kprov, genomskärning (enligt IPC klass 3)	Kontrakt	Mönsterkort AB	N/A	Ok	ECO till leverantörsportal	Standardleverans funkar	Mönsterkortspecifikationen bör absolut finnas med och innehålla krav på mönsterkortet. Många felfall idag härrör från mönsterkort.
				Ymontering		J-ST-001 IPC-A-610 klass 3 EPA (electrostatic protected area)		100% AOI (automatisk optisk inspektion) OBS! Design för AOI kan krävas	Kontrakt	Säknas	Utvärdera Ymontering AB och Komplette Kretskort AB	Säknas	Behöver fungera med ECO från vårt pdm-system	Transportskydd för leverans till oss. Returemballage?	
				Montering och lodning av hållmonterade komponenter, handlödning eller selektivlödning		J-ST-001 IPC-A-610 klass 3 EPA (electrostatic protected area) Selektivlöd är att föredra men under produktens början är serierna så små att detta kan göras för hand, brytpunkt 100st per år Designfråga att det är möjligt att selektivloda		Produktionstest för komplett PCBA (eventuellt inkluderar detta isolationsstest) länk också på att konet behöver designas för test och för felräddning av felutfall	Finns egen handlödning	N/A	N/A	N/A	N/A		
								Ska vårt designteam eller kontraktstillverkaren ta fram PCBA test? Kom ihåg att denna måste valideras och vi behöver förstå täckningsgraden och att denna korrelerar med riskanalys							
				Limning av komponenter som riskerar att lossa under produktens livstid		J-ST-001 IPC-A-610 klass 3 Identifiera komponenter och omfattning. Välja lim som är kompatibel och håller för löslängden designfråga Har behov av arbetsmiljö- och miljöaspekter vägas in, och att limmet kan köpas in i lämplig förpackning så det blir ekonomiskt hanterbart designfråga		Manuell assembly i början när serierna är små. Undersök möjlighet att gå över på validerad process med processkontroll när vi kan bygga större batcher	Vill ta fram egen process	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
				Ladda eller gluta in i för skydd mot fukt		J-ST-001 IPC-A-610 klass 3? Identifiera vilket skydd som krävs. designfråga		TBD	Egen process för lack finish, som fungerar för små batcher. Glutning vill vi inte ta fram	TBD	TBD	Säknas	Behöver fungera med ECO från vårt pdm-system	TBD	
	Kretskort, brik			Se kretskort, kraft						TBD	TBD	TBD	TBD		
	Mjukvara			Ladda in mjukvara i processor via kontakthöylor på kretskort		API mot vår processor Driftsaker programmerare (helst som kan anslutas i PCBA test designfråga om anskning till processor kan göras tillgänglig)		Del av produktionstest för komplett PCBA (innan lack/glutning)	N/A	BestDisplays Inc	N/A	Säknas	Behöver få information vid ändring	Standardleverans funkar	
	Display			Display köps färdig		N/A		Kvalitetssäkrad leverantör	N/A	Batterspecialisten AB	N/A	Endast prognos	Behöver få information vid ändring	Standardleverans funkar	
	Backupbatteri			Batteri köps färdigt		N/A		Kvalitetssäkrad leverantör	N/A	Batterspecialisten AB	N/A	Endast prognos	Behöver få information vid ändring	Standardleverans funkar	
	Intern kabelage			Köb lagertillverknig		IPC-A-620		Anskaffningstest för kabelagevä Sluttest för hela anheten	Kontrakt	Nisses kablar, OBS näste granskas att de kan crimpas de kontakter, som valts	N/A	Ok	ECO från vårt system, mail till deras beredning	Standardleverans funkar	
	Unik kontakt för applikation			Kontakt köps färdig		N/A		Kvalitetssäkrad leverantör	N/A	Jämför priser och MOQ hos distributörer	N/A	Säknas	Behöver få information vid ändring	Standardleverans funkar	
	Metalldel/ass. inklusive golv med plastöverdrag			Bocking av plåt		ISO 2768-mK? Diskuteras med leverantör då vi har bristande kunskap i projektgruppen		Diskuteras med leverantör då vi har bristande kunskap i projekt	Kontrakt	Säknas	Säknas erfarenhet inom företaget, kolla om vårt utvecklingspartner har förslag	Säknas	Behöver fungera med ECO från vårt pdm-system	Säknas erfarenhet inom företaget, kolla om vårt utvecklingspartner har förslag	OBS! Risk identifierad i och med att vi i projektgruppen kan ha svårt att hitta en lämplig leverantör för detta
				Ytbchandling		Diskuteras med leverantör, då vi har bristande kunskap i projektgruppen		Diskuteras med leverantör då vi har bristande kunskap i projektgruppen	Kontrakt	Säknas	Säknas erfarenhet inom företaget, kolla om vårt utvecklingspartner har förslag	Säknas	Behöver fungera med ECO från vårt pdm-system	Säknas erfarenhet inom företaget, kolla om vårt utvecklingspartner har förslag	OBS! Risk identifierad i och med att vi i projektgruppen kan ha svårt att hitta en lämplig leverantör för detta
	Swetsning					Diskuteras med leverantör, då vi har bristande kunskap i projektgruppen		Diskuteras med leverantör då vi har bristande kunskap i projektgruppen	Kontrakt	Säknas	Säknas erfarenhet inom företaget, kolla om vårt utvecklingspartner har förslag	Säknas	Behöver fungera med ECO från vårt pdm-system	Säknas erfarenhet inom företaget, kolla om vårt utvecklingspartner har förslag	OBS! Risk identifierad i och med att vi i projektgruppen kan ha svårt att hitta en lämplig leverantör för detta

[illegible]

Av exemplet framgår att flera frågor uppstår som behöver gå tillbaka till inköps- eller utvecklingsavdelningen. Andra frågor behöver utredas vidare. I tre fall har även risker identifierats som behöver åtgärdas. För att få in en bredare kompetens om de tillverkningsprocesser som krävs så bjuds även MekanikDesign in till det fortsatta arbetet. Att ha med en utvecklings- eller tillverkningspartner tillför expertis som man kanske inte själv behärskar och minskar risker för förseningar och/eller dyra omarbetningar.

Syfte med exemplet är att visa bredden av beslut som behöver tas under planering av en ny produkt, samt beroenden mellan tillverkning, design och marknad. Det visar också att det ofta uppstår behov av att söka extern hjälp. Få företag sitter på all nödvändig kompetens och rekommendationen är att anlita partners för att lösa viktiga frågor.

Det är viktigt att svara på alla nödvändiga frågor innan beslut fattas om att lägga pengar på fortsatt utveckling av produkten. Risker som identifieras under analysen ska ses som varningslampor. Kanske behöver hela projektet pausas tills dessa frågor är lösta. Var beredd på att gå tillbaka till en tidigare nivå för att ändra beslut eller uppdatera analyser om något känns osäkert.

Anlita kontraktstillverkare

Om den ansvariga tillverkaren/produktägaren väljer att anlita en kontraktstillverkare så ställs krav på följande arbetsuppgifter och kompetenser:

- Ta fram tillverkningsunderlag. Det måste vara begripligt både på det egna företaget och för en kontraktstillverkare. Det är dessutom troligt att en kontraktstillverkare har specifika önskemål om, eller krav på, hur tillverkningsunderlaget ska se ut, för att kunna uppfylla att produkten tillverkas med hög kvalitet.
- Beställarkompetens på det egna företaget, inklusive avtalskompetens.

- Dokumentation och spårbarhet. Det är fråga om det egna arbetet med dokumentation och spårbarhet, men även hur en kontraktstillverkare ska dokumentera sitt arbete och hur denna dokumentation ska kontrolleras.
- Resurser och kompetens för att göra inspektioner av och utvärdera kontraktstillverkaren.
- Kompetens på lämpliga seriestorlekar, allt ifrån en enstaka prototyp till batch-storlekar i serieproduktion.
- Säkerställa att personalen hos kontraktstillverkaren har korrekt utbildning.

Inför valet av leverantör

- Ta reda på vilken medicinteknisk kompetens som finns. Eftersom kontraktstillverkaren blir en kritisk leverantör så ställ krav på kunskap om medicinteknik. Det är lätt att missa om bara priset får avgöra.
- Ta referenser från andra produktägare som anlitar kontraktstillverkaren.
- Ta reda på vilken erfarenhet kontraktstillverkaren har av att leverera till USA, eller till andra relevanta länder.
- Har kontraktstillverkaren ISO 13485-certifiering och vilket är det anmälda organet?
- Besök kontraktstillverkaren och inspektera på plats hur det ser ut med bland annat ordning och reda.
- Kontrollera att kontraktstillverkaren har ett bra kvalitetssystem och bra processer för hur monterings- och annan tillverkningspersonal utbildas. Detta för att produktionen ska hålla hög kvalitet över tid.

Ta reda på hur bemanning och kompetens ser ut hos kontraktstillverkaren. Finns det komponentingenjörer? Sådana letar efter och föreslår alternativa komponenter och håller koll på när komponenter för en produkt inte tillverkas längre eller inte går att få tag på, och så vidare. Finns det konfigurerare som översätter den ansvarige

tillverkarens kundunderlag till kontraktstillverkarens eget system?

Har tillverkaren kunskap om toleranskedjor för olika komponenter och delar? Det underlättar ofta att ha alla delar som behövs för tillverkning i ett verktyg, jämfört med att använda flera olika verktyg. Det här är en vanlig utmaning för tillverkare.

- Hur bemannas det aktuella projektet?
- Finns en projektledare hos kontraktstillverkaren som är primärkontakt genom hela projektfasen?
- Sker regelbundna avstämningsmöten med kontraktstillverkaren, till exempel en gång per vecka?
- Hur ser kontraktstillverkarens frisläppningsprocess ut, stegas versionsnummer upp för varje liten ändring eller finns det ändringar som inte genererar en versionsuppdatering?
- Hur ser ändringsprocessen ut, finns det en sådan?
- När och hur informeras den ansvarige tillverkaren om en ändring?
- Får den ansvarige tillverkaren hjälp med att räkna på den optimala tiden för införandet av en ändring, det vill säga analys och förslag på kostnader för kvarvarande material eller uppärbetning av restmaterial/komponenter?
- Får den ansvarige tillverkaren meddelande om när bäst före-datum för komponenter och materiel närmar sig, med förslag på åtgärder?

Avtal

Avtal med en kontraktstillverkare innehåller ofta ett huvudavtal, en kvalitetsplan och en kontrollplan. Alla dessa ska signeras av ansvarig tillverkare och kontraktstillverkaren. Om något är otydligt, be om förklaring så att kontraktet blir tydligt.

Skapa och inkludera en kontaktmatris för vilka som är ansvariga för olika saker inklusive eskaleringsvägar, det vill säga vem man ska vända sig till när något inte fungerar som det ska.

I avtalet behöver det definieras hur dokumentationen ska signeras, med bläckpenna eller elektroniskt. Detta gäller särskilt om produkten ska säljas i USA och FDA blir inblandade, eftersom FDA ställer särskilda krav. Tänk på att använda bläckpenna med arkivbeständigt bläck.

Avtalet behöver också definiera hur länge dokument ska arkiveras. Ett avtal kan till exempel specificera att kontraktstillverkaren ska arkivera i 15 år och därefter skicka över dokumentationen till den ansvarige tillverkaren.

Här är exempel på fler saker att ta upp i avtalet:

- Spårbarhet för luftfuktighet, temperatur, renhet och liknande kan krävas och behöva styras i avtalet, speciellt vid tillverkning av in vitro-produkter.
- Om tillverkaren har ISO 13485-certifiering.
- Hur revisioner från myndigheter i olika länder hanteras.
- Checklistor för vem som gör vad.
- Om kontraktstillverkaren ska stå för service-material och reservdelar.

Även ansvar ska tydliggöras i avtalet, samt hur fel ska rapporteras löpande och hur de ska tas om hand. Observera att upptäckter som avvikelser och fel måste rapporteras enligt en strukturerad och dokumenterad process. Denna eller dessa kallas ofta för ändringshanteringsprocess, kundklagomålsprocess och process för korrigering och förebyggande aktiviteter (*corrective & preventive action*, CAPA).

Tänk gärna i flöden för att göra det enklare att komma ihåg alla detaljer som ska analyseras och dokumenteras. Lägg in steg där patientsäkerhet analyseras och dokumenteras varje gång det rapporteras. Lägg in stegen i en mall för avvikelserapportering så att risken för att glömma bort detta minskas. Sammanställ alla fel och avvikelserapporter, exempelvis vid genomgång med ledningen eller liknande större rapporteringsmöten. Avvikelseerna analyseras för att se om något specifikt behöver ses över eller åtgärdas

till exempel om processen eller kraven behöver uppdateras eller om buggar behöver fixas.

I analysen bör också ingå vad som ska rapporteras tillbaka till utvecklingsavdelningen.

Överföring av produkt till produktion

Innan produkten överförs till produktionen, så kallad design transfer, måste den legala tillverkaren revidera kontraktstillverkarens underlag och arbetsbeskrivningar för att säkerställa att patientsäkerheten och kravbilden ligger på rätt nivå. Är kravspecen uppfylld? Har riskanalysen överlämnats till produktionsenheten? Behöver något göras om och anpassas till kontraktstillverkarens arbetssätt? Ett vanligt formulär som används av kontraktstillverkare finns på sidan 139.

Vid design transfer, glöm inte bort förpackningar och emballage. Dessa kräver egna underlag. Ibland behöver ett avancerat förpackningsunderlag delas upp i flera underlag för att kunna läggas ut på olika tillverkare. Det skapar merarbete och därmed högre kostnader om kontraktstillverkaren ska göra det, så ha en dialog med kontraktstillverkaren.

