

Pathologie 2022 · 43:351–364
<https://doi.org/10.1007/s00292-022-01077-1>
Angenommen: 7. März 2022
Online publiziert: 19. Mai 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Redaktion
P. Schirmacher, Heidelberg



Struktur und Inhalt der EU-IVDR

Bestandsaufnahme und Implikationen für die Pathologie

Andy Kahles¹ · Hannah Goldschmid¹ · Anna-Lena Volckmar¹ · Carolin Plöger¹ · Daniel Kazdal¹ · Roland Penzel¹ · Jan Budczies¹ · Gisela Kempny² · Marlon Kazmierczak² · Christa Flechtenmacher¹ · Gustavo Baretton³ · Wilko Weichert⁴ · David Horst⁵ · Frederick Klauschen⁶ · Ulrich M. Gassner⁷ · Monika Brüggemann⁸ · Michael Vogeser⁹ · Peter Schirmacher¹ · Albrecht Stenzinger¹

¹ Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ² Bundesverband Deutscher Pathologen e. V., Berlin, Deutschland; ³ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Dresden Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland; ⁴ Institut für Pathologie, Technische Universität München, München, Deutschland; ⁵ Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁶ Institut für Pathologie, LMU München, München, Deutschland; ⁷ Juristische Fakultät, Universität Augsburg, Augsburg, Deutschland; ⁸ Klinik für Innere Medizin II, Sektion für Hämatologische Spezialdiagnostik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland; ⁹ Labormedizin, Klinische Massenspektrometrie, LMU München, München, Deutschland

In diesem Beitrag

- Intention
- Einsatz von In-vitro-Diagnostika in Gesundheitseinrichtungen
- Einsatz von hausinternen In-vitro-Diagnostika in Gesundheitseinrichtungen – Artikel 5 (5)
- Anforderungen an die Sicherheit und Leistung – Anhang I
- Risikomanagement und Sicherheitsbewertung
- Leistungsbewertung
- Mindestanforderungen einer Zweckbestimmung
- Fazit/Diskussion

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (IVDR) wurde vom Europäischen Parlament und dem Rat der Europäischen Union am 5. April 2017 erlassen und ist am 26. Mai 2017 in Kraft getreten. Eine neue Änderungsverordnung, die eine schrittweise Einführung der IVDR mit neuen Übergangsbestimmungen für bestimmte In-vitro-Diagnostika (IVD) und einen späteren Geltungsbeginn mancher Anforderungen für hausinterne Produkte für Gesundheitseinrichtungen regelt, wurde am 15. Dezember 2021 beschlossen.

Die kombinierte Verwendung von CE-IVDs, hausinternen IVDs und Research-use-only (RUO)-Produkten führt in Pathologien zu einem validen Befund, der für die optimale Patientenversorgung notwendig ist. Die IVDR regelt nun nicht nur die Herstellung und das Inverkehrbringen von industriell hergestellten IVDs, sondern stellt auch Bedingungen für die Herstellung und Verwendung von Inhouse-IVDs (IH-IVDs) für den internen Gebrauch von Gesundheitseinrichtungen.

Ziel der Arbeit: Dieser Artikel gibt einen Überblick über die Hintergründe und Rahmenbedingungen der IVDR und zeigt Kernbereiche auf, die der inhaltlichen Ausgestaltung unter Berücksichtigung inhaltlicher und rechtlicher Rahmenbedingungen bedürfen.

Schlussfolgerungen: Die Leerstellen und Unbestimmtheiten innerhalb der IVDR erfordern zwingend die Expertise der Fachgesellschaften, akademischen Verbände und Fachexperten, um eine erfolgreiche Umsetzung der IVDR in den Instituten und Einrichtungen für Pathologie zu erreichen und Fehlentwicklungen zu vermeiden.

Schlüsselwörter

Diagnostische Reagenzien · Qualität der Gesundheitsversorgung · Gesetzliche Bestimmungen · Eigenherstellung · Laboratory-Developed Tests



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Der näher rückende Geltungsbeginn der Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (kurz IVDR für In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation) und die damit verbundene Erfüllung der Bedingungen stellt Gesundheitseinrichtungen und damit auch diagnostische Einrichtungen wie Pathologien vor neue Herausforderungen. Die vorliegen-

de Übersichtsarbeit soll einen Überblick über die Hintergründe und Rahmenbedingungen geben sowie Bereiche der IVDR aufzeigen, die durch die fachwissenschaftliche Expertise ausgefüllt und ergänzt werden müssen, um die erfolgreiche Umsetzung und Anwendung in den Labors zu erreichen.

Schwerpunkt: Akkreditierung und Zertifizierung (Qualitätssicherung)