För märkning och bruksanvisning ("labeling") finns omfattande krav, se bland annat MDR/IVDR Bilaga I, kapitel III samt standarden ISO 20417. Information som ska tillhandahållas av tillverkaren omfattar bland annat användar- och servicemanual, informationsblad, märkning på produkten och förpackning. Mer information om märkning och förpackningar finns i kapitel 6 om utveckling.

Var uppmärksam på att kontraktstillverkaren kanske har ett annat sätt att dela upp produkten i delar. Ett system med kretskort, mekanik och display kanske behöver delas upp i tre eller fler delar med tillhörande dokument för att passa in i kontraktstillverkarens processer. Här hjälper det om den legala tillverkaren och kontraktstillverkaren är öppna och hjälps åt för att hitta ett gemensamt språk.

Ett vanligt problem är att kontraktstillverkaren ser en produkt som en första prototyp, med-

an den ansvarige tillverkaren anser att det är en färdig och säljbar produkt. Försök att överbrygga det här ganska vanliga gapet genom att diskutera och fråga hur kontraktstillverkaren ser på produktens resa till serieproduktion, rekommenderade batchstorlekar, vanliga misstag, tidsspann, med mera. Oftast behövs flera för- eller nollserier inför en serieproduktion. Det räcker inte med att bara tillverka några prototyper utan att det måste göras en eller flera nollserier där exakt rätt slutligt material används. De slutliga instruktionerna och monteringsprocesserna ska också användas för att validera produktionsprocessen och produkten inför serieproduktion,

För produkter med mönsterkort kommer tillverkaren att gå igenom underlag och komma med frågor om mönsterkortsspecifikation, toleranser och vinklar. Om det inte görs finns det en risk för att kostnaden ökar. IPC är en amerikansk organisation som definierar krav och har standarder och klassning av mönsterkort och kretskort, inklusive vad en operatör ska ha för kompetens. Det bör ingå i ett kvalitetsavtal med tillverkaren av mönsterkort. I Smartare Elektronikhandboken 2.0 beskrivs detta utförligt.

Experttillverkare

Ett speciellt fall av kontraktstillverkning är att anlita en experttillverkare för en liten del av tillverkningen, till exempel av en speciell svetsfog. Här gäller det att komma ihåg att den ansvariga tillverkaren blir ansvarig för hela arbetet med kvalitetsprocessen om experttillverkaren inte är ISO 13485-godkänd.

Prototyper och konceptprodukter

Prototyper och tidiga konceptprodukter är specialfall vad gäller tillverkning, dels för att de görs i få exemplar, dels för att de inte framställs med de slutgiltiga processtegen utan till exempel görs i en 3d-skrivare. Prototypfasen består ofta av upprepade vändor vilket behöver tas hänsyn till i en tidsplan. Sedan kan man bli glatt överraskad om det blir färre vändor. Tänk också till

ordentlig avseende de test som ska göras hos testhus och inför tidig, så kallad pre-compliance testning i utvecklingsplanen.

Tänk på en prototyp som en miniversion av vissa delar av kraven. Oftast räcker det inte att utvecklarna testat prototypen. Låt en tredje part testa den redan på ett tidigt stadium för att få mer input till designarbetet och få in viktiga användarkrav.

Gör gärna många så kallade "mockuper" (testexemplar med begränsad funktionalitet) innan en tillverkare ska göra en prototyp. Det kan vara allt från idéprototyper, 3d-prototyper, trämockuper, mockuper för användbarhet och visuella aspekter, 3d-utskrifter, nollserier eller förserier. Ta med de här prototyperna i projektplanen som milstolpar och dokumentera dem som steg i utvecklingen. Använd även mockuper i dialoger med kontraktstillverkare. Det är ofta lättare att förstå idéer om de omsätts i något fysiskt, jämfört med om de bara beskrivs i text och ritningar. Lyssna på återkopplingen från den som ska tillverka produkten eller delkomponenten. Tänk på att krav på designen kan öka kostnaderna. I ett exempel som rörde tolerans på stålplåt hade konstruktören satt ett onödigt högt planhetskrav som visserligen gick att tillverka, men det blev tio gånger dyrare än vad som egentligen behövdes.

Kom också ihåg att om en prototyp görs med 3d-skrivare så behövs en analys av möjligheten att även kunna serietillverka produkten. Ett vanligt problem är att det inte går att göra ett formpressnings- eller gjutverktyg för den 3d-printade geometrin. Analysera särskilt negativa vinklar.

Specifika aspekter på tillverkning av medicintekniska produkter

Med införandet av MDR och IVDR har det kommit fler och tydligare krav på tillverkningen av medicintekniska produkter. Det gäller till exempel krav på en beskrivning av flödet genom tillverkningen och de olika processtegen, se MDR Bilaga II Teknisk dokumentation sektion 3. Detta

är också något som det anmälda organet gärna vill se en beskrivning av för att blida sig en uppfattning om hur processen ser ut. ISO 13485, se bland annat paragraf 7.5, ställer också specifika krav för produktion och service. Läs mer i kapitel 4.

Risikanalys

Den legala tillverkaren av en medicinteknisk produkt är ansvarig för att komma på, analysera och minska riskerna med sin produkt. Det skiljer sig från många andra industrier där det finns standarder som ställer krav på exempelvis hållfasthet. Orsaken till att man ansvarar för så stor del av riskanalysarbetet som medicinteknisk legal tillverkare beror på att produkterna skiljer sig mer åt från produkt till produkt än vad exempelvis bilar gör. Genom att arbeta tvärfunktionellt och ta med tillverkningskompetens på ett tidigt stadium kan många problem undvikas. Mer om tvärfunktionell utveckling på sidan 48.

För att få en helhetsbild över alla risker och fallgropar som kan uppstå på produktens resa från utveckling till klinik behövs ett bra samarbete mellan olika discipliner. Tillverkningen behöver ta hänsyn till och anpassas till allt som kan hända med produkten under tillverkning, transport, användning och service.

Det rekommenderas att klinisk expertis är med i riskanalysarbetet för tillverkningen. Detta för att svara på frågor som: Vad kan gå fel inom vården som kan påverka säkerheten för patient eller användare? Vad kan göra att den kliniska funktionen påverkas negativt? Hur kan produktionskopplas till olika risker för patienten?

Koppla in den kliniska expertisen på ett tidigt stadium för att ta reda på hur produkten kommer att användas praktiskt inom vården. Hur kommer till exempel produkten att hanteras och eventuellt transporteras på ett sjukhus eller annan vårdinrättning? Vad ställer det i sin tur för krav på produkten och tillverkningen? Kan muttrar skaka loss under hisstransporter? Vad händer om användaren tappar produkten eller hanterar den på ett felaktigt och riskfyllt sätt? Lödningar måste kanske dubbelkollas för att säkerställa

att patienten inte kan få en elektrisk stöt av utrustningen.

Se till att kontraktstillverkaren tar del av riskanalysen för att tydliggöra hur man i den ser på patientrisker. Så väl produktägare som utvecklare och tillverkare bör också signera produktionsriskanalysen som ska innehålla klassificering, riskminimering, riskreducerande åtgärder och acceptanskrav. Se mer om riskanalys i kapitel 7.

Ändringshantering driver kostnader

Ändringshantering, som beskrivs närmare i kapitel 16, är en kostnadsdrivande aktivitet. Om det är många parter inblandade i arbetet med en produkt kan det vara värt att ta hand om mindre ändringar tidigt i en produkts livscykel för att provköra att kedjan av information och beslut fungerar som den ska. Samma sak bör göras efter byte av kontraktstillverkare och andra potentiellt påverkande ändringar.

Dokumentation

Bevisbördan är större och kraven på dokumentation är högre för medicintekniska produkter än för "vanliga" teknikprodukter. Till det kommer olika typer av inspektioner. Vid en inspektion granskas främst dokumentationen. Allting ska ha källor angivna, det vill säga referenser till varför man gör på ett visst sätt.

Ett dokument som inte är signerat "finns inte" det vill säga är inte legalt bindande. Det är bara ett utkast enligt direktiv och regelverk (QSR, MDR, ISO, med flera). Det är mycket viktigt att dokument granskas, signeras och frisläpps. Ska en produkt säljas i USA eller i vissa andra länder är det viktigt att ange i instruktioner eller avtal hur signering och arkivering ska utföras. Tidslängden på arkivering av tillverknings- och testdokumentation styrs av regelverk. I MDR krävs till exempel arkivering i tio år efter att en produkt tagits bort från marknaden.

Om elektroniska dokumentationssystem används för lagring av data är det viktigt att de

riskbedöms och valideras innan de används, se vidare kapitel 4 och 6 (sidan 50). Inom medicinteknisk tillverkning kan det ibland vara lättare att använda pappersoriginal för att inte få problem med att original inte anses vara godkända och signerade enligt myndigheters sätt att se på det, det gäller speciellt vid försäljning i USA.

Vid verifiering och validering krävs dokumenterade acceptansvärden och kriterier för varför värdena valdes.

Spårbarhet

De medicintekniska regelverken kräver spårbarhet. Det innebär att det behövs dokumentation för så väl enskilda komponenter som delar av ett system. Spårbarhetskraven styrs i vissa fall av regelverket, exempelvis för implantat. Kraven kommer också från riskanalysen där produktägaren själv definierar vilka delar i produkten eller tillverkningsprocessen som behöver kunna spåras och riskminimeras.

Ställ frågan: I vilka lägen kan vi behöva söka information om ett tillverkat exemplar och vilken information kommer vi i så fall att behöva?

Kalibrering, verifiering och validering

Kalibrering, verifiering (inklusive hantering av testutrustning) och underhåll innebär en lång kedja av aktiviteter som man behöver ha koll på över tid men som ofta glöms bort. Vem har ansvaret för att detta viktiga arbete inte faller mellan stolarna? Finns det angivet i avtal? En vanlig fallgrop är att underhåll och kalibrering av en specialtillverkad testutrustning faller mellan stolarna. Utrustningen har kanske tagits fram av den legala tillverkaren men används i produktionen hos en kontraktstillverkare. Det behöver klargöras vem som har ansvaret att kalibrera och underhålla denna testutrustning.

Tillverkningsinstruktioner och tillverkningsprocesser behöver valideras för att säkerställa produktens kvalitet och patientsäkerhet. Det kanske räcker med att tillverkningsprocessen och till-

verkningsinstruktioner valideras en gång, eller en gång per batch, alternativt för var tionde batch. Det bör analyseras tidigt och beskrivas i instruktionen för tillverkningsarbete. Även mätmetoder som ska användas i tester under tillverkningen behöver definieras av den ansvarige tillverkaren i samarbete med tillverkningsenheten.

Ett specifikt exempel är läckströmmar som kanske behöver valideras på alla produktens delar eller så räcker det med validering av en del av en produkt. Det är lätt att förstöra konstruktionen för elsäkerhet och störskyddet genom misstag vid tillverkning, service och underhåll. Sådana här frågor tas upp mer utförligt i kapitlet Regelverket 60601.

Här är exempel på aktiviteter som ingår i arbetet med kalibrering, verifiering och validering, samt även i andra faser:

- Riskanalys för tillverkning, sett från patienters synvinkel, men också med avseende på skador för montörer, leveranser, kost, materialförsörjning, Process-FMEA, med flera aspekter.
- Definition av kritiska komponenter som behöver certifieras.
- Spårbarhet.

Frisläppning

Frisläppning är ett centralt begrepp inom medicinteknik. Det innebär att den ansvariga tillverkaren konfirmerar att ett steg i processen är godkänt och att den därmed kan gå vidare till nästa steg.

Viktiga frisläppningsmoment för medicintekniska produkter är: Frisläppning av produkt, det vill säga när den ansvarige tillverkaren konfirmerar att produkten kan frisläppas. Det kan innebära frisläppning från produktion, frisläppning till kliniska prövningar och slutfrisläppning till marknaden. Speciellt slutfrisläppning till marknaden är ett mycket viktigt legalt steg. Vem som ska göra den slutliga frisläppningen kan behöva definieras i avtal eller genom processer. Det gäller även hur signaturer och datum ska skrivas, till exempel med avseende på format. Tänk bara

på vilka problem olika datumformat kan ställa till med.

Kom ihåg att det krävs att varje exemplar av en produkt som ska gå till kund ska godkännas och frisläppas. Genom att dela upp processen i steg går det att undvika att testa allt på alla produkter. Definiera vilka delar som kan buntas ihop och frisläppas till nästa steg i processen. Exempelvis behöver man inte göra riskanalys på varje enskilt produktexemplar. Riskerna är ju desamma för alla exemplar (om man nu inte har specialanpassningar).

Den första frisläppningen av tillverkningssunderlag där designunderlag frisläpps till produktionsenheten kallas designtransfer. Där ingår underlag för mönsterkort och mekaniska underlag. Men även för komplexa komponenter och delmontage så behöver 3D-underlag som STEP-filer, ODB++ eller Gerber bifogas. Att inte ha dessa underlag fördyrar produkten.

Tänk på att utbilda montörer med avseende på tillverkning. Frisläppningen av en montörs kompetens för utbildningssteg är i hög grad unik för tillverkning av medicintekniska produkter. Den bör efterfrågas i ett avtal eller vid utvärdering och val av tillverkningsenheter eller kontraktstillverkare. Det är extremt viktigt eftersom FDA-QSR, men även ISO 13485 har med det som krav.

Ett sätt att få med alla punkter och kontrollera att all dokumentation som tillhör produkten är granskad, godkänd och signerad är att ha en omfattande frisläppningsprocess där alla tvärfunktionella kompetenser deltar på frisläppningsmötet. Då kan utestående granskningar beslutas och godkännande vid mötet, dokumenteras i mötesprotokollet och därefter frisläppas. Vid mötet tas bland annat frågan upp om utestående buggar eller missade processdokument kan leda till någon ytterligare patientrisk.

Produktägare utbildar ofta tillverkningsenhetens och kontraktstillverkarens personal. Av det avseendet är det viktigt att kontinuerligt följa upp och utvärdera tillverkningsenheter och kontraktstillverkare, under en produkts hela livscykel.

Olika frisläppningstillfällen som kan vara aktuella:

- Designunderlag till produktion.
- Tillverkningsprocesser och arbetsinstruktioner.
- Montörers kunskapsnivå för ett visst processteg.
- Frisläppning för klinisk studie.
- Frisläppning för utställning på mässor.
- Frisläppning av batch.
- Frisläppning till kund.
- Frisläppning till slutkund.



Processvalidering

Validering är inte en engångshändelse.

En bedömning om validering behöver göras varje gång det sker en förändring. När validering görs i tillverkningen kallas det processvalidering. Analyser och bedömningar läggs till i tillverkarens processbeskrivning. I bedömningen bör ingå vad som påverkar produktens prestanda och därmed marknadens tilltro till den. Bedömningen ska också innehålla patientrisker. Lägg in ett steg i processen som innehåller en analys om ändringen kan ge upphov till risker för patienter eller användare. De här analyserna och bedömningarna ska dokumenteras. Underlätta genom att skapa mallar och ett bra processflöde där detaljer hakas på några stora och få huvudprocesser. Det brukar minska risken att tappa bort någon aktivitet om den hakar på ett större flöde.

Det finns exempel på att små förändringar i produktionen kan få stora konsekvenser. I ett verkligt fall ledde en liten justering i tillverkningen till att en årsproduktion av implantat riskerades att återkallas. Några hade då redan hunnit implanteras i patienter.

Kraven på validering gäller även monteringsprocessen. Tänk på det tidigare exemplet där montören lade till ett steg i processen för att montera en slang på en nippel genom att blöta nippeln med lite vatten, vilket ledde till bakteriepåväxt och klagomål från kunden.

Dokumentera vilket ansvar tillverkare och produktägare har och vem som ska göra vad. Se till att ta med relevanta beskrivningar av processen i avtalet med kontraktstillverkaren och även vad som ska gälla vid revisioner (audits) av kontraktstillverkaren. Det finns detaljerade krav i standarder som ISO 13485 och QSR som också gäller. I ISO 13485 handlar paragraferna 7.5.6 och 7.5.7 om processvalidering för tillverkning, service och sterila produkter.

Inspektioner

Numera görs det fler oanmälda inspektioner än tidigare av certifieringsorgan och anmälda organ. Det ställer krav som behöver tas om hand i avtal och utvärderas när man väljer kontraktstillverkare som behöver ha personal på plats för inspektioner. Sådana frågor behandlas oftast under ett initialt möte, och kontrolleras med till exempel ETL- och UL-inspektioner.

Exempel på utvärderingsfrågor som den ansvarige tillverkaren behöver ställa till kontraktstillverkaren:

- Vilka inspektionsorgan har ni tidigare haft inspektion av (UL, FDA, SEMKO, TUV, Intertek)?
- När skedde dessa inspektioner?
- Vilken typ av inspektioner genomfördes?
- Vilka avvikelser fick ni nedslag på?
- Hur ser processen ut för att hantera avvikelser från inspektioner?
- Kan ni visa ett exempel på en avvikelse och hur ni hanterat den?

Både MDCG och FDA har utfärdat guider till hur det anmälda organet ska inspektera. Dessa kan vara till hjälp inför en inspektion.

Logistik

Logistik är ett stort område som ligger utanför denna handbok. Viktigt att tänka på är att olika länder har olika krav på transporter, förpackningar och symboler på förpackningar. Symboler och märkningar får därför ofta ändras när produkter ska skickas till olika länder.

Produkter fastnar i tullen. De blir stående eller kan till och med försvinna. Det är något som bör ingå i den logistiska analysen och strategin. Biologiskt material, batterier, hårddiskar, datorer med mera kan räknas som farligt gods som stoppas av tullen. Det har till och med hänt att material blivit uppeldat.

I USA är det oftast biologiska material som stoppas. I Kina handlar det oftare om datorer. Kina är också ett exempel på ett land där det är krävande administrativt och märkningsmässigt att hantera reklamationer.

Tips: Transportstyrelsen har en certifiering som kallas "Säkert gods" som kortar leveranstider med 1-2 dagar. Sök efter "känd avsändare flygfrakt".

Kapitlet 7.4 i ISO 13485 tar upp krav på inköpsprocessen. I den behöver man beskriva vilka rutiner som finns för att säkerställa att inköpt produkter överensstämmer med specifikationen. Även här så ska kraven och processen beakta riskerna förknippade med den medicintekniska produkten. Inköpsinformation ska beskriva produkten som ska köpas, krav och acceptanskriteria. Det ska säkerställas att specificerade inköpskrav är tillräckliga.

Vanliga misstag

Det är många saker att ha koll på vid tillverkning av medicintekniska produkter. Här listas några vanliga misstag:

- Otillräckliga eller ofullständiga avtal med kontraktstillverkare eller andra leverantörer, till exempel avseende vem som ansvarar för vad. Ett exempel är vem som ansvarar för underhållet om en fixtur tillverkas av den ansvarige tillverkaren.
- Otydligt ansvar för kalibrering av testutrustning. Vad ska kalibreras och av vem?
- Otydligt ansvar för planering och genomförande av underhåll och kalibrering av mät- och test-utrustning?
- Oklart inom vilka gränser fixturer och testutrustning är tillåtna att användas. Hur många gånger får de användas innan de ska kasseras, underhållas eller justeras?
- Riktlinjer saknas i arbetsinstruktionen för tillverkning och montering.
- Den ansvarige tillverkaren saknar ett övergripande dokument (DMR Device Master Record) som knyter ihop alla delar av produkten inklusive arbetsinstruktioner för tillverkning.
- Otydliga renhetsspecifikationer. Avsaknad av mätbara parametrar som det går att sätta gränsvärden för och som inte kan feltolkas.
- Ospecificerade kravbilder, ofta gällande etiketter, logotyper, färger, varumärken och ytor.
- Ytor anges med för noggranna toleranser så att det blir väldigt dyrt att hantera dem. Planhetskav på en yta kan till exempel ge mångdubblade kostnader på grund av omkonstruktion eller materialbyte och mångdubblad leveranstid. Till det kommer risker för omverifiering och kanske omvalidering, vilket tar tid.
- Den ansvariga tillverkaren underskattar problem med att uppfylla specifika krav, till exempel att produkten behöver en speciell lödtråd.
- Tidiga prototyper måttsätts utan tydliga enheter. I ett fall kom en prototyp tillbaka snygg och fin, men tio gånger för liten. Ta hjälp vid granskning av någon som är van vid tillverkning. (Om du vill ha ett gott skratt angående hur tokigt det kan bli när enheterna blir fel, sök på "Spinal Tap" och "Stonehenge").
- Att inte ha en så kallad STEP-fil som ritningsunderlag. Det fördyrar produktens mekaniska tillverkning. Detsamma gäller ODB++ och Gerber.
- En lista över kritiska komponenter saknas.
- En kritisk komponent byts ut av exempelvis kostnadsskäl.

Checklista vid mottagande av prototypuppdrag			
Uppdragstyp	Ja	Nej	Kommentar/Beskrivning
• Enskild prototyp • Ny introduktion av produkt • Övertagande av tillverkning • Nollserie • Framtida serieprodukt			
Uppdragstyp	Ja	Nej	Kommentar/Beskrivning
• BOM • Monteringsritning • CAD underlag ODB++, gerber			
Livtidsanalys av komponenter?			Livtidsanalys av komponenter är bra att göra. Ett vanligt problem är att produkter som det redan finns "last time buy, LTB" definierad för.
Mekanikritningar, 3D ex stp.?			
Kritiska komponenter?			När en tillverkare definierar att just denna produkt krävs.
Material/Materialbemyndigande	Ja	Nej	Kommentar/Beskrivning
Kundvalda leverantörer?			Här behöver tydliggöras vem som är leverantör och vem som är ansvarig gentemot leverantören.
Tillhandahållet material av kund?			
Kundvalda kemikalier?			En ansvarig tillverkare som kräver att en viss kemikalie används behöver kontrollera att tillverkningsenheten har möjlighet att hantera kemikalien och att den inte är hälsovadlig.
Krav	Ja	Nej	Kommentar/Beskrivning
Spårbarhetsnivå			
ISO13485 / FDA CFR 21 Part 820			
IPC klass PCB			
IPC Klass tillverkning			
COC vid leverans			
Andra kundkrav?			
Specifik ankomstkontroll?			
Krav på arkivering?			
Utbildningskrav?			
Krav på produktionsmiljö?			
Krav vid medicinteknik	Ja	Nej	Kommentar/Beskrivning
Formell DMR?			
DHR?			
Tillverkning	Ja	Nej	Kommentar/Beskrivning
Test	Ja	Nej	Kommentar/Beskrivning
Funktionstest?			
Laddning av SW i produkt?			
Ansvarig för kalibrering?			
Övrigt	Ja	Nej	Kommentar/Beskrivning
Unikt emballage för produkten?			

16. Ändringshantering

Författare: Therese Albinsson MedQTech, Benny Martinsson Kitron, Christina Hugosson EFFIC

När den nya medicintekniska produkten är utvecklad och klar och har börjat produceras och säljas kan den ansvariga tillverkaren vilja genomföra förändringar av produkten. Förändringar kan göras av många olika skäl. Kanske har det kommit in ett kundklagomål som efter en utredning resulterat i en omdesign. Det avsedda syftet kan ha förändrats eller så har produkten fått en ny medicinteknisk klassificering. Ett steg i produktionen kan ha lagts till eller tagits bort. En komponent ska tillverkas i ett nytt material eller av en ny leverantör. En viktig typ av produktändringar kommer från ”korrigerande och förebyggande åtgärder”, så kallade CAPA (corrective and preventive actions). Tillverkaren är skyldig att upprätta och underhålla rutiner för CAPA vilket innebär att identifiera och åtgärda produktavvikelser och kvalitetsproblem.

Ett av de vanligaste problemen med medicintekniska produkter på marknaden är att tillverkaren gör produktändringar utan att tänka på vilka konsekvenser som ändringarna får. Varje förändring kräver en noggrann analys där tillverkaren måste ställa sig frågan vad förändringen betyder för patienten. Innebär den några nya risker?

Det medicintekniska regelverket ställer stränga krav på att alla ändringar dokumenteras och görs spårbara. Kraven på spårbarhet är mer omfattande inom medicinsk teknik än inom de flesta andra branscher vilket leder till fler ändringsordrar. Enligt kontraktstillverkare i branschen handlar det om två till tre gånger fler.

Om ett fel, en skada eller annan händelse inträffar måste det gå att spåra om det berodde på en ändring av produkten eller organisationen. Vid en granskning av ett anmält organ eller av Läkemedelsverket måste tillverkaren kunna redovisa alla ändringar som genomförts. Representanterna vill se dokumentation på vad som ändrats, varför och när samt hur ändringen

granskats, genomförts och godkänts. Revisioner kan ske även hos en kontraktstillverkare.

I kvalitetsstandarden ISO 13485 finns flera avsnitt om ändringshantering. Se särskilt avsnitt 4.1.4 om ändringar av processer och avsnitt 7.3.9 om ändringar av designen.

Korrigerande och förebyggande åtgärder (CAPA)

Ändringshantering och korrigerande och förebyggande åtgärder (CAPA) ligger nära varandra och rutinerna kopplas ofta ihop. Skillnaden är att CAPA fokuserar på att åtgärda och förebygga kvalitetsproblem, medan ändringhantering är inriktad på uppdateringar av specifikationer och ändringar av produktens design.

När produkten är frisläppt och ute på marknaden är tillverkaren skyldig att ha processer för CAPA på plats för att ta hand om avvikelser, exempelvis i produktion eller i form av upptäckta fel eller brister hos produkten. CAPA-proceduren ska innehålla rutiner för att genomföra korrigerande och förebyggande åtgärder och ska omfatta analys av: processer, arbetsflöden, kvalitetsrevisionsrapporter, verifikationsrapporter, servicejournaler, klagomål och produktreturer. Syftet är att identifiera orsaker till varför en produkt avviker från specifikation eller har andra kvalitetsproblem.

När en avvikelse upptäcks ska tillverkaren undersöka orsaken till avvikelserna relaterat till produkt, processer och kvalitetssystemet samt identifiera de åtgärder som behövs för att korrigera och förhindra att problemet återkommer. Vid behov ska lämpliga statistiska metoder användas för att upptäcka återkommande kvalitetsproblem.

Korrigerande och förebyggande åtgärder behöver verifieras eller valideras för att sä-

kerställa att de är effektiva och inte påverkar produkten negativt. Tillverkaren behöver också säkerställa att information relaterad till kvalitetsproblem eller avvikelser hos produkten sprids till ansvariga både inom och utanför organisationen. Även användare, tillsynsmyndigheter och anmälda organ kan behöva informeras om det finns risk att någon skadas på grund av kvalitetsproblemen.

För att få arbetet att flyta smidigt bör CAPA-processen organiseras som ett flöde där all information samlas. Se också till att dokumentation ger stöd för detta. Om till exempel en konstruktionsändring görs för att minska en risk behöver informationen matas tillbaka till utvecklingarna så att de får reda på de nya kraven.