Tab. 1 Begriffsbestimmungen nach In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation (IVDR) 2017/746 [31]			
	Begriff	Begriffsbestimmung nach IVDR 2017/746	Verweis
#1	Produkt	„Für die Zwecke dieser Verordnung werden In-vitro-Diagnostika (siehe #2) und Zubehör für In-vitro-Diagnostika (siehe #3) im Folgenden als ‚Produkte‘ bezeichnet.“	Artikel 1 (2)
#2	In-vitro-Diagnostikum	„In-vitro-Diagnostikum bezeichnet ein Medizinprodukt (siehe #4), das als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibrator, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät, Software oder System – einzeln oder in Verbindung miteinander – vom Hersteller zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Probe, einschließlich Blut- und Gewebespenden, bestimmt ist und ausschließlich oder hauptsächlich dazu dient, Informationen zu einem oder mehreren der folgenden Punkte zu liefern: (a) Über physiologische oder pathologische Prozesse oder Zustände, (b) Über kongenitale körperliche oder geistige Beeinträchtigungen, (c) Über die Prädisposition für einen bestimmten gesundheitlichen Zustand oder einer bestimmten Krankheit, (d) Zur Feststellung der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei den potenziellen Empfängern, (e) Über die voraussichtliche Wirkung einer Behandlung oder die voraussichtlichen Reaktionen darauf oder (f) Zur Festlegung oder Überwachung therapeutischer Maßnahmen. Probenbehältnisse gelten auch als In-vitro-Diagnostikum.“	Artikel 2 (2)
#3	Zubehör eines In-vitro-Diagnostikums	„Zubehör eines In-vitro-Diagnostikums bezeichnet einen Gegenstand, der zwar an sich kein In-vitro-Diagnostikum (siehe #2) ist, aber vom Hersteller dazu bestimmt ist, zusammen mit einem oder mehreren bestimmten In-vitro-Diagnostika verwendet zu werden, und der speziell dessen/deren Verwendung gemäß seiner/ihrer Zweckbestimmung(en) ermöglicht oder mit dem die medizinische Funktion des In-vitro-Diagnostikums/der In-vitro-Diagnostika im Hinblick auf dessen/deren Zweckbestimmung(en) gezielt und unmittelbar unterstützt werden soll.“	Artikel 2 (4)
#4	Medizinprodukt	„Medizinprodukt bezeichnet ein Instrument, einen Apparat, ein Gerät, eine Software, ein Implantat, ein Reagenz, ein Material oder einen anderen Gegenstand, das dem Hersteller zufolge für Menschen bestimmt ist und allein oder in Kombination einen oder mehrere der folgenden spezifischen medizinischen Zwecke erfüllen soll: – Diagnose, Verhütung, Überwachung, Vorhersage, Prognose, Behandlung oder Linderung von Krankheiten, – Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung von oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen, – Untersuchung, Ersatz oder Veränderung der Anatomie oder eines physiologischen oder pathologischen Vorgangs oder Zustands, – Gewinnung von Informationen durch die In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper – auch aus Organ-, Blut- und Gewebespenden – stammenden Proben und dessen bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht wird, dessen Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann. Die folgenden Produkte gelten ebenfalls als Medizinprodukte: – Produkte zur Empfängnisverhütung oder -förderung, – Produkte, die speziell für die Reinigung, Desinfektion oder Sterilisation der in Artikel 1 Absatz 4 genannten Produkte und der in Absatz 1 dieses Spiegelstrichs genannten Produkte bestimmt sind.“	Artikel 2 (1) Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte (MDR) [30]
#5	Wirtschaftsakteur	„Wirtschaftsakteur bezeichnet einen Hersteller, einen Bevollmächtigten, einen Importeur oder einen Händler.“	Artikel 2 (28)
#6	Gesundheits-einrichtung	„Gesundheitseinrichtung bezeichnet eine Organisation, deren Hauptzweck in der Versorgung oder Behandlung von Patienten oder der Förderung der öffentlichen Gesundheit besteht.“	Artikel 2 (29)
#7	Benannte Stelle	„Benannte Stelle bezeichnet eine Konformitätsbewertungsstelle, die gemäß dieser Verordnung benannt wurde“ (Liste siehe [12])	Artikel 2 (34)

Die Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (folgend: IVDR) wurde vom Europäischen Parlament und dem Rat der Europäischen Union am 5. April 2017 erlassen und ist am 26. Mai 2017 in Kraft getreten [31]. Diese Verordnung hebt die seit 1998 gültige EU-Richtlinie 98/79/EG zu In-vitro-Diagnostika (kurz IVDD für In Vitro Diagnostic Medical Devices Directive) [21] auf. Eine EU-Verordnung ist nach Verabschiedung ein gültiger und verbindli-

cher Rechtsakt, den alle EU-Mitgliedstaaten in vollem Umfang umsetzen müssen. Sie muss daher, im Gegensatz zur nun ersetzten EU-Richtlinie, nicht zunächst in nationales Recht umgesetzt werden [16]. Zusammen mit der IVDD wird somit auch das deutsche Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG) ungültig, welches der nationalen Umsetzung der IVDD dient (Begriffsdefinitionen siehe [Tab. 1](#)).

Mit der Einführung der IVDR soll das Risiko von nationalen Abweichungen bei der Auslegung innerhalb der EU verringert werden. Die ursprüngliche Fassung der IVDR sah nach einer Übergangsfrist von 5 Jahren vor, dass ab dem 26. Mai 2022 alle Anforderungen der IVDR an ein In-vitro-Diagnostikum uneingeschränkt erfüllt sein müssen. Ausnahmen und Übergangsfristen für Wirtschaftsakteure regelt Artikel 110 der Verordnung. Von der initia-

Tab. 2 Schrittweise Einführung der EU-Verordnung 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (IVDR) [13–15]

Am 14. Oktober 2021 hat die Europäische Kommission geänderte Übergangsbestimmungen für bestimmte In-vitro-Diagnostika und einen späteren Geltungsbeginns der Anforderungen an hausinterne Produkte (IH-IVDs) vorgeschlagen, da die eingeführten Änderungen und Maßnahmen für Wirtschaftsakteure und Gesundheitseinrichtungen aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht fristgerecht eingehalten werden können [13, 14]. Am 15. Dezember 2021 stimmte das Europäische Parlament dem Gesetzesentwurf der Europäischen Kommission zu, der die Fristen für Teilaspekte der IVDR verlängert [15].

Mitentscheidend für diesen Vorschlag war auch die noch sehr geringe und limitierende Anzahl an Benannten Stellen. Derzeit (Stand: 4. Mai 2022) beläuft sich die Zahl der Benannten Stellen auf nur 7, verteilt auf nur 4 Mitgliedstaaten (3-mal Deutschland, 2-mal Niederlande, einmal Frankreich, einmal Slowakei) [12]. Diese Gründe stellen sowohl die wenigen Benannten Stellen als auch die, dieser kleinen Anzahl entgegenstehender, große Menge an Wirtschaftsakteuren und Gesundheitseinrichtungen kapazitiv vor vorerst nicht überwindbare Hindernisse. Mit der schrittweisen Einführung der IVDR wird den Herstellern und den Benannten Stellen mehr Zeit für den Nachweis der IVDR-Konformität ihrer Produkte gestattet.

Ebenfalls werden stufenweise Übergangsfristen für das Implementieren der Bedingungen für hausinterne Produkte gemäß Artikel 5 (5) festgelegt. Für die Bedingung d) wird die längste Übergangsfrist bis zum 26. Mai 2028 gelten. Die Übergangsfristen für die Bedingungen b), c), und e) bis i) verlängern sich auf den 26. Mai 2024.

Die Bedingung a) und die Voraussetzung, dass hausinterne Produkte die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I erfüllen und nicht im industriellen Maßstab hergestellt werden dürfen, sind von den Übergangsfristen ausgenommen und es gilt weiterhin der 26. Mai 2022. Die Bedingung f) hingegen, welche für die Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I eine öffentliche Erklärung fordert, gilt jedoch erst ab dem 26. Mai 2024

Für CE-IVDs

Neue Produkte, für die weder eine Bescheinigung einer Benannten Stelle vorliegt noch eine Konformitätserklärung gemäß Richtlinie 98/79/EG	Keine verlängerte Übergangsfrist; es gilt der 26. Mai 2022
Bestandsprodukte der Klasse A (ohne Beteiligung Benannter stellen)	Keine verlängerte Übergangsfrist; es gilt der 26. Mai 2022
Bestandsprodukte der Klasse A (mit Beteiligung Benannter stellen)	Neue Übergangsfrist: 26. Mai 2027
Bestandsprodukte der Klasse B	Neue Übergangsfrist: 26. Mai 2027
Bestandsprodukte der Klasse C	Neue Übergangsfrist: 26. Mai 2026
Bestandsprodukte der Klasse D	Neue Übergangsfrist: 26. Mai 2025

Für IH-IVDs – Artikel 5 (5)

Annex I + a)	Keine verlängerte Übergangsfrist; es gilt der 26. Mai 2022
Bedingungen b), c), e), f), g), h) und i)	Neue Übergangsfrist: 26. Mai 2024
Bedingung d)	Neue Übergangsfrist: 26. Mai 2028

Erwägungsgrund für die stufenweisen Übergangsfristen für IH-IVDs gemäß Artikel 5 (5) [14]:

„(9) Angesichts der von den Gesundheitseinrichtungen für die Bekämpfung der COVID-19-Pandemie benötigten Ressourcen sollte diesen Einrichtungen mehr Zeit eingeräumt werden, um sich auf die spezifischen Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/746 bezüglich der Herstellung und Verwendung von Produkten innerhalb ein und derselben Gesundheitseinrichtung vorzubereiten („hausinterne Produkte“). Der Geltungsbeginn dieser Anforderungen sollte daher aufgeschoben werden. Da die Gesundheitseinrichtungen einen vollständigen Überblick über die auf dem Markt erhältlichen In-vitro-Diagnostika mit CE-Kennzeichnung benötigen werden, sollte die Anforderung, begründen zu müssen, dass die Erfordernisse einer Patientenzielgruppe nicht oder nicht auf dem angezeigten Leistungsniveau durch ein gleichartiges auf dem Markt befindliches Produkt befriedigt werden können, erst nach Ablauf der in dieser Verordnung festgelegten Übergangsfristen gelten“ [14]

len Fristendefinition abweichend hat die Europäische Kommission – nach Aufforderung durch ein fraktionsübergreifendes Schreiben des Europäischen Parlaments und einen Beschluss des Rats der Gesundheitsminister – am 14. Oktober 2021 geänderte Übergangsbestimmungen für bestimmte In-vitro-Diagnostika und einen späteren Geltungsbeginn mancher Anforderungen für hausinterne Produkte für Gesundheitseinrichtungen vorgeschlagen (siehe ■ Tab. 2; [13, 14]). Dieser Vorschlag wurde am 15. Dezember 2021 angenommen [15]. Die neue Änderungsverordnung bezieht sich dabei lediglich auf die schrittweise Einführung der Anforderungen und ändert keine der Anforderungen in der ursprünglichen Verordnung.

Intention

Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union geben in der Präambel der IVDR 101 Erwägungsgründe für den Ersatz der IVD-Richtlinie 98/79/EG (IVDD) von 1998 durch die IVD-Verordnung 2017/746 (IVDR) an und stellen dabei den Gesundheitsschutz durch hohe Patienten- und Anwendersicherheit und einen funktionierenden Binnenmarkt durch die Harmonisierung der Rechtsvorschriften in den Mittelpunkt. Primär regelt die IVDR hierfür das Inverkehrbringen, die Bereitstellung auf dem europäischen Binnenmarkt sowie eine risikobasierte Klassifizierung der Produkte nach deren Zweckbestimmung und die jeweils daraus resultierenden Anforderungen. Diese Regelungen adressie-

ren hauptsächlich Wirtschaftsakteure, also Hersteller, Händler und Importeure von In-vitro-Diagnostika. Jedoch betrifft die IVDR auch den Einsatz von In-vitro-Diagnostika in Gesundheitseinrichtungen. Im Erwägungsgrund 29 der Präambel wird die besondere Bedeutung von Gesundheitseinrichtungen und den von ihnen selbst entwickelten In-vitro-Diagnostika herausgestellt (folgend IH-IVD für Inhouse-in-vitro-Diagnostika; auch genannt „laboratory developed tests“, LDT). Gesundheitseinrichtungen sollen weiterhin die Möglichkeit haben, Produkte hausintern herzustellen, zu ändern und zu verwenden, um damit auf die spezifischen Bedürfnisse von Patienten eingehen zu können. Jedoch soll hierfür der Gesundheitsschutz durch nun verschärfte Anforderungen erhöht werden