Många tillverkare använder mallar för att sammanställa statistik över kundklagomål, korrigerande och förebyggande åtgärder till de återkommande mötena med ledningen för frågor om bland annat kvalitet och produktsäkerhet som kallas "ledningens genomgång". Därmed minskar risken att man missar viktig information som behövs för att uppfylla kraven från standarder och regelverk.

Både korrigerande och förebyggande åtgärder är avsedda att förhindra framtida incidenter. De korrigerande åtgärderna förhindrar upprepning och förebyggande åtgärder ska förhindra att incidenter inträffar.

Korrigerande åtgärder innehåller:

- En genomgång och utredning av orsakerna till avvikelserna och vid behov omedelbar åtgärd för att förhindra ytterligare skador. Det kan exempelvis vara återkallelse av en produkt från marknaden.
- Identifiering av orsakerna och korrigerande åtgärder för att förhindra att avvikelserna upprepas.
- Dokumentation av resultaten av utredningar och vidtagna åtgärder. Åtgärderna behöver också granskas och verifieras så att de ger den effekt som avsetts.

I paragraf 8.5.2 i ISO 13485 kan man läsa följande om korrigerande åtgärder: "Organisationen ska vidta åtgärder för att eliminera orsaken till avvikelser för att förhindra upprepning. Alla nödvändiga korrigerande åtgärder ska vidtas utan onödigt dröjsmål. Korrigerande åtgärder ska stå i proportion till effekterna av de avvikelser som uppstått."

Förebyggande åtgärder innehåller:

- Identifiering av potentiella avvikelser och deras orsaker.
- Implementering av förebyggande åtgärder för att förhindra att avvikelser uppstår. Det görs efter en bedömning genom att ta itu med orsaken till den potentiella avvikelserna.
- Dokumentation av resultaten av analyser och vidtagna åtgärder samt verifiering av effektiviteten. Om den korrigerande eller förebyggande åtgärden gäller produkter som redan distribueras behöver aktiviteter till kunder och användare också utvärderas.

Om förebyggande åtgärder står det i ISO 13485, paragraf 8.5.3: "Organisationen ska besluta om åtgärder för att eliminera orsakerna till potentiella avvikelser för att förhindra att de inträffar. Förebyggande åtgärder ska vara proportionell mot effekterna av de potentiella problemen."

Ändringshantering i praktiken

Hur ändringshanteringen inklusive CAPA ska skötas praktiskt är upp till varje företag. Vanligen ingår den i företagets kvalitetsledningssystem. Hur ändringsprocessen ska utformas med mallar och checklistor beror bland annat på företagets storlek och vilka produkter som tillverkas.

Under utvecklingsfasen, innan alla specar är låsta, används ofta en förenklad ändringshantering som kan beskrivas i utvecklingsprocessen eller i Design & Development-planen. Ett tips är att besluta om ändringar och dokumentera dessa som en del av designgranskningen. Då blir det lättare att få kontroll över vad och när något ändrats.

När produkten frisläpps krävs en strikt hantering av alla ändringar. Det är viktigt att alla i organisationen vet hur ändringar ska hanteras. Ofta försöker man hantera alla ändringar i en och samma process så att analys och dokumentation av ändringen finns på ett ställe.

Det är en god idé att för alla produktändringar efter frisläppning, fortsätta göra s.k. designgranskning i enlighet med utvecklingsprocessen. Med stöd av utvecklingsprocessen knyter man ihop produktändringen med hela produktens livscykel och man minimerar risken att missa uppdatering och granskning av övrig teknisk dokumentation.

Det är också bra att man årligen (eller varatannat år) granskar alla produktändringar under perioden som en del av sin markandsövervakningsrutin.

De flesta företag använder checklistor som innehåller en rad frågor som behöver besvaras i analysen. Den första viktiga frågan är vad ändringen får för konsekvenser för patienten. Om den innebär nya oacceptabla risker bör den kanske inte genomföras.

Frågor att besvara vid analysen av en ändring av produkten:

- Medför ändringen några risker för användare och patienter?
- Påverkas kvalitetsledningssystemet?

- Hur påverkas produkten?
- Behövs ny verifiering eller validering?
- Vilka dokument ska uppdateras?
- När kan ändringen implementeras?
- Vad krävs vid installation om uppgradering ska ske i fält?
- Behövs utbildning av produktionspersonal, användare och servicepersonal?
- Vilka åtgärder krävs om produkten finns ute hos kunder?
- Behöver tillverkarens lagerutrymmen uppdateras?
- Ändras leveranstider?
- Påverkas CE-märkningen?
- Påverkas bara framtida produkter eller även de nuvarande?
- Måste det anmälda organet, kunden eller andra intressenter meddelas om ändringen?

Det är vanligt att missa enkla frågor som om ändringen påverkar kvalitetsledningssystemet eller produkten. Det är också lätt att missbedöma arbetsinsatsen som krävs vid till exempel ett materialbyte.

När ändringen är genomförd ska den också följas upp för att se att den får förväntad effekt. Uppföljningar kan exempelvis rapporteras vid ledningens genomgång. Rapporten sparas sedan som ett redovisande dokument och kan ingå som exempelvis en bilaga till protokollet för ledningens genomgång.

Exempel på ändringshantering i produktionen

I produktionen sker ofta ändringshanteringen i två steg. Först kommer ett ändringsförslag ("Engineering Change Request", CR eller ECR). Sedan görs en ändringsorder ("Engineering Change Order", CO eller ECO). Ett ändringsförslag kan skapas av tillverkaren, men även en leverantör eller en kontraktstillverkare kan komma med ett

förslag på en ändring till exempel av ett produktionssteg eller ett material.

Bakom ändringsförslaget kan det ligga en kostnadsreduktion, ett kundklagomål, en incident eller så vill utvecklingsavdelningen införa en ny funktion. Efter en analys kan ändringsförslaget godkännas eller avslås. När ett ändringsförslag godkänns så skapas en ändringsorder. Denna ändringsorder går sedan till produktionen för genomförande.

Före ett beslut om att genomföra en ändring i produktionen behöver flera kontrollfrågor besvaras. Ofta görs det av ett tvärfunktionellt ändringsteam. Exempel på frågor är:

- Vilka dokument ska uppdateras?
- När kan ändringen implementeras?
- Hur lång tid tar implementeringen?
- Ska befintligt material förbrukas?
- Vad görs med produkter i lager?
- Vad görs med produkter i produktion?
- Vad krävs vid installation om uppgradering ska ske i fält?
- Behövs utbildning av produktionspersonal, användare och servicepersonal?
- Behöver tillverkningsprocesser eller instruktioner uppdateras?
- Behöver mätprotokoll uppdateras?
- Behöver någon ny leverantör revideras eller kvalificeras?

Frågorna besvaras oftast via en mall som det tvärfunktionella teamet hjälps åt att fylla i. Det är lätt att börja lösa problem direkt på dessa möten, försök att undvika det. För att inte fastna i långa möten är rådet att hålla sig till kontrollfrågorna ovan samt prioritering av ändringsförslag och ändringsordrar. Analysen görs sedan mellan prioriteringsbesluten. Efter beslut om en produktförändring granskas protokollet, godkänns och förs in i dokumentationsunderlaget inför frisläppningen.

Versionshantering

Ett tips är att samla flera ändringar och frisläppa en uppdaterad version av produkten med jämna mellanrum. Då blir det lättare att prioritera och besluta vilka ändringar som ska ingå i vilken version. Hur många uppdateringar som ska göras är en balansgång. Blir det för många kan det skapa en osäkerhet hos kunder som kanske har version 5 av produkten när version 21 just släppts. En annan aspekt att ta med i analysen av hur ofta uppgraderingar ska göras är om och hur uppgraderingar ska ske av produkter i fält. Erfarenheten säger att det kan vara rätt svårt att få en klinik att uppgradera exempelvis en mjukvaruversion. Kanske krävs det att servicepersonal åker ut och installerar eller byter ut produkten hos kunden.

Om produkten innehåller eller utgörs av programvara dokumenteras vilka ändringar som gjorts i den nya releasen. Mer om utveckling av programvara finns i kapitel 9.

Kundklagomål

Ofta initieras en åtgärd av ett kundklagomål om att en produkt inte fungerar som den ska eller att en incident har inträffat. Om en oönskad händelse inträffat behövs en utredning och om någon skadats krävs även rapportering till tillsynsmyndigheter och det anmälda organet. Tillverkaren behöver ha en tydlig process för att ta emot rapporter om avvikelser med instruktioner för vad som ska göras om någon har skadats. Denna process är mycket lik CAPA-processen som beskrivits ovan och som består av följande steg: Definiera problemet, fastställ grundorsaken och upprätta en handlingsplan för att åtgärda situationen.

En sak att tänka på när kontaminerade och kanske blodiga produkter kommer tillbaka från en användare är att ha rutiner och speciella ytor för rengöring för att förhindra smittspridning.

Generellt är klagomål reaktiva till sin natur. När klagomålet blir känt hos tillverkaren blir den omedelbara åtgärden därmed i första hand korrigering. Att övervaka klagomål och analysera de underliggande problemen är viktigt för att avgöra om det finns produktproblem som behöver tas itu med.

17. Eftermarknad

Författare: Caroline Ehrenborg QAdvis

Under utvecklingen av en ny medicinsk produkt försöker utvecklingsteamet identifiera hur produkten kommer att användas och vilka risker som finns med produkten och dess användning. Medlemmarna i teamet har gjort så gott de har kunnat, men det är först när produkten sätts på marknaden som tillverkaren får facit.

Eftermarknadsuppföljning, eller Post Market Surveillance (PMS), handlar om att samla in information om hur produkten används, analysera informationen och uppdatera riskdokumentation. Typiska upptäckter är att:

- Produkten används till andra saker än vad den är avsedd för.
- Produkten används av andra användare än avsett.
- Användarna använder produkten felaktigt.
- Nya risker med produkten identifieras.
- Sannolikheten för att risker ska inträffa är högre eller lägre än vad som tidigare estimerats.

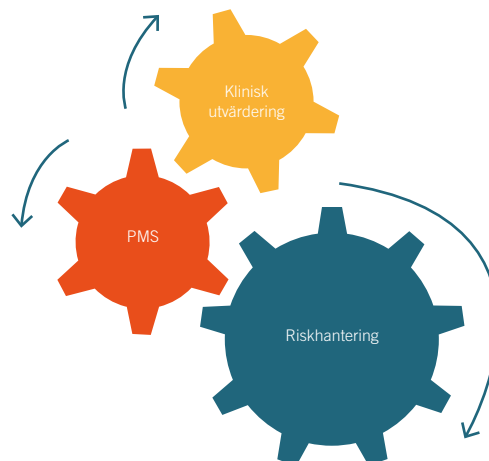
Informationen som tillverkaren samlar in via PMS bearbetas och går också vidare till riskhanteringsprocessen och den kliniska utvärderingen där nytta-risk-förhållandet med produkten analyseras och utvärderas. Dessa tre processer samverkar med syfte att få så säkra och effektiva produkter som möjligt på marknaden.

Rätt utformad PMS kan även ge information om användarmönster som ger uppslag till nya och förbättrade produkter.

Reaktiv och aktiv PMS

Det finns två olika sorters PMS-information, reaktiv och proaktiv.

Reaktiv PMS är tillgänglig information som kan samlas in. Exempel på sådan information är:



- Klagomål som användare och patienter rapporterat, skriftligt eller muntligt, till tillverkaren.
- Annan återkoppling från användare och patient, såsom information som kan dyka upp vid ett samtal mellan säljare och användare på en mässas.
- Information om produkten från servicereporter.
- Information om produkten, och liknande produkter, som finns tillgänglig:
 - I vetenskaplig litteratur som hittas genom sökningar i till exempel PubMed (MEDLINE) och Cochrane Library.
 - I databaser om rapporterade incidenter och korrigeringar säkerhetsåtgärder till exempel MAUDE, MHRA Adverse events reporting och BfArM.
 - På sociala medier som Instagram, Youtube och Facebook. Den här typen av information är extra viktig för tillverkare som säljer produkter till användare via apotek eller varuhus. Genom att se vad användarna skriver om produkten på sociala medier kan man som tillverkare verkligen förstå hur produkten används.

Proaktiv PMS är ny information om produkten som tillverkaren aktivt skapar. Den här typen av



I EUROPA STÄLLER MDR KRAV PÅ ALLA TILLVERKARE AV MEDICINTEKNISKA PRODUKTER ATT HA EN PROCESS FÖR PMS. OM OVAN BESKRIVNA PROCESS ÖVERSÄTTIS TILL DE TERMER SOM ANVÄNTS INOM MDR SKULLE PROCESSEN SE UT SOM OVAN.

PMS kallas även Post Market Clinical Follow-up (PMCF), och skapas till exempel genom:

- Användar- eller patientundersökningar, muntliga eller skriftliga, med utvalda användare eller patienter.
- Fokusgrupper där tillverkaren samlar en grupp användare, oftast experter, för att ställa frågor och diskutera användningen av produkten.
- Registerstudier där användare lägger in information om användningen av produkten i ett register.
- Kliniska prövningar i enlighet med ISO 14155, Klinisk prövning av medicintekniska produkter – God klinisk praxis, med CE-märkt produkt inom dess godkända avsedda användning.

Användar- och patientundersökningar används ofta av företagets marknads- och säljavdelningar och det är absolut möjligt att kombinera PMS-frågor med frågor från ett marknads- och säljperspektiv i samma undersökning

Det är dock viktigt att komma ihåg att syftet med en undersökning från ett proaktivt PMS-aktivitetshänseende är att fånga in säkerhet och prestandaaspekter av produkten. Detta innebär att om en undersökning ska användas som PMS-data, så måste frågorna vara utformade därefter.

PMS-process

Som beskrivits tidigare handlar PMS om att tillverkaren ska samla in information om hur produkten används, analysera informationen och uppdatera dokumentationen om risker och klinisk utvärdering. Översatt till en process skulle en sådan kunna se ut som följer:

1. Tillverkaren planerar vilken PMS-information som ska samlas in och skapas, samt när och hur detta ska göras.
2. PMS-information samlas in och skapas.
3. PMS-informationen analyseras.
4. PMS-informationen summeras i en rapport som även innehåller slutsatser.

Planera PMS och PMCF

För varje produkt eller produktgrupp måste tillverkaren ta fram en plan över hur reaktiv och proaktiv PMS-data ska samlas in respektive skapas. Planen brukar dokumenteras i en PMS-plan och PMCF-plan, vilka ingår i den tekniska dokumentationen för produkten. Det är således dokument som tillverkaren tar fram inför en CE-märkning av produkten, men som sedan uppdateras kontinuerligt. Det är framför allt de proaktiva PMS-aktiviteterna som förändras. Anledningarna kan till exempel vara:

- Att tillverkaren gör en förändring på produkten. Då kan det finnas fog för att följa upp ändringen med en specifik aktivitet.
- Att tillverkaren upptäcker något vid sin PMS-analys som behöver undersökas och följas upp mer specifikt.

Som nämnts ovan är PMS-processen input till den kliniska utvärderingen. Men vice versa gäller också. Det är ett krav att man i den kliniska utvärderingen belyser vilken proaktiv PMS-data som ska samlas in.

PMS-planen är en övergripande plan som beskriver:

- All reaktiv PMS som ska samlas in. För varje sorts data som ska samlas in är det bra att beskriva:
 - Vad som ska göras.
 - När det ska göras.
 - Vem/vilken funktion som ska göra det
- En summering av proaktiv PMS, det vill säga PMCF, som ska skapas. Detta är dock valbart, då dessa aktiviteter ska beskrivas på en detaljerad nivå i PMCF-planen.

PMCF-planen är en specifik plan för de proaktiva PMS-aktiviteterna. En sådan plan ska följa den mall som finns beskriven i MDCG 2020-7 (Post-Market Clinical Follow-up (PMCF) Plan Template. A guide for manufacturers and notified bodies)¹. PMCF-planen ska för varje proaktiv PMS-aktivitet beskriva:

- Vad som ska göras.
- När det ska göras.
- Vem som är ansvarig.
- Varifrån behovet av just den här aktiviteten kommer.
- Syftet med aktiviteten, det vill säga är det för att:
 - Bekräfta att den medicintekniska produkten är säker?
 - Bekräfta produktens prestanda?
 - Identifiera tidigare okända biverkningar med produkten?
 - Övervaka de redan identifierade biverkningarna och kontraindikationerna?
 - Identifiera och analysera framväxande risker?

- Säkerställa fortsatt acceptans av nytta-risk-förhållandet?
- Identifiera eventuellt systematiskt missbruk eller användning av produkten utanför sitt godkända avsedda ändamål?

Samla in och skapa PMS-data

I nästa steg av PMS-processen ska tillverkaren på egen hand, eller med hjälp av en konsult eller ett CRO-företag, samla in eller skapa PMS-data enligt PMS- och PMCF-planerna.

En viktig sak att tänka på är att den reaktiva PMS som ska samlas in även behövs till den regelbundna uppdateringen av den kliniska utvärderingen. Vissa delar ska även gå till ledningens genomgång. Det rekommenderas därför att dessa processer samkörs för att förhindra dubbelarbete.

Analysera PMS-data

PMS-data samlas och skapas för att ge tillverkaren information om nytta-risk-förhållandet med produkten. Det är därför viktigt att analysera PMS-data ur ett riskperspektiv. Det som menas med detta är att varje klagomål, varje problem som upptäcks i en serviceberättelse och varje säkerhetsaspekt som finns omnämnd i relevant vetenskaplig litteratur ska ställas mot produktens riskanalys.

Om en tillverkare till exempel får in ett klagomål på att en patient som använt produkten har fått en hudreaktion (irritation) som är kopplad till användandet, så ska det finnas en risk i riskanalysen som belyser detta. Saknas det, måste tillverkaren uppdatera riskanalysen. Finns risken redan inkluderad måste tillverkaren fundera på om sannolikheten för att risken kan inträffa behöver ökas eller inte.

Likaså behöver tillverkaren analysera trender i PMS-data. För att återkoppla till exemplet ovan, om tillverkaren helt plötsligt får många klagomål på hudreaktioner kan det vara ett tecken på

¹ MDCG 2020-7 Post-market clinical follow-up (PMCF) Plan Template. A guide for manufacturers and notified bodies. April 2020.

att något har hänt i produktionen av produkten eller i produktionen av råmaterialet. Då behöver tillverkaren undersöka detta, och kanske initiera en korrigerande och förebyggande åtgärd (CAPA). Enligt MDR måste tillverkaren även rapportera trender som visar på en statistiskt ökad frekvens av tillbud som kan påverka nytta-risk-förhållandet av produkten.

Analysera och rapportera PMCF

Data som skapats via proaktiva PMS-aktiviteter (PMCF) ska analyseras och rapporteras i en PMCF-utvärderingsrapport. Rapporten ska följa den mall som finns beskriven i MDCG 2020-8 (Post-Market Clinical Follow-up (PMCF) Evaluation Report Template. A guide for manufacturers and notified bodies)². Resultaten från aktiviteterna ska diskuteras åtminstone avseende huruvida den kliniska utvärderingen och riskutvärderingen av produkterna påverkas av resultaten eller inte, det vill säga om resultaten påvisar en förändring i nytta-risk-förhållandet av produkten eller inte.

PMS-rapport eller PSUR

PMS-data som samlats in och skapats enligt PMS- och PMCF-planerna ska rapporteras i en PMS-rapport om produkten är en klass I produkt. Om produkten är en klass IIa, IIb eller III produkt ska rapporteringen ske i en Periodisk säkerhetsuppdateringsrapport (PSUR). Hur ofta rapporteringen ska ske beror på produktens riskklass:

- Klass I: vid behov.
- Klass IIa: vid behov, men minst vartannat år.*
- Klass IIb och klass III: vid behov, men minst varje år.*

**Rapporteringsperioden för PSUR är från det datum som produkten CE-märktes (det vill säga dess "födelsedag") och ett eller två år framåt.*

PSUR ska skrivas enligt den mall som finns beskriven i MDCG 2022-21 (Guidance on Periodic Safety update Report (PSUR) according to regulation (EU) 2017/745 (MDR))³. I PSUR summeras all reaktiv och proaktiv PMS-data som har samlats in och skapats. Litteraturstudien och proaktiva studier ska summeras i PSUR men alla detaljer från studierna behöver inte ingå, de kan finnas med i underliggande rapporter. För att ta reda på hur vanligt ett problem är kopplas PMS-data till hur många produkter som sålts eller använts, vilket påverkar analysen.

I PSUR ska tillverkaren sammanfatta:

- Om några nya eller framväxande risker har identifierats.
- Om några nya nyttor med produkten har identifierats
- Om nytta-risk-förhållandet har förändrats eller inte.

PMS-rapporten för klass I-produkter ska summera och analysera den reaktiva och proaktiva PMS-data som har samlats in. I dagsläget finns inget vägledande dokument för en sådan rapport.

Mjukvara

Tillverkare av medicinteknisk mjukvara har generellt sett större möjligheter att samla in data. Det gäller inte bara data om prestanda och säkerhet utan även andra typer av data som genereras, till exempel om användning av funktioner som inte är knutna till den medicintekniska funktionaliteten. När en strategi för eftermarknadsuppföljning skapas måste hänsyn tas till data- och informationssäkerhet, lagar och regelverk inom hälso- och sjukvård samt hantering av personuppgifter. Särskilt viktigt är det att notera att dataskyddsförordningen (GDPR) begränsar möjligheterna att samla in personrelaterad information som inte är nödvändig för produktens funktion eller för att fastställa

² MDCG 2020-8 Post-market clinical follow-up (PMCF) Evaluation Report Template. A guide for manufacturers and notified bodies. April 2020.

³ MDCG 2022-21 Guidance on periodic safety update report (PSUR) according to regulation (EU) 2017/745 (MDR).

produktens säkerhet och prestanda. Den lagliga grunden för hantering av persondata sträcker sig bara till insamling av data som berör den medicintekniska produktens säkerhet och prestanda.

För mjukvara måste också cybersäkerhetsaspekter beaktas och dokumenteras. Detta gäller även överföring av säkerhets- och prestandadata från en medicinteknisk mjukvaruprodukt till interna system i PMS-processen, oavsett om det sker med hjälp av servicepersonal på plats eller med fjärranslutning.

Dessutom kräver mjukvara andra typer av eftermarknadshantering som inte är en del av den klassiska PMS-processen. Eventuella buggar och cybersäkerhetsbrister i såväl egna som tredjepartskomponenter behöver bevakas, hanteras och kommuniceras. Hantering av en bugg i en komponent kan vara en uppdatering av mjukvaran eller en rekommendation om att införa så kallade kompenserande åtgärder.

Det kan handla om alltifrån att stänga av funktionalitet till att använda extern hårdvara eller

mjukvara för att kapsla in, skydda eller förbättra den medicintekniska mjukvaran. Det behövs även en dokumenterad strategi för hur rapporter om cybersäkerhetsbrister i mjukvaran ska samlas in från användare och andra parter samt hur kommunikationen med användare och kunder ska gå till. Slutligen krävs även en dokumenterad plan för hur eventuella säkerhetsfixar ska rullas ut till alla installerade enheter.

Interaktion av flera processer – årsklocka

Som tidigare nämnts interagerar PMS-processen med riskhantering, klinisk utvärdering och ledningens genomgång. För att öka effektiviteten och minska risken för dubbelarbete rekommenderas därför att en årsklocka tas fram över de interagerande processerna. Ett exempel på en sådan årsklocka där aktiviteterna samlats under en del av året ser ut som följer.



ÅRSKLOCKA MED EXEMPEL PÅ NÄR UPPDATERING AV DOKUMENTATION KAN GÖRAS.

18. Marknader utanför EU

Författare: Karl-Yngve Keck Getinge, Christina Hugosson EFFIC

Den globala marknaden för medicintekniska produkter brukar grovt delas in i tre stora segment där EU står för en tredjedel, USA en tredjedel och resten av världen en tredjedel. Det finns alltså en stor potentiell marknad utanför EU. Efter att regelverket skärps i Europa genom införandet av MDR/IVDR så har kartan delvis ritats om och intresset för att gå direkt på den amerikanska marknaden har ökat.

Före beslutet om att marknadsföra och sälja sin produkt i USA eller i andra länder utanför EU gäller det dock att ta reda på vilka regler som gäller eftersom regelverket ser olika ut på olika marknader.

Europeiska länder utanför EU, det vill säga EFTA-länder, Turkiet och europeiska mikrostaterna som Andorra, Monaco och San Marino, har antagit EU:s lagstiftning genom olika bilaterala avtal, men varje land har sin egen behöriga myndighet och sitt eget obligatoriska märknings- och dokumentationsspråk. Tillsynen av CE-märkning utförs inte av de nationella behöriga myndigheterna utan delegeras till tredjepartsackrediterade organisationer, så kallade anmälda organ.

Storbritannien har efter Brexit fastställt en egen process för godkännande av medicintekniska produkter. Även Schweiz har en del egna nationella regler, till exempel ett krav på en schweizisk auktoriserad representant.

Ibland kan myndighetstillstånd i ett land eller en region användas för att stödja godkännande i andra länder. CE-märkning stödjer till exempel myndighetsgodkännanden i länder i Mellanöstern och Afrika.

Certifiering enligt ISO 13485 är en bra bas för godkännande i länder som Australien, Kanada och Japan. En sådan certifiering utgör också grunden för Medical Device Single Audit Pro-

gram (MDSAP¹), ett ISO 13485-baserat program som är ett krav i Kanada, men som också stöder regulatoriska godkännanden i USA, Brasilien, Australien och Japan.

Utöver de rent regulatoriska kraven finns många andra aspekter att ta hänsyn till. För att lyckas på den nya marknaden gäller det att nå kunderna och kanske få dem att ändra sitt nuvarande sätt att diagnosticera eller behandla. Den som betalar för behandlingen måste övertygas om att den nya produkten är bättre för ekonomin. Slutligen ska personalen på klinikerna övertygas att använda produkten. Här finns många kulturella, organisatoriska och behandlingsmässiga skillnader att ta med i analysen.

Att ge en komplett guide till alla marknader ligger utanför ramen för denna handbok. I resten av kapitlet ges en översiktlig bild av regulatoriska skillnader mellan EU och några viktiga länder och tips på var det finns mer information.

USA

En produktregistrering i USA är ungefär lika omfattande som att CE-märka produkter i Europa. Lagstiftningen för medicintekniska produkter finns i FD&C Act (Federal Food, Drug and Cosmetic Act). Den amerikanska motsvarigheten till svenska läkemedelsverket FDA (Food and Drug Administration) har en central roll som ansvarig myndighet. Det ska dock poängteras att FDA inte godkänner produkter utan endast ger tillstånd att marknadsföra och sälja produkten i USA.