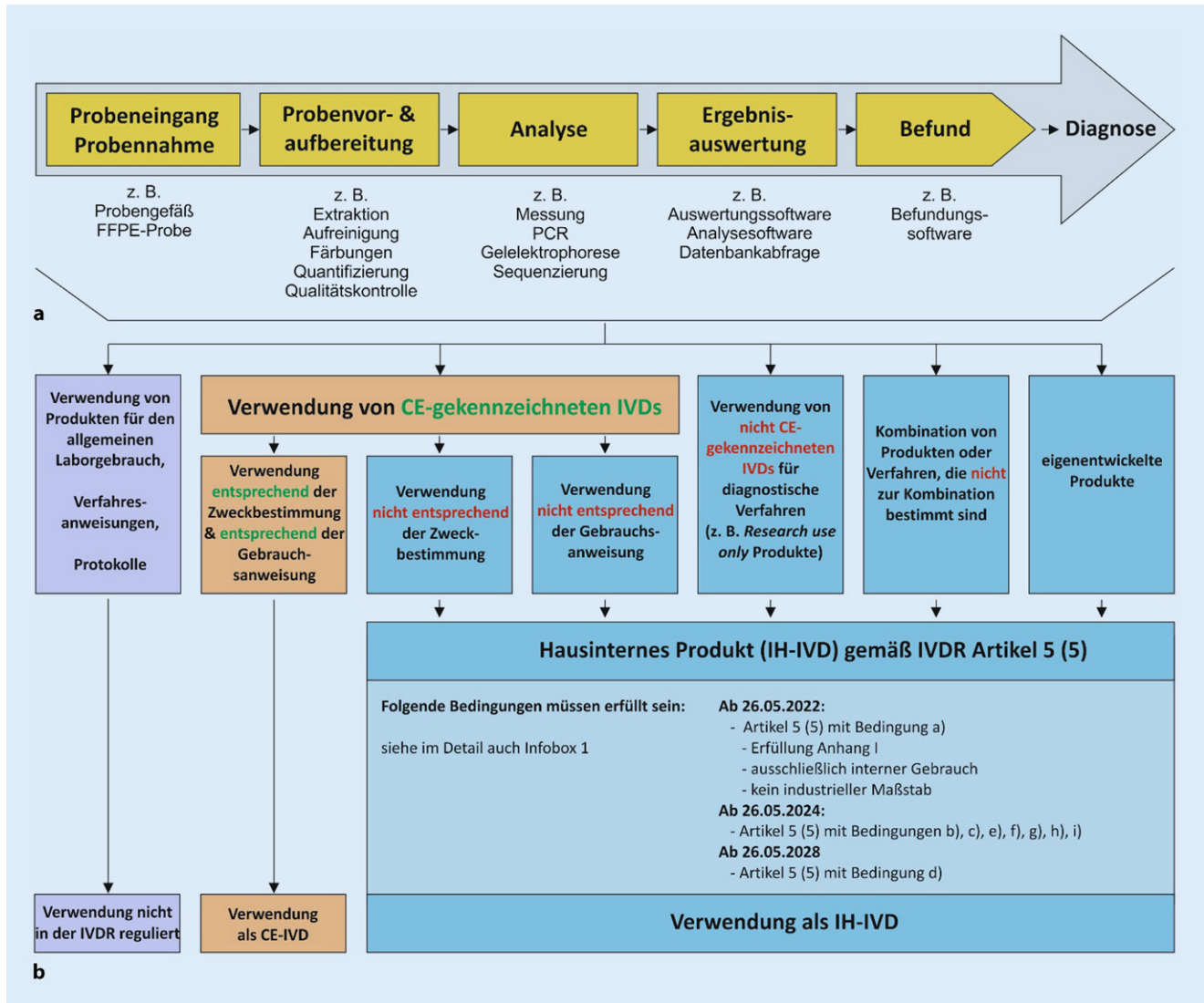


Abb. 1 **a** Prozesskette Analytik in Gesundheitseinrichtungen. **b** Jedes Glied der Prozesskette (a) von Probeneingang bis zum Befund kann Produkte enthalten, die entweder dem allgemeinen Laborgebrauch (*lila*), den CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostika (CE-IVDs, *orange*) oder den hausintern entwickelten IVDs (IH-IVDs, *blau*) zugeordnet werden können

(Erwägungsgrund 28). Hierfür versucht die IVDR zum ersten Mal EU-weit harmonisierte Voraussetzungen zu schaffen und stellt mehrere Bedingungen an Gesundheitseinrichtungen, welche hausinterne IVDs entwickeln und verwenden.

Einsatz von In-vitro-Diagnostika in Gesundheitseinrichtungen

Gesundheitseinrichtungen wie Krankenhäuser, Institute für Pathologie sowie medizinische Laboratorien und Versorgungszentren verwenden in ihren diagnostischen Prozessketten als Verbraucher kommerzielle In-vitro-Diagnostika (CE-zertifizierte IVDs [CE-IVDs], aber auch Re-

search-use-only[RUO]-Produkte). Darüber hinaus entwickeln, optimieren, implementieren und validieren sie auch interne diagnostische Verfahren und Materialien. Beispielsweise hat eine Studie aus einem belgischen Universitätsklinikum ergeben, dass zwar fast alle Testergebnisse mit CE-IVD gekennzeichneten Verfahren erzielt wurden (98%), jedoch von den eingesetzten unterschiedlichen IVD-Produkten etwa die Hälfte (47%) aus eigener Entwicklung (IH-IVDs) stammen, wobei es für die Mehrheit (72%) keine kommerziellen Alternativen gibt [29].

Innerhalb einer definierten Prozesskette von Probennahme bzw. Probeneingang bis zur Befundung können verschiedenar-

tige In-vitro-Diagnostika zur Anwendung kommen (siehe **Abb. 1a**). Hier kommen sowohl kommerzielle CE-IVDs, RUO-Produkte als auch IH-IVDs zum Einsatz oder sie werden miteinander kombiniert (siehe **Abb. 1b**). Die ergänzende oder kombinierte Verwendung von industriell hergestellten IVDs, hausinternen Verfahren und Materialien des allgemeinen Laborgebrauchs führen hierbei zu einem validen Befund, der für die optimale Patientenversorgung notwendig ist (Beispiel siehe **Abb. 2**). Die IVDR regelt nun nicht nur die Herstellung und das Inverkehrbringen von industriell hergestellten In-vitro-Diagnostika, sondern stellt auch Bedingungen für die Herstellung und Ver-

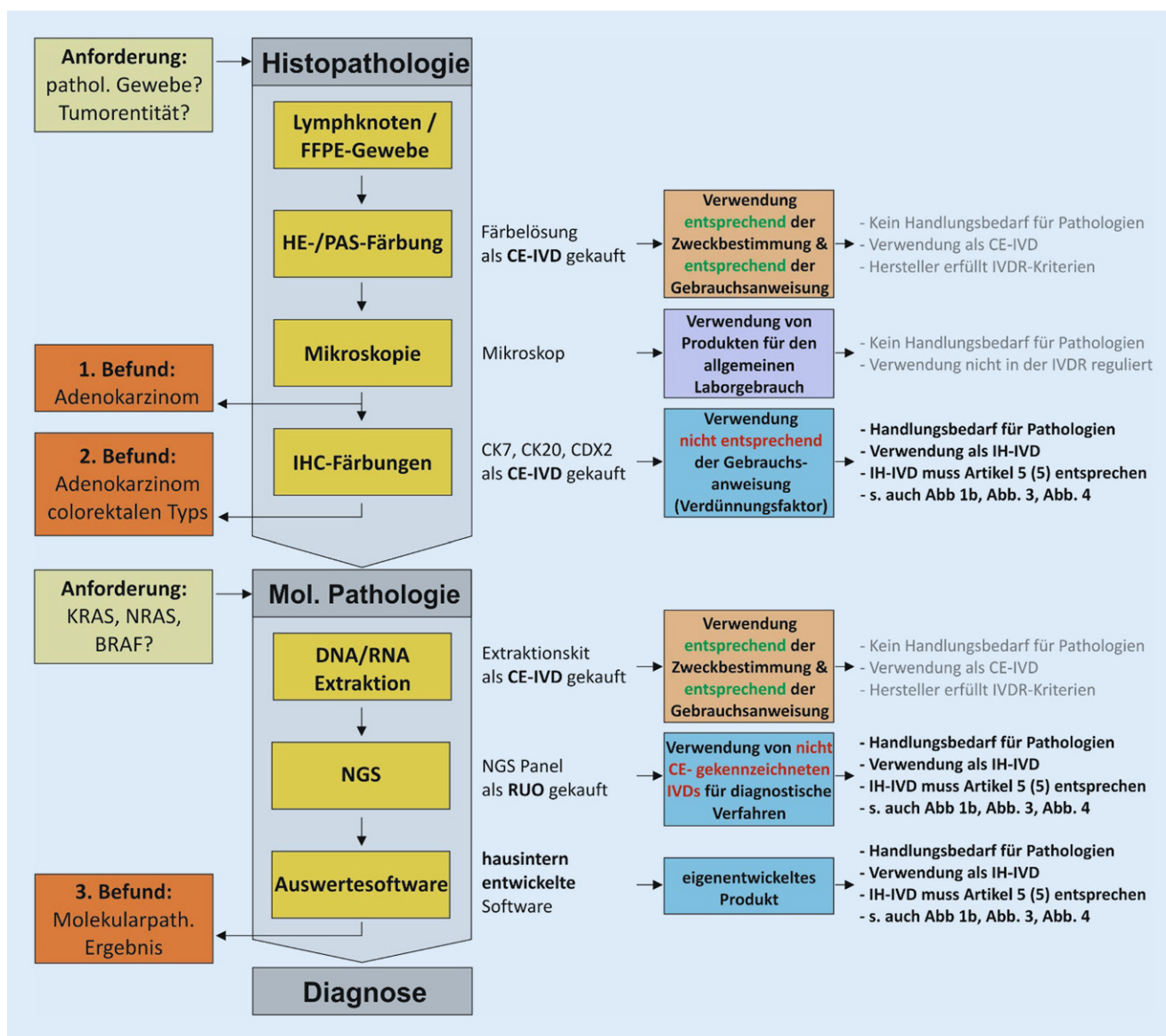


Abb. 2 ▲ Beispielhafte Prozesskette innerhalb der Pathologie von der Anforderung über die Befundung bis zur Diagnose unter Verwendung diverser CE- und Inhouse-in-vitro-Diagnostika (CE- und IH-IVDs)

wendung von IH-IVDs für den internen Gebrauch von Gesundheitseinrichtungen. Hierzu zählt auch der Einsatz von RUO-Produkten (siehe **Abb. 1b und 2**) in der Diagnostik. Die Definition von „In-vitro-Diagnostikum“ wurde durch die neue IVDR leicht geändert und erfasst nun auch ausdrücklich eigenständige *Software* (siehe **Tab. 1**). Ein Verfahren selbst stellt jedoch nach Definition der IVDR kein In-vitro-Diagnostikum dar.

Die neuen und verschärften Anforderungen für Hersteller an die Zulassung ihrer IVDs und der fehlende Bestandsschutz für bereits zugelassene Produkte werden sich voraussichtlich unmittelbar auf die Preis-

entwicklung auswirken. Patientenrelevante, aber durch die erhöhten Anforderungen unwirtschaftlich werdende Produkte könnten sogar gänzlich vom Markt genommen werden. So könnten z.B. wichtige, aber selten eingesetzte Tests für Patienten mit seltenen Erkrankungen nicht mehr durchgeführt oder müssten durch selbstentwickelte Tests kompensiert werden. Eine Umfrage des europäischen Fachverbandes der Medizintechnikindustrie MedTech Europe unter 115 Herstellern für den europäischen Markt im Juli 2021 hatte ergeben, dass diese voraussichtlich nicht alle CE-IVD-Produkte in die neue Verordnung überführen werden [20, 28]. Dies

beträfe etwa jedes fünfte aktuell auf dem Markt verfügbare CE-IVD, das damit den Gesundheitseinrichtungen für die Patientenversorgung dann nicht mehr zur Verfügung stünde oder durch ein hausintern entwickeltes und validiertes IH-IVD ersetzt werden müsste. Produkte, die von Gesundheitseinrichtungen auf Lager gehalten werden, dürfen weiterhin bis zu ihrem Ablaufdatum verwendet werden [10].

Die Entwicklung, Herstellung und Verwendung von hausinternen Tests durch Gesundheitseinrichtungen soll laut Erwägungsgrund 29 der Präambel der IVDR weiterhin eine Möglichkeit darstellen, um auf die spezifischen Bedürfnisse von Pa-

tienten eingehen zu können. Dies solle dabei ohne die Beteiligung von Konformitätsbewertungsstellen – den sog. Benannten Stellen – und ohne ausschließlicher Verwendung CE-gekennzeichneter Produkte weiterhin ermöglicht werden. Jedoch sollen mit dieser Verordnung nun die Vorschriften für IH-IVDs klarer gefasst und verschärft werden, um das „höchstmögliche Gesundheitsschutzniveau“ zu gewährleisten (Erwägungsgrund 28). Diese Erwägungsgründe werden in Artikel 5 Absatz 5 der IVDR konkretisiert. In diesem Artikel werden mehrere Bedingungen an Gesundheitseinrichtungen für die Herstellung und Verwendung von IH-IVDs gestellt. Außerdem wird beschrieben, dass alle weiteren Vorschriften der IVDR nach Erfüllung der dort gestellten Bedingungen für Gesundheitseinrichtungen dann nicht gelten.

Einsatz von hausinternen In-vitro-Diagnostika in Gesundheitseinrichtungen – Artikel 5 (5)

Für die optimale Patientenversorgung werden in Pathologien und anderen Gesundheitseinrichtungen intern entwickelte, optimierte und etablierte IH-IVDs eingesetzt (z. B. PCR-basierte Analysen oder immunhistochemische Tests). Artikel 5 der IVDR regelt allgemein das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme von In-vitro-Diagnostika und reguliert spezifisch in Absatz 5 – im Gegensatz zur bisherigen IVD-Richtlinie 98/79 – auch hausinterne Produkte (IH-IVDs), welche „ausschließlich innerhalb von in der Union ansässigen Gesundheitseinrichtungen hergestellt und verwendet werden“ und nicht im industriellen Maßstab hergestellt werden (siehe **Abb. 3**). Somit hat die Einführung der IVDR auch eine große Auswirkung auf Gesundheitseinrichtungen, die komplementär zu CE-gekennzeichneten IVDs auch RUO-Produkte und angepasste oder selbst entwickelte Produkte verwenden. Für solche hausinternen Produkte gelten die Anforderungen der IVDR nicht, sofern mehrere im Artikel 5 (5) definierte Bedingungen (a) – (i) und die einschlägigen grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I erfüllt sind.