Det finns mycket att tänka på innan ett beslut tas om att marknadsföra en produkt i USA. Det är en stor marknad med höga volymer och hög lönsamhet, men risken för stämningar är högre än i andra länder. Kraven från FDA är minst

¹ <https://www.fda.gov/medical-devices/cdrh-international-affairs/medical-device-single-audit-program-mdsap>

lika höga, eller till och med högre än i EU. Det är inte tillåtet att marknadsföra produkten innan den passerat FDA:s granskning. Det går alltså inte att börja göra reklam och ställa ut produkten på exempelvis mässor innan FDA granskat produkten. FDA kräver också att kliniska prövningar och användbarhetstester åtminstone delvis utförs i USA. För att få marknadsföra och sälja produkter som ansluts till el-nätet krävs så kallad NRTL-certifiering (Nationally Recognized Testing Laboratory). Det innebär att produkten testats på ett certifierat labb till exempel UL, CSA eller ETL för elsäkerhet.

Motsvarigheten till de harmoniserade standarder som godkänts för användning i EU kallas i USA för konsensusstandarder (Recognized Consensus Standard) och har godkänts av FDA för USA-marknaden.

På FDA:s hemsida [fda.gov](https://www.fda.gov) finns ett sökregister för standarder, sök efter "Recognized Consensus Standards: Medical Devices". En liten varning behöver dock utfärdas. De amerikanska standarderna kan skilja sig mot EU:s på vissa punkter. Ta reda på skillnaderna genom att till exempel fråga ett testhus eller en expert på USA-marknaden.

USA skiljer sig från EU på flera viktiga punkter. I USA räknas till exempel medicintekniska produkter för veterinärt bruk som medicintekniska produkter vilket inte är fallet i EU.

FDA gör också en bredare granskning av tillverkarens risk-nytta-analys. Var därför beredd på frågor som inte bara handlar om den egna produkten, utan också om andra instrument och apparater som kan påverka eller distrahera sjukvårdspersonalen. Det gäller att tänka brett och inkludera miljön där produkten ska användas och personalens arbetssätt i analysen.

Ytterligare en viktig punkt är att tillbudsrapportering måste ske från alla länder där det sker tillbud med produkten.

FDA har också en lite annan syn på medicinska appar. Inom EU klassas webbaserade verktyg

och mobilappar för diagnos eller förebyggande vård som medicinsk utrustning enligt MDCG 2019-11. I USA ställs inte samma hårda krav på att föra ut appar på marknaden som på annan medicinteknisk utrustning. Däremot kan FDA agera i efterhand och kräva fullständig kravuppfyllnad exempelvis efter en eller flera incidenter.

Se länk: Policy for Device Software Functions and Mobile Medical Applications²

Vägen till marknadsgodkännande

FDA kräver ett kvalitetssystem som benämns QSR (Quality System Regulation). QSR motsvarar i det stora hela MDR:s krav på kvalitetsledningssystem, men har något fler krav på dokumentation och formalia, speciellt när det gäller signering, versionshantering, datum och ändringar.

Tillverkaren behöver en auktoriserad lokal representant (US-agent) som företräder tillverkaren vid kontakt med myndigheterna. Det krävs också en registrering av företaget och produkterna som ska säljas i USA i myndigheternas databaser.

Efter att ha verifierat om produkten uppfyller definitionen av en medicinteknisk produkt med hänsyn till dess avsedda användning behöver tillverkaren avgöra om det finns en lämplig produktklassificering för produkten.

Klasssystemet i USA ser annorlunda ut jämfört med MDR. Det bygger på tre riskklasser: I, II och III där III är den högsta riskklassen. Klassen bestämmer ansökningsvägen till marknadsgodkännande för produkten hos FDA.

Viktigt att känna till om klassningen i USA är att alla nya produkter formellt räknas som klass III-produkter. Från denna grundregel finns dock en rad undantag. Den gäller till exempel inte produkter som är av en typ som funnits på marknaden före införandet av regelverket Medical Device Amendments 1978. Dessa produkter kan

² <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/policy-device-software-functions-and-mobile-medical-applications>

då klassas som klass I eller II och följa 510-k eller 510-k exempt som beskrivs nedan.

Om produkten är klass I eller II så finns två möjligheter. Antingen blir det en så kallad 510-k ansökan eller ett undantag från en 510-k ansökan (510-k exempt). 510-k är den vanligaste vägen och här hamnar medelriskprodukter som ungefär motsvarar EU-klasserna 2a och 2b. Klassificeringen bygger på att produkten är likvärdig en tidigare som godkänts enligt 510-k processen.

Fungerar det att använda en 510-k ansökan så väntar en relativt enkel ansökningsprocess. Om allt finns på plats vid ansökningstillfället så kan ansökan gå igenom på 6 - 12 månader. Som jämförelse kan processen i en högre riskklass ta flera år. Innehållet i en 510-k ansökan är på det stora hela samma som i en teknisk fil, men formalian och formatet är olika så en anpassning brukar behövas för att uppfylla 510-k formatet.

Det finns en lista med undantag från 510-k. Om man har tur och hittar sin produkt där så behöver man bara registrera produkten hos FDA. Efter det kan den börja säljas direkt. Typiskt gäller detta för produkter motsvarande klass 1 enligt EU:s klassificering.

Till klass III räknas högriskprodukter. Hit hör bland annat produkter för att stödja eller upprätthålla liv. Det gäller även produkter med en potentiellt orimligt hög risk för sjukdom eller skada. För klass III-produkter kräver FDA en fullständig PMA (Pre-Market Approval)-process. Detta gäller även om det finns andra likvärdiga produkter som tidigare godkänts via en PMA-process. Att gå via den mer omfattande PMA-processen innebär därmed ett slags konkurrensskydd, då efterföljande produkter också måste gå samma, långa väg. Lite förenklat påminner en PMA-ansökan om en EU-ansökan för klass III med teknisk fil och ansökan om certifiering. Men även här skiljer sig formalian och formatet och det behövs en anpassning av den tekniska filen.

Ansökan tar längre tid än 510-k, det vill säga mer än 12 månader. FDA gör också en riktad inspektion (audit) hos den ansvarige tillverkaren innan godkännande.

För att snabba upp identifiering av processväg och klass, bläddra i amerikanska FDA:s produktföreskrifter Title 21 of the US Code of Federal Regulations (21 CFR) Chapter I, Subchapter H³, avsnitt 862 till 895, där generiska typer av medicintekniska produkter sorteras efter klinisk tillämpning.

När klassen ökar från klass I till högre klasser ökar också de regulatoriska kraven. Följande lista sammanfattar FDA:s krav på åtgärder för att hantera säkerhet och risk, så kallade "controls" som i fortsättningen översätts till "kontroller":

- Klass I (låg till måttlig risk): generella kontroller, "general controls".
- Klass II (måttlig till hög risk): generella kontroller och särskilda kontroller, "special controls".
- Klass III (hög risk): generella kontroller och "Premarket Approval (PMA)".

Generella kontroller

Generella kontroller är regulatoriska krav som godkänts av FD&C Act. De generella kraven gäller för alla medicintekniska produkter, utom de som är undantagna genom särskilda förordningar. Om en produkt är undantagen från någon av de generella kontrollerna så anges undantaget i klassificeringsföreskriften för den produkten. Ett exempel är klassificeringsförordningen för manuell tandborstar, 21 CFR 872.6855. Den anger vilka av de generella kontrollerna som tandborstar är undantagna från.

³ <https://www.ecfr.gov/current/title-21#0>

Särskilda kontroller

Särskilda kontroller är regulatoriska krav för klass II-produkter. För dessa anser FDA att de generella kraven är otillräckliga för att ge rimlig garanti för produktens säkerhet och effektivitet. De tillkommande särskilda kontrollerna är vanligtvis produktspecifika och berör bland annat eftermarknadsövervakning och märkning.

På FDA:s hemsida [fda.gov](https://www.fda.gov) finns vägledande dokument⁴ för olika produkttyper. Sök på "class II special controls documents".

Premarket Approval (PMA)

För klass III-produkter krävs godkännande enligt "Premarket Approval Application" (PMA). Det är en mycket omfattande granskningsprocess som kan ta flera år och kosta flera miljoner dollar för en komplicerad utrustning.

För mer information om de olika kontrollerna, sök på "regulatory controls" på [fda.gov](https://www.fda.gov).

USA – krav i korthet

1. Ha ett kvalitetsledningssystem enligt förordningen QSR (Quality System Regulation).
2. En utsedd amerikansk lokal representant (så kallad US Agent).
3. Registrering hos FDA av företaget och de medicintekniska produkter som marknadsförs i USA.
4. En process för incident-och åtgärdsrapportering till FDA.
5. Uppfylla kraven för 510k eller PMA beroende på klass och risknivå.
6. Bli inspekterade av FDA vart 4:e år, men mer sällan med MDSAP.

Definition av medicinteknisk produkt

"An instrument, apparatus, implement, machine, contrivance, implant, in vitro reagent, or other similar or related article, including a component part, or accessory which is:

1. *recognized in the official National Formulary, or the United States Pharmacopoeia, or any supplement to them,*
2. *intended for use in the diagnosis of disease or other conditions, or in the cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, in man or other animals, or*
3. *intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals, and which does not achieve its primary intended purposes through chemical action within or on the body of man or other animals and which is not dependent upon being metabolized for the achievement of its primary intended purposes. The term "device" does not include software functions excluded pursuant to section 520(o)."*

⁴ <https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/class-ii-special-controls-documents>

Storbritannien

Efter Brexit har Storbritannien delvis nya regler som skiljer sig från EU:s. Myndigheten som har ansvaret för att reglera medicintekniska produkter, MHRA, har dock uttalat en vilja att även framöver ha harmoniserade standarder ihop med EU. Produkter som är CE-märkta enligt MDR/IVDR kan enligt gällande regelverk (2023) fortsätta att säljas till den 30 juni 2030.

MHRA:s huvudkrav för att få marknadsföra den CE-märkta produkten i Storbritannien:

1. En ansvarig representant för Storbritannien, liknande en EU-representant måste registreras hos MHRA. Det finns flera konsultbolag specialiserade inom medicinsk teknik som har denna tjänst. Det krävs ett skriftligt kontrakt med ett antal formålskrav/ansvarskrav.
2. Registrering av företaget som är ansvarig tillverkare krävs tillsammans med de medicintekniska produkter som ska säljas i UK. Detta görs via representanten och görs med den redan gjorda CE-märkningen. Man behöver alltså uppfylla kraven för CE-märkning.
3. Incident och fältåtgärdsaktiviteter rapporteras till MHRA och till den ansvariga representanten.

Ett alternativ till just nämnda är att använda sig av ett så kallat UKCA-märke i stället för CE-märket. För UKCA-märkning krävs:

1. En UK-auktoriserad representant (responsible person).
2. Registrering av företaget som är ansvarig tillverkare och den medicintekniska produkten som ska säljas i Storbritannien.
3. Incident- och fältrapportering till MHRA.
4. En anlitad UK Approved Body, alltså ett anmält organ. Många av de stora anmälda organen kommer att ha detta som tjänst. Genom att använda samma anmälda organ i EU och UK så spar man tid och kostnader.
5. En UK MDR kravlista (MDR Essential Requirement checklist), som är en kravlista som innehåller:
 - En försäkran om uppfyllelse av kraven i UK MDR (Declaration of conformity UKMDR).
 - En teknisk fil.
6. UKCA märke på produktetiketter och manualer. Märkningen är tillåten på samma ställen som CE-märkningen och i dag (2023) är det tillåtet att ha båda märkningarna samtidigt.

Tips: Här finns en länk till MHRAs föredrag i början av 2023 om gällande regelverk: *Medical Devices Regulations Webinar - 24 January 2023 - YouTube*⁵ och här en länk till Brexit regler: *UK Government announces extension of CE mark recognition for businesses - GOV.UK (www.gov.uk)*⁶

⁵ <https://www.youtube.com/watch?v=Px7SIk7bwzU>

⁶ <https://www.gov.uk/government/news/uk-government-announces-extension-of-ce-mark-recognition-for-businesses>

Schweiz

I Schweiz kan nya regler komma till följd av övergången från MDD till MDR inom EU.

För närvarande (2023) gäller följande:

1. En ansvarig representant för Schweiz liknande en EU-representant. Det krävs ett skriftligt kontrakt med ett antal formalkrav/ansvarskrav
2. Registrering av företaget som är ansvarig tillverkare och den medicintekniska produkten som ska säljas i Schweiz. Detta görs via representanten och görs med CE-märkningen. Man behöver alltså uppfylla kraven för CE-märkning.
3. Incident och fältåtgärdsaktiviteter rapporteras till SwissMedic, till det anmälda organet och till den ansvariga representanten.
4. Alla produkter behöver märkning med vem som är importör och vem som är auktoriserad representant. Detta kan göras med en tilläggsetikett på produkten, förpackningsmärkning eller i medföljande dokument.
5. Registrering i den EUDAMED-liknande databasen för företags- och produktregistrering som SwissMedic håller på att ta fram. När den kommer att implementeras är i dagsläget inte känt så detta krav kommer alltså längre fram.