Artikel 5 (5) – Bedingung a)

„a) Die Produkte werden nicht an eine andere rechtlich eigenständige Einrichtung abgegeben“

Die Bedingung a) beschränkt die Weitergabe eines intern entwickelten IVD-Produktes. Hausinterne Produkte dürfen nicht an eine andere rechtlich eigenständige Einrichtung abgegeben werden. Auch wenn die physischen Produkte selbst nicht weitergegeben werden dürfen, betrifft diese Einschränkung nicht die Weitergabe oder Veröffentlichung von Entwicklungs- oder Testprotokollen, Dokumentationen oder Ergebnissen, die zur Aufrechterhaltung der hohen Qualität in Gesundheitseinrichtungen durch fachlichen Austausch, Interpretation und wissenschaftlicher Diskussion notwendig ist.

Artikel 5 (5) – Bedingung b)

„b) die Herstellung und die Verwendung der Produkte erfolgen im Rahmen geeigneter Qualitätsmanagementsysteme“

Die Herstellung und die Verwendung hausinterner Produkte in Gesundheitseinrichtungen muss „im Rahmen geeigneter Qualitätsmanagementsysteme“ geschehen. Das „geeignete Qualitätsmanagementsystem“ wird durch die IVDR nicht abschließend festgelegt. Es ist somit nicht vorgegeben, wie für Gesundheitseinrichtungen, welche IH-IVDs herstellen, ein für die Herstellung und Verwendung geeignetes Qualitätsmanagement definiert ist. Eine Hilfestellung kann Artikel 10 (8) geben. Dieser Artikel listet ein Minimum von Aspekten auf, welche ein Qualitätsmanagementsystem für Hersteller beinhalten müsse. Allerdings schließt Artikel 5 (5) die Gültigkeit aller Anforderungen der IVDR für hausinterne Produkte bei Einhaltung der innerhalb Artikel 5 (5) gelisteten Bedingungen aus. Somit adressieren die Forderungen aus Artikel 10 (8) Wirtschaftakteure und die Herstellung kommerzieller IVDs und nicht Gesundheitseinrichtungen mit ihrer Herstellung von IH-IVDs oder ihrer Verwendung von RUO-Produkten nach Artikel 5 (5). Das für Gesundheitseinrichtungen geforderte „geeignete Qualitätsmanagementsystem“ für die Herstellung

und Verwendung hausinterner IVDs lässt demnach Gestaltungsspielraum zu.

Artikel 5 (5) – Bedingung c)

„c) das Labor der Gesundheitseinrichtung entspricht der Norm EN ISO 15189 oder gegebenenfalls nationalen Vorschriften einschließlich nationaler Akkreditierungsvorschriften“

Die Bedingung c) im Artikel 5 (5) konkretisiert diesen Handlungsspielraum für die Labore der Gesundheitseinrichtung derart, dass sie die Norm EN ISO 15189 oder ggf. nationale Vorschriften einschließlich nationaler Akkreditierungsvorschriften benennt. Diese Bedingung c) unterscheidet sich jedoch gegenüber der o. g. Bedingung b) insofern, als dass die Bedingung c) das Labor der Gesundheitseinrichtung selbst in den Fokus stellt und nicht das Produkt mit seiner Herstellung und Verwendung. Die in Bedingung c) explizit genannte EN ISO-Norm ist nicht als exklusiv zu sehen, sondern als beispielhafte Möglichkeit der Ausgestaltung. Die Norm EN ISO 15189 beschreibt die Anforderungen an Qualität und Kompetenz medizinischer Labore. In dieser Norm werden die Anforderungen an das Qualitätsmanagementsystem sowie die allgemeinen Anforderungen an den Laborbetrieb beschrieben. Eine vergleichende Analyse der Anforderungen aus Artikel 5 (5) mit der Norm EN ISO 15189 hat eine nur teilweise Konformität mit der IVDR für die Herstellung von hausinternen IVDs ergeben [24]. Durch den starken Fokus auf das IVD-Produkt selbst gehen die in Artikel 5 (5) gestellten Anforderungen der IVDR über die Norm EN ISO 15189 hinaus.

Obwohl ein dieser Norm entsprechendes Qualitätsmanagementsystem in der Bedingung c) des Artikels 5 (5) gefordert wird, ist eine Akkreditierung nicht explizit gefordert. In Deutschland entsprechen viele Pathologien der Norm DIN EN ISO/IEC 17020 oder sind als sog. Inspektionsstellen nach dieser akkreditiert. Die Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS) beschreibt hierzu auf ihrer Homepage: „Für die Akkreditierungen der Leistungen, die im Fachbereich Pathologie in der Patientenversorgung angeboten werden, ist die Norm DIN EN ISO/IEC 17020 relevant. Al-

Kapitel II: Bereitstellung auf dem Markt und Inbetriebnahme von Produkten, Pflichten der Wirtschaftsakteure, CE-Kennzeichnung, freier Verkehr

Artikel 5: Inverkehrbringen und Inbetriebnahme

(5)

Mit Ausnahme der einschlägigen grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I gelten die Anforderungen dieser Verordnung nicht für Produkte, die ausschließlich innerhalb von in der Union ansässigen Gesundheitseinrichtungen hergestellt und verwendet werden, sofern alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- (a) Die Produkte werden nicht an eine andere rechtlich eigenständige Einrichtung abgegeben;
- (b) die Herstellung und die Verwendung der Produkte erfolgen im Rahmen geeigneter Qualitätsmanagementsysteme;
- (c) das Labor der Gesundheitseinrichtung entspricht der Norm EN ISO 15189 oder gegebenenfalls nationalen Vorschriften einschließlich nationaler Akkreditierungsvorschriften;
- (d) die Gesundheitseinrichtung liefert in ihrer Dokumentation eine Begründung dafür, dass die spezifischen Erfordernisse der Patientenzielgruppe nicht bzw. nicht auf dem angezeigten Leistungsniveau durch ein gleichartiges auf dem Markt befindliches Produkt befriedigt werden können;
- (e) die Gesundheitseinrichtung stellt der für sie zuständigen Behörde auf Ersuchen Informationen über die Verwendung der betreffenden Produkte zur Verfügung, die auch eine Begründung für deren Herstellung, Änderung und Verwendung beinhalten;
- (f) die Gesundheitseinrichtung verfasst eine Erklärung, die sie öffentlich zugänglich macht und die unter anderem Folgendes enthält:
 - i) den Namen und die Anschrift der Gesundheitseinrichtung, die die Produkte herstellt;
 - ii) die zur Identifizierung der Produkte erforderlichen Angaben;
 - iii) eine Erklärung, dass die Produkte die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I dieser Verordnung erfüllen, und gegebenenfalls Angaben — mit entsprechender Begründung — darüber, welche Anforderungen nicht vollständig erfüllt sind;
- (g) im Zusammenhang mit Produkten, die gemäß Anhang VIII in die Klasse D eingestuft werden, erstellt die Gesundheitseinrichtung Unterlagen, die ein Verständnis der Herstellungsstätte, des Herstellungsverfahrens, der Auslegung und der Leistungsdaten der Produkte einschließlich ihrer Zweckbestimmung ermöglichen und die hinreichend detailliert sind, damit sich die zuständige Behörde vergewissern kann, dass die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I dieser Verordnung erfüllt sind. Die Mitgliedstaaten können diese Bestimmung auch auf gemäß Anhang VIII in die Klassen A, B oder C eingestufte Produkte anwenden;
- (h) die Gesundheitseinrichtung ergreift alle erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass sämtliche Produkte in Übereinstimmung mit den unter Buchstabe g genannten Unterlagen hergestellt werden;
- (i) die Gesundheitseinrichtung begutachtet die Erfahrungen, die aus der klinischen Verwendung der Produkte gewonnen wurden, und ergreift alle erforderlichen Korrekturmaßnahmen.

Die Mitgliedstaaten können von diesen Gesundheitseinrichtungen verlangen, dass sie der zuständigen Behörde alle weiteren relevanten Informationen über solche in ihrem Hoheitsgebiet hergestellten und verwendeten Produkte vorlegen. Die Mitgliedstaaten haben nach wie vor das Recht, die Herstellung und die Verwendung bestimmter Arten solcher Produkte einzuschränken, und sie erhalten Zugang zu den Gesundheitseinrichtungen, um deren Tätigkeiten zu überprüfen.

Dieser Absatz gilt nicht für Produkte, die im industriellen Maßstab hergestellt werden.

Schrittweise Übergangsfristen [13, 14, 15]

- Lila:** ab 26. Mai 2022
- Grün:** ab 26. Mai 2024
- Orange:** ab 26. Mai 2028

Abb. 3 ▲ In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation (IVDR) 2017/746 – Artikel 5 (5) [31]

le Konformitätsbewertungsstellen in der Pathologie sind somit Inspektionsstellen. Die Akkreditierung fokussiert auf die sachverständige Beurteilung des Arztes – auf die Diagnose. Die Anforderungen der Norm ISO 15189 werden gemäß ILAC P15:07/2016 ebenfalls berücksichtigt“ [8]. Die DakKS hebt hierdurch hervor, dass die in der IVDR erwähnte Norm DIN EN ISO/IEC 15189 im Fachbereich Pathologie eine besondere Rolle spielt und sie diese Norm bei der Begutachtung und Akkreditierung nach DIN EN ISO/IEC 17020 miteinbezieht.

Es ist daher festzuhalten, dass Pathologien, die nach den Normen DIN EN ISO/IEC 15189 oder DIN EN ISO/IEC 17020 akkreditiert sind, die Bedingung c) der IVDR erfüllen. Einrichtungen ohne Akkreditierung müssen sich nicht zur Erfüllung der IVDR akkreditieren lassen, müssen aber ein entsprechendes Qualitätsmanagementsystem betreiben.

Artikel 5 (5) – Bedingung d)

„d) die Gesundheitseinrichtung liefert in ihrer Dokumentation eine Begründung dafür, dass die spezifischen Erfordernisse der Patientenzielgruppe nicht bzw. nicht auf dem angezeigten Leistungsniveau durch ein gleichartiges auf dem Markt befindliches Produkt befriedigt werden können“

Gesundheitseinrichtungen müssen mit Gültigkeit der IVDR eine begründete Dokumentation dazu liefern, „dass die spezifischen Erfordernisse der Patientenzielgruppe nicht bzw. nicht auf dem angezeigten Leistungsniveau durch ein gleichartiges auf dem Markt befindliches Produkt befriedigt werden können“ (Artikel 5 [5] – Bedingung d)). Die Öffnung der IVDR für Gesundheitseinrichtungen durch Artikel 5 (5) wird in dieser Bedingung durch die Höherstellung von kommerziellen Marktprodukten im Vergleich zu hausinternen Tests stark beschnitten. So privilegiert die IVDR in der Bedingung d) die kommerziellen IVD-Hersteller, da sie die diagnostische Verwendung hausinterner Produkte untersagt, sofern ein gleichartiges auf dem Markt befindliches Produkt zur Verfügung steht. Bei Äquivalenz ist das kommerzielle Produkt zu verwenden. Diese Bedingung (sog. Indus-

trieprivileg) stellt einen fundamentalen Paradigmenwechsel dar, da der Qualitätsmaßstab nicht mehr von der akademisch-wissenschaftlichen Seite, sondern von Industriestandards beherrscht wird. Das „gleichartige auf dem Markt befindliche Produkt“ ist nicht näher definiert. Es ist unklar, ob ein gleichartiges CE-Produkt oder auch ein RUO-Produkt die diagnostische Verwendung eines IH-IVDs ausschließt.

Dieses Industrieprivileg fordert implizit von Gesundheitseinrichtungen, welche hausinterne Tests entwickeln, etablieren und verwenden, die Bereitstellung zusätzlicher zeitlicher und personeller Ressourcen und stellt einen erhöhten dokumentarischen Aufwand dar. Dabei muss eine genaue Definition des IH-IVDs (Zweckbestimmung) und seiner Anwendungsbereiche (Art des zugrunde liegenden Gewebes, Probenmenge etc.) erfolgen, die eine Vergleichbarkeit gewährleistet und die eine mögliche Überlegenheit gegenüber CE-IVDs betont. Die Zweckbestimmung bildet die Grundlage zur Äquivalenzfindung von CE-gekennzeichneten Produkten. Produkte können nur dann „gleichartig“ sein, wenn sie die gleiche Zweckbestimmung haben. Da die Begriffe „Gleichartigkeit“ und „die spezifischen Erfordernisse der Patientenzielgruppe“ nicht definiert vorgegeben sind, ist hier Gestaltungsspielraum bei der Argumentation innerhalb der dokumentierten Gleichartigkeitsbetrachtung möglich, welcher von diagnostisch tätigen KollegInnen sowie von Fachverbänden in adäquater Weise verwendet werden sollte.

Die Gleichartigkeitsbetrachtung muss durch eine dokumentierte und regelmäßige, aber zeitlich nicht definierte, Marktbeobachtung aktualisiert werden. Dadurch könnte ein aufwendig entwickelter hausinterner Test sehr schnell, unter Umständen schon während des Entwicklungsprozesses seine Verwendungserlaubnis verlieren, sobald ein äquivalentes CE-IVD die Marktreife erlangt. Gesundheitseinrichtungen müssen durch diese Bedingung jedoch keine wettbewerbsrechtlichen Klagen von Herstellern und Vertreibern kommerzieller CE-IVDs befürchten, da diese jeweils unterschiedliche Märkte bedienen. Da die Regelmäßigkeit der Gleichwertigkeitsbetrachtung in der IVDR nicht definiert ist, können im Risiko-

managementplan individuelle und an die Produkte abgestimmte Intervalle definiert werden.

Die IVDR fordert von Wirtschaftsakteuren eine ausführliche Registrierung ihrer CE-IVDs in der Europäischen Datenbank für Medizinprodukte (abgekürzt: EUDAMED). EUDAMED hat zum Ziel die Marktüberwachung zu verbessern, indem der Lebenszyklus von Medizinprodukten (und damit auch IVDs) in Echtzeit abgebildet wird [9]. Damit bietet diese Datenbank auch Gesundheitseinrichtungen eine Hilfestellung bei der Erfüllung der Bedingung d). Gesundheitseinrichtungen selbst müssen die Datenbank jedoch nicht pflegen.

Die IVDR beschreibt auch nicht explizit, wie bei einer potenziell nötigen, raschen und kurzfristigen Kompensation eines CE-IVDs bei Liefer- oder Produktionsengpässen durch ein IH-IVD vorzugehen ist, aber es würde sich in diesen Fall um eine Nichtverfügbarkeit mit den dafür vorgesehenen Regularien handeln.

Artikel 5 (5) – Bedingung e)

„e) die Gesundheitseinrichtung stellt der für sie zuständigen Behörde auf Ersuchen Informationen über die Verwendung der betreffenden Produkte zur Verfügung, die auch eine Begründung für deren Herstellung, Änderung und Verwendung beinhalten“

Die aus Artikel 5 (5) resultierenden Dokumentationen für die Entwicklung und Herstellung der hausinternen Produkte müssen der zuständigen Behörde auf Ersuchen zur Verfügung gestellt werden (siehe auch Bedingung g) und h); **■ Abb. 4**. Schriftlich dokumentierte Informationen und Begründungen über die Verwendung, Herstellung und Änderung der Produkte müssen hierfür vorliegen und zur Begutachtung durch die zuständige Landesbehörde verfügbar sein. Die Zuständigkeit obliegt hier dem jeweiligen zuständigen Regierungspräsidium. Es ist an dieser Stelle wichtig festzuhalten, dass die zuständige Behörde nicht den Benannten Stellen entspricht, die nach Artikel 48 mit den Anhängen IX bis XI für die Konformitätsbewertung der Produkte von Wirtschaftsakteuren zuständig sind.

Notwendige Dokumentation für die Verwendung als IH-IVD	
Zweckbestimmung	Artikel 5 (5) - d) bis h)
Anhang I - Checkliste	Artikel 5 (5) - Satz 1
Risikomanagementakte <ul style="list-style-type: none"> - Risikomanagementplan - Risikobewertung - Riskobeherrschung - Risikobericht - Risiko- / Produktüberwachung 	Anhang I - Kapitel I, Artikel 5 (5) - i)
Leistungsbewertungsakte <ul style="list-style-type: none"> - Leistungsbewertung (Plan + Bericht) - ggf. Analyseleistung (Plan + Bericht) - ggf. klinische Leistung (Plan + Bericht) 	Anhang I - Kapitel II
Softwareakte <ul style="list-style-type: none"> - Softwarevalidierung - Software-Lebenszyklus - Informationssicherheit - Festlegung von Mindestanforderungen - IT-Sicherheitsmaßnahmen 	Anhang I - Kapitel II
Entwicklungs-, Herstellungs- und Änderungsdokumente <ul style="list-style-type: none"> - Dokumentation über Herstellungsstätte - Dokumentation über Herstellungsverfahren - Produktbeschreibung - Gebrauchsanweisung (SOP) - Sicherheitsdatenblatt 	Artikel 5 (5) - e), Artikel 5 (5) - g), Anhang I - Kapitel III
Öffentliche Erklärung, dass die Produkte die Anforderungen gemäß Anhang I erfüllen	Artikel 5 (5) - f)
Begründung für die Verwendung anstelle eines gleichartigen CE-IVD	Artikel 5 (5) - d)

Abb. 4 ◀ Notwendige Dokumentation für die Nutzung eines Inhouse-in-vitro-Diagnostikums (IH-IVD) in Gesundheitseinrichtungen mit dem Bezug zur Europäischen Verordnung für In-vitro-Diagnostika (IVDR, grün). Diese Dokumente treffen nicht zwingend für alle Produkte zu und sind ggf. auch nicht vollständig

Artikel 5 (5) – Bedingung f)

„f) die Gesundheitseinrichtung verfasst eine Erklärung, die sie öffentlich zugänglich macht und die unter anderem Folgendes enthält:

(i) den Namen und die Anschrift der Gesundheitseinrichtung, die die Produkte herstellt;

(ii) die zur Identifizierung der Produkte erforderlichen Angaben;

(iii) eine Erklärung, dass die Produkte die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I dieser Verordnung erfüllen, und gegebenenfalls Angaben – mit entsprechender Begründung – darüber, welche Anforderungen nicht vollständig erfüllt sind“

Gesundheitseinrichtungen, die hausinterne Produkte herstellen, müssen ähnlich der nationalen Medizinprodukte-Verordnung (MPV, § 5 [6]) eine Erklärung ausstellen, die sie als Gesundheitseinrichtung (Unterpunkt i) und das jeweilige Produkt (Unterpunkt ii) eindeutig identifizieren. Darüber hinaus erklärt die Gesundheitseinrichtung schriftlich die Konformität der Produkte mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I der IVDR (Unterpunkt iii). Anforderungen gemäß Anhang I, welche nicht erfüllt werden können, müssen begründet werden. Diese Erklärungen müssen öffentlich zugänglich gemacht werden. Eine genauere Angabe über die öffentliche Zugänglichkeit gibt die IVDR nicht, sodass z. B. eine Angabe auf der Homepage möglich wäre.

Artikel 5 (5) – Bedingung g) und h)

„g) im Zusammenhang mit Produkten, die gemäß Anhang VIII in die Klasse D eingestuft werden, erstellt die Gesundheitseinrichtung Unterlagen, die ein Verständnis der Herstellungsstätte, des Herstellungsverfahrens, der Auslegung und der Leistungsdaten der Produkte einschließlich ihrer Zweckbestimmung ermöglichen und die hinreichend detailliert sind, damit sich die zuständige Behörde vergewissern kann, dass die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I dieser Verordnung erfüllt