Här finns länk till det **Schweiziska regelverket**:
Medical devices (swissmedic.ch)⁷

⁷ <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/medical-devices.html>



19. Terminologi

Författare: Hans Grönkvist HiDev

Ordregister	Engelska	Förklaring
21 CFR 820	"Food & Drug Administration, FDA, Code of Federal Regulation Part 820 Quality system regulation"	FDA-krav på kvalitetsledningssystem för USA marknaden.
510-k ansökan	Premarket Notification 510(k)	Ansökningsväg för att få marknadsgodkännande i USA där tillverkaren hänvisar till en liknande existerande produkt.
Acceptabel risk	Acceptable risk	Den nivå på risk som en tillverkare i sitt kvalitetsledningssystem definierar som en acceptabel nivå på risk för en eller flera produkter.
Acceptanskriterier	Acceptance criteria	De kriterier som accepteras som resultat av ett test, en verifiering eller en validering. Acceptanskriterier brukar specificeras i verifieringsspecifikationen av tillverkaren.
Accreditation Scheme for Conformity Assessment, ASCA	Accreditation Scheme for Conformity Assessment, ASCA	Ett FDA-program för konsensusstandarder.
Aktiv produkt	Active device	Programvaror och produkter anslutna till elektrisk strömkälla.
Anmält organ	Notified body	Utpekat organ av EU med myndigheternas uppdrag att granska tillverkare. Fungerar på liknande sätt som en revisor och anlitas av tillverkare.
Användbarhet	Usability	Kvalitetsattribut som bedömer hur lätt en produkt eller ett användargränssnitt är att använda.
Avsedd användning, avsett ändamål	Intended purpose, Intended use	Det syfte tillverkaren har specificerat för en produkt.
Biokompatibilitet	Biocompatibility	En egenskap hos ett material som kan interagera med biologiska system utan att skada dessa.
Biologisk säkerhet	Biological safety	Förhindra oavsiktlig exponering för smittämnen eller oavsiktlig spridning till omgivning och miljö.
Borderline-produkt	Borderline product	Produkt i gränslandet mellan olika förordningar eller klasser. Det kan vara gränsfall mellan läkemedel och medicintekniska produkter, gränsfall av produkter som skulle kunna vara en MDR eller en IVDR produkt eller gränsfall om produkten är icke-medicinteknisk eller definieras som medicinteknisk produkt.
CAPA	Corrective and Preventive Action	Korrigerande eller förebyggande åtgärder.
CE-märke	CE marking	Märkning av produkt som intygar att tillverkaren uppfyller EU:s krav på hälsa, säkerhet och miljö.
CFR	Code of Federal Regulations, CFR	En årligt utgiven förteckning av gällande regleringar som är utfärdade av federala myndigheter i USA. CFR står för Förenta Staternas författningssamling.
Dataskyddsförordningen, GDPR	General Data Protection Regulation	Dataskyddsregler vid behandling av personuppgifter.
Declaration of Conformity, DoC	Declaration of Conformity	Försäkran om överensstämmelse relaterat till CE-märkning. Ett obligatoriskt dokument där tillverkaren intygar att produkten uppfyller de krav som ställs i relevant EU regelverk.
Design & Development-plan	Design & Development plan	Plan där en tillverkare beskriver hur en produkt ska utvecklas, vilka kompetenser som krävs och vem som är ansvarig för vad samt specificerar tidslinjer, design och -utvecklingsfaser.

Ordregister	Engelska	Förklaring
Design transfer	Design transfer	Överföring av design till nästa fas i utvecklingen, ofta menar man från utveckling till tillverkning. Med design menas här konstruktion, ritningar, specifikationer, arbetsbeskrivningar etc.
Designhistorik	Design History file, DHF	Organiserad dokumentation av alla produkt/design dokument och utvecklingsprocesser som relaterar till en produkt.
Egentillverkning	Manufactured in-house device	Utveckling och tillverkning av medicintekniska produkter som är avsedd att endast användas inom en juridisk enhet, exempelvis en programvara som ska användas inom en klinik. En stor del av MDR/IVDR gäller med utgångspunkt från paragraf §5.5. Vid egentillverkning är IVO tillsynsmyndighet i Sverige i stället för Läkemedelsverket.
Elektromagnetisk immunitet	Electromagnetic immunity	Utrustningsskydd mot elektromagnetisk störning.
EMC	Electro Magnetic Compatibility	Elektromagnetisk kompatibilitet.
EN	European Norm	European Norm. Används för att benämna harmoniserade standarder som gäller för EU.
Enkelfel	Single fault	En händelse som orsakar onormal funktion hos systemet. Händelsen kan exempelvis vara en komponent som gått sönder, en felaktigt inkopplad kabel eller ett handhavandefel.
eQMS	Electronic Quality Management System	Kvalitetsledningssystem i elektronisk form.
ETL	ETL mark	Interteks motsvarighet till UL- eller CSA-märkning. ETL-märket visar att produkten uppfyller nationella standarder.
EUDAMED	EUDAMED	Databas i EU över medicintekniska produkter. EUDAMED är under utveckling.
FDA-QSR	FDA , Quality System Regulation	FDA:s krav på kvalitetsledningssystem för USA-marknaden. Se 21 CFR part 820.
Food and Drug Administration, FDA	Food and Drug Administration, FDA	USA:s motsvarighet till Läkemedelsverket.
Frisläppning	Design transfer, transfer to development phase, release to market	Tillverkaren konfirmerar att ett steg i utvecklingsprocessen är godkänd och att produkten därmed kan gå vidare till nästa steg i processen. Det kan exempelvis vara frisläppning av en produkt för produktion, till en klinisk prövning eller till försäljning.
Försäkran om överensstämmelse	Declaration of Conformity	Dokument som berättar vilka krav som uppfylls. Se Declaration of Conformity.
GLP, Good Laboratory Practice	GLP, Good Laboratory Practice	Rutiner och förhållanden som ska gälla när icke-kliniska studier för hälsa och miljö planeras, utförs, övervakas, arkiveras och rapporteras.
GSPR	General safety and performance requirements, GSPR	Allmänna krav på säkerhet och prestanda enligt MDR/IVDR bilaga I.
Harmoniserad standard	Harmonized standard	Standard som specificerar hur ett visst EU-direktiv eller en viss EU-förordning uppfylls.
Hybrid-QMS	Hybrid-QMS	Kvalitetssystem som är både pappersbaserat och har delar som är elektroniska.
IEC	IEC, International Electrotechnical Commission	Kommission vars främsta syfte är att arbeta fram och fastställa internationella standarder inom elektroteknik och elektronik.
IEC 60601, Elektrisk utrustning för medicinskt bruk	Medical electrical equipment	Serie av standarder för elektronik i medicintekniska produkter.
IEC 60601-1, Elektrisk utrustning för medicinskt bruk - Del 1: Allmänna fordringar beträffande säkerhet och väsentliga prestanda	Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance	Standard för elektronik i medicintekniska produkter när det gäller elsäkerhet för patient och användare.
IEC 61010-1, Elektrisk utrustning för mätning, styrning och för laboratorieändamål - Säkerhet - Del 1: Allmänna fordringar	Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use - Part 1: General requirements	Standard för elektronik i medicintekniska produkter när det gäller elsäkerhet för laboratorieutrustning.

Ordregister	Engelska	Förklaring
IEC 62304, Elektrisk utrustning för medicinskt bruk - Livscykelprocesser för programvara	Medical device software: Software life cycle processes	Standard för livscykelprocesser för mjukvaru-program, definierar krav för livscykel för utveckling för medicinsk programvara och programvara inom medicinsk utrustning.
IEC 62366-1, Medicintekniska produkter - Del 1: Tillämpning av metoder för att säkerställa medicintekniska produkters användarvänlighet	*Medical devices Part 1: Application of usability engineering to medical devices*	Standard kring processen för att utveckla och skapa användbarhet i medicintekniska produkter.
IEC 82304-1, Programvara för hälsoapplikationer – Del 1: Allmänna fordringar beträffande produktsäkerhet*	*Health software Part 1: General requirements for product safety*	Standard kring produktsäkerhet för mjukvara, både medicintekniska produkter och hälsomjukvara.
IVDR, Förordning om medicintekniska produkter för in-vitro diagnostik	In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation, IVDR	EU parlamentets förordning om medicintekniska produkter för in-vitro diagnostik EU 2017/746.
International Medical Device Regulators Forum, IMDRF	International Medical Device Regulators Forum, IMDRF	Internationellt forum som främjar effektivisering av regulatoriska arbetssätt.
ISO	International Standardization Organization	Internationellt standardiseringsorgan, representerat av nationella standardiseringsinstitutioner som arbetar med industriell och kommersiell standardisering.
ISO 10993, Biologisk utvärdering av medicintekniska produkter	Biological evaluation of medical devices	Standardserie för biologisk utvärdering.
ISO 13485, Medicintekniska produkter - Ledningssystem för kvalitet - Krav för regulatoriska ändamål	*Medical devices Quality management systems Requirements for regulatory purposes*	Standard för kvalitetsledningssystem.
ISO 14155, Klinisk prövning av medicintekniska produkter - God klinisk praxis	Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice	Standard för klinisk prövning.
ISO 14971, Medicintekniska produkter - Tillämpning av ett system för riskhantering för medicintekniska produkter	*Medical devices Application of risk management to medical devices*	Standard för riskhantering.
IVD-produkt, medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik	In vitro diagnostics product	Produkt som undersöker prov tagna från människokroppen, exempelvis en reagens, en kalibrator eller ett diagnosinstrument.
Klass Im		Produkter i riskklass I enligt MDR med mätbel.
Klass Ir		Produkter i riskklass I enligt MDR där någon del kan upparbetas och återanvändas.
Klass Is		Produkter i riskklass I enligt MDR där någon del kräver sterilisering.
Klassificering		Bestämma vilken riskklass produkten tillhör enligt MDR eller IVDR. Baserat på tillverkarens avsedda syfte.
Klassificering av programvarusäkerhet	Software safety classification	Säkerhetsklassning av mjukvara enligt IEC 62304. Klasserna benäms A, B eller C.
Klinisk evidens	Clinical evidence	Kliniska data och resultat av kliniska utvärderingar för bedömning av om produkten är säker och uppnår den avsedda kliniska nyttan.
Klinisk nytta	Clinical benefit	Den positiva inverkan en produkt har på en persons hälsa, uttryckt som meningsfulla kliniskt relevanta och mätbara kliniska resultat.
Klinisk prövning	Clinical investigation	Systematisk undersökning som involverar en eller flera försökspersoner för att bedöma en medicinteknisk produkts säkerhet eller prestanda.
Klinisk utvärdering	Clinical evaluation	En systematisk och planerad process för att kontinuerligt generera, samla in, bedöma och analysera kliniska data avseende en produkt för att verifiera produktens säkerhet och prestanda, inklusive klinisk nytta.
Kliniska data	Clinical data	Information om säkerhet eller prestanda som kommer från användning av produkten. Det kan vara data från kliniska prövningar av produkten, data publicerade i vetenskaplig litteratur eller från kliniska prövningar för en produkt som är likvärdig. Det kan också vara kliniskt relevanta uppgifter från övervakning av produkter som släppts ut på marknaden.

Ordregister	Engelska	Förklaring
Kollateral standard	Collateral standard	Standard som behandlar ett specifikt område eller en specifik funktion i produkten, till exempel elektromagnetisk störning. De kollaterala standarderna gäller parallellt med standarder som behandlar andra specifika områden.
Kombinationsprodukt	Combination product	Produkt som kombineras, exempelvis en kombination av läkemedel och medicinsk teknik.
Konsensusstandard	Recognized Consensus Standard	Standarder som godkänts för användning i EU kallas i USA för konsensusstandarder, Recognized Consensus Standard, och har godkänts av FDA för USA-marknaden.
Kontraktstillverkare	Contract manufacturer	En av den legala tillverkaren anlitad firma för att producera en produkt eller delar av en produkt.
Kvalificering	Qualification as medical device	Bestämma om en produkts avsedda syfte ligger inom definitionen för medicinteknisk eller in-vitro produkt.
Kvalitetsledningssystem, kvalitetssystem	Quality Management System, QMS	Dokumenterade rutiner och processer för att uppfylla de krav som finns på arbetssätt och ledning för tillverkare.
Kvalitetsmanual	Quality Manual	De processer och rutiner som en tillverkare har bygger tillsammans upp kvalitetsmanualen. Det översta dokumentet i hierarkin brukar ofta kallas kvalitetsmanual.
Labeling	Labelling	Märkning som inkluderar märkskyltar, manualer, instruktioner, förpackningsmärkning etc.
Ledningens genomgång	Management Review	Den granskning av kvalitetsledningssystemet som görs vid dokumenterade tidsintervall. Syftet är att behålla effektiviteten i kvalitetsledningssystemet. Tillverkaren bestämmer själv hur ofta dessa granskningar ska hållas. I SS-EN ISO 13485 kapitel 5.6 beskrivs vad som ska ingå.
Legal tillverkare	Legal manufacturer	Den tillverkare som har det legala ansvaret till skillnad från till exempel en kontraktstillverkare.
Leverabel	Deliverable	Del som levereras i ett projekt eller till en kund.
Läkemedelsverket	Swedish Medical Products Agency	Ansvarig tillsynsmyndighet i Sverige för medicintekniska produkter och In-vitro produkter.
MAUDE	Manufacturer and User Facility Device Experience	Databas som innehåller rapporter om medicintekniska produkter som lämnats in till FDA av tillverkare, importörer, användare, sjukvårdspersonal, patienter och konsumenter.
MDD, EU direktiv för medicintekniska produkter	Medical Device Directive	Tidigare direktiv för EU:s marknad som är under utfasning av MDR och IVDR.
MDR, Förordningen om medicintekniska produkter	Medical Device Regulation, MDR	EU parlamentets förordning för medicintekniska produkter EU 2017/745.
MDSW, Medical Device Software	MDSW, Medical Device Software	All medicinteknisk programvara, både fristående medicinteknisk programvara för generell hårdvara och medicinteknisk programvara för hårdvara tillverkad för en specifik produkt.
Medical Device Coordination Group, MDCG	Medical Device Coordination Group, MDCG	Grupp av internationella experter som tar fram de riktlinjer som specificeras i MDCG-dokument.
Medical Device Single Audit Program, MDSAP	Medical Device Single Audit Program, MDSAP	Länder som deltar i MDSAP-programmet tillåter att ett anmält organ bara gör en regulatorisk inspektion istället för en per marknad. Länder som är medlemmar i MDSAP är bland annat Japan, Kanada, Australien, Brasilien och USA. EU, Storbritannien och WHO deltar som observatörer.
Medicinteknisk produkt	Medical device	Medicinteknisk produkt kan vara instrument, apparat, anordning, programvara, implantat, reagens, material eller annan artikel. Det är tillverkarens avsedda användning och egenskaper som styr om produkten ska ses som medicinteknik produkt.
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	Myndighet som ansvarar för att godkänna medicintekniska produkter i Storbritannien.

Ordregister	Engelska	Förklaring
Modulsammansatt produkt	System	När flera delprodukter kombineras till ett system för att uppnå ett specifikt medicinskt ändamål så kallas det för ett vårdset eller en modulsammansatt produkt. Den kan innehålla en kombination av medicintekniska produkter, IVD-produkter och andra produkter.
NANDO – databasen New Approach Notified and Designated Organisations	NANDO, New Approach Notified and Designated Organisations	Databas som är sökbar på bl.a. land, direktiv och reglering i syfte att hitta ett anmält organ.
De Novo-process	De Novo process	Klassificeringsprocess på USA-marknaden som används när det inte är tydligt vilken process av 510-k eller PMA processerna som ska användas för att få produkten marknadsgodkänd. De Novo är inte en full väg till marknadsgodkännande utan avgör bara produktens klassificering. Efter klassificering en krävs en fullständig 510-k eller PMA-process.
NRTL, National Recognized Testing Laboratory	NRTL, National Recognized Testing Laboratory	Oberoende tredjepartsorganisation som godkänns av Occupational Safety & Health Administration (OSHA). Tredjepartsorganisationen utvärderar, testar och certifierar produkter enligt säkerhetsstandarder som tagits fram av exempelvis American National Standards Institute (ANSI) och Underwriters Laboratories (UL).
Nytta-risk-förhållande	Benefit-risk ratio	Analys av samtliga nytto- och riskbedömningar som kan vara av relevans när produkten används för avsett ändamål.
Oacceptabel risk	Unacceptable risk	Riskenivå som tillverkaren definierar som oacceptabel i sitt kvalitetsledningssystem.
Off label use	Off label use	Användning utanför tillverkarens specificerade avsedda användning. Det kan vara användning i andra åldersgrupper, i hemmiljö istället för på klinik eller för andra indikationer. Vid användning utanför den avsedda användningen definieras produkten som egentillverkad och kliniken tar på sig ett tillverkaransvar. MDR/IVDR §5.5 gäller vilket innebär att en stor del av MDR/IVDR gäller. IVO blir tillsynsmyndighet istället för Läkemedelsverket.
Partikulär standard	Particular standard	Tillägsstandard som behandlar en specifik produktgrupp.
PMA, Pre-Market Approval	Pre-Market Approval, PMA	Marknadsgodkännande från FDA för klass III produkter på USA-marknaden. Observera att alla nya behövs följa PMA vägen till marknadsgodkännande om det inte finns möjliga undantag som 510-k eller 510-k exempt.
PMCF-plan, Post Market Clinical Followup Plan	PMCF plan; Post-Market Clinical Follow-up plan	Plan för klinisk eftermarknadsuppföljning, det vill säga plan för proaktiva eftermarknadsuppföljningsaktiviteter.
PMS-plan, Post-Market Surveillance Plan	PMS plan, Post-Market Surveillance plan	Plan för eftermarknadsuppföljning där tillverkaren beskriver hur eftermarknadsinformation ska samlas in.
Post Market Surveillance, PMS	Post Market Surveillance, PMS	Eftermarknadsuppföljning.
Pre compliance	Pre compliance	Förtest som inte görs av ackrediterad organisation.
Proaktiv PMS	Active post market surveillance	Ny övervakningsinformation om produkt som tillverkaren aktivt skapar.
Processvalidering	Process validation	Visar på processers förmåga att leverera lika resultat varje gång och används när det inte går att verifiera produktkvaliteten genom inspektion eller mätning. Det kan till exempel vara en steriliseringsprocess som behöver valideras.
Produktcertifiering	Product certification	Godkännande att marknadsföra och sälja en produkt på en specifik marknad. Det kan vara CE-godkännande eller FDA-godkännande.
Programvara med okänd härkomst, SOUP	Software Of Unknown Provenance, SOUP	Programvarukomponent som inte har utvecklats för användning i medicintekniska produkter. Exempel på SOUP är: operativsystem, databaser och bibliotek.

Ordregister	Engelska	Förklaring
PRRC, Person Responsible Regulatory Compliance	PRRC, Person Responsible Regulatory Compliance	Särskild person som ansvarar för att regelverket efterlevs.
PSUR, Periodisk säkerhetsuppdateringsrapport	Periodic Safety Update Report	Sammanställning av data från eftermarknadsuppföljning. Krav enligt artikel 86 i MDR för klass IIa, IIb och klass III. Behandlas i MDCG 2022-21.
Quality Management System Regulation, QMSR	Quality Management System Regulation, QMSR	Amerikanska myndighetsregler för kvalitetssäkring, ändrad 2024 med QMSR Final Rule i syfte att införliva ISO 13485:2016 krav i 21CFR 820 QSR.
Quality System Regulation, QSR	Quality System Regulation, QSR	Amerikanska myndighetsregler för kvalitetssystem vid utveckling och tillverkning av medicintekniska produkter, se även 21 CFR 820. Motsvaras delvis av ISO 13485.
Reaktiv PMS	Passive post market surveillance	Eftermarknadsuppföljning som baseras på data som rapporteras in till tillverkaren. Jämför med aktiv PMS där tillverkaren aktivt hämtar in och analyserar data.
Regressionstest	Regression test	Test för hela eller delar av ett system varje gång en ändring gjorts.
Regulatorisk strategi	Regulatory strategy	Strategi för hur lagar och förordningar ska uppfyllas för de marknader produkten ska säljas på.
Reidar		Databas för tillbud och olyckor inom vården.
Reprocessing	Reprocessing	Åtgärder som vidtas för att en begagnad produkt ska vara säker att återanvända. Det kan vara rengöring, desinfektion och sterilisering samt provning för att återställa den begagnade produktens tekniska och funktionella säkerhet.
Revision	Audit	Inspektion av anmält organ eller utvärdering av leverantör på plats.
Risk	Risk	Kombinationen av sannolikheten för skador och dessa skadors allvarlighetsgrad.
Riskanalys	Risk analysis, Hazard analysis	Metod att analysera potentiella risker och gradera dessa.
Riskhantering	Risk management	Identifiering, bedömning, prioritering, analys och åtgärder för att förebygga risker.
Riskhanteringsfil	Risk Management File, RMF	Tabell eller lista där resultaten av riskanalysen dokumenteras. Kan också kallas riskmatrisfil.
Riskklass	Risk class	En medicinteknisk produkt tillhör en viss riskklass som baseras på vilka risker produkten utgör för patienten. Det är produktens avsedda syfte som avgör riskklassen. I MDR och IVDR är det i bilaga VIII som klassificeringsreglerna hittas. I MDR finns fyra risknivåer som kallas: klass I, klass IIa, klass IIb och klass III. Klass I är den lägsta risknivån. Den delas i sin tur upp i klass Im, klass Is och klass Ir där Im är produkter i klass I med en mätel, klass Is innehåller någon del som ska steriliseras och Ir är kirurgiska instrument som kan användas flera gånger och som inte är kopplade till någon strömkälla. IVDR är produkter indelade i fyra klasser som kallas A, B, C och D, där A är den lägsta klassen.
Riskminimering	Minimize the risk	Att reducera riskerna så långt som möjligt utan att påverka nyttan med produkten negativt.
Riskmitigering	Mitigate the risk	Åtgärder för att minska risken med en produkt.
SaMD, Software as a Medical Device	SaMD, Software as a Medical Device	Programvara som är avsedd att användas för ett eller flera medicinska ändamål utan att vara en del av en medicinteknisk hårdvara. Det kan vara appar som körs på mobiltelefoner eller programvara som körs på en vanlig dator.

Ordregister	Engelska	Förklaring
SEK, Svensk Elstandard		En ideell organisation, utsedd av regeringen att ansvara för standardisering inom det elektrotekniska området i Sverige.
SiMD, Software in a Medical Device	SiMD, Software in a Medical Device	Inbyggd medicinteknisk programvara, alltså programvara som körs på en medicinteknisk hårdvara eller hårdvara speciellt avsedd för programvaran.
SIS	Swedish standards institute	Svenska Institutet för Standarder. SIS är en del av ISO och CEN som är nätverk av experter som arbetar med att skapa internationella standarder.
SOP, Standard Operation Procedure	Standard Operation Procedure	Rutin i ett kvalitetsledningssystem som beskriver hur arbete genomförs.
Special Control	Special Control	Produktspecifika vägledningsdokument i USA.
Spårbarhet	Traceability	Möjlighet att spåra till ett ursprungligt värde eller enhet. Det kan vara en säkerhetskritisk del i en produkt som behöver spåras hela vägen ut till patient eller till en viss batch. Det kan också vara spårbarhet från ett krav, via den tekniska lösningen och till resultatet från verifiering av kravet.
Spårbarhetsmatris	Traceability matrix	Matris för dokumentation av spårbarhet. Exempelvis den riskhanteringsfil som ger spårbarhet från en identifierad fara, via de riskreducerande åtgärderna och vidare till resultatet från verifiering eller validering. Ett annat exempel är matrisen där en komponent kopplas till en viss version av produkten eller en viss batch.
SS		Svensk standard.
SS-EN 60601 / IEC 60601, Elektrisk utrustning för medicinskt bruk	Medical electrical equipment	Serie av standarder för elektriska medicintekniska produkter eller system.
SS-EN 61010 / IEC 61010, Elektrisk utrustning för mätning, styrning och för laboratorieändamål	Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use	Serie av standarder för elektrisk utrustning i laboratorieändamål.
Säkerhetskritisk komponent	Safety critical component, critical component	Komponenter som direkt eller indirekt påverkar produktkvalitet och patientsäkerhet och kan resultera i en farlig situation.
Teknisk fil	Technical File	Dokumentation som beskriver åtgärder utförda för att uppfylla ett direktiv eller en reglering.
Testhus	Test house	Företag med tjänster för att visa att produkten följer en viss standard.
Tillverkare enligt MDR	Manufacturer	Fysisk eller juridisk person som tillverkar eller helrenoverar en produkt eller låter konstruera, tillverka eller helrenovera en produkt och saluför denna produkt, i eget namn eller under eget varumärke.
Typkontroll	Type examination	Produkten eller komponenten granskas av ett ackrediterat certifieringsorgan för att bevisa att produkten uppfyller gällande krav.
UL	Underwriters Laboratory, UL	Organisation i USA som ansvarar för de nationella produktstandarderna för kablar och andra elkomponenter. UL är både en organisation och ett godkännande.
UL-märkning	UL marking	Bekräftat att en produkt är har testats och godkänts av UL enligt säkerhetsstandarder. Motsvarar del av CE-märkning i en del länder.
Utsläppande på marknaden	Placing on the market	Tillhandahållande för första gången av en produkt på marknaden. Det gäller även om produkten ställs ut utan betalning. Produkter som används i klinisk prövning räknas inte som utsläppta på marknaden.
Validering	Validation	Validering bekräftar att produkten fungerar som den ska i riktig eller simulerad miljö och användning, det vill säga att den avsedda användningen uppfylls.
Verifiering	Verification	Verifiering bekräftar att de tekniska kraven är uppfyllda.

Ordregister	Engelska	Förklaring
Vital fysiologisk process	Vital physiological process	Inkluderar andning, hjärtfrekvens, hjärnfunktioner, blodgaser, blodtryck och kroppstemperatur.
Vårdset	Procedure pack	En kombination av artiklar som har förpackats tillsammans och släppts ut på marknaden för att användas för ett specifikt medicinskt ändamål.
Ändringsförslag	Engineering Change Request, ECR	Förslag på en ändring; till exempel av ett produktionssteg, material, en ny funktion eller en ändring av kvalitetsledningssystemet. Orsaken bakom ett ändringsförslag kan vara kostnadsreduktion, ett kundklagomål, en incident eller att utvecklingsavdelningen vill införa en ny funktion. Det kan också vara nya direktiv, standarder eller förordningar som gör att kvalitetsledningssystemet behöver uppdateras.
Ändringsorder	Engineering Change Order, EO	Efter en analys och godkännande av ett ändringsförslag skapas en ändringsorder. Denna ändringsorder går iväg till respektive ansvariga för genomförande.

STORT TACK TILL ALLA MEDVERKANDE

Zenikor
MEDICAL SYSTEMS

key2COMPLIANCE®

GETINGE

QinMind

H Hoff &
Lowendahl

NEP

RISE
Research
Institutes
of Sweden

Hidev

PLANTVISION
BEYOND TOMORROW

KTH
VETENSKAP
OCH KONST

QAdvis

medicaldeviceHQ

Prevas

Effic

medotech

Preventia

Veranex

Umeå
UNIVERSITET

Kitron

intertek
Total Quality. Assured.

J Karling Consulting

region
västerbotten



**Smartare
Elektroniksystem**
ELECTRONIC COMPONENTS & SYSTEMS



Med stöd från:



FORMAS



STRATEGISKA
INNOVATIONS-
PROGRAM

Medtech4health.se
smartareelektroniksystem.se
svenskelektronik.se

ISBN: 978-91-989591-0-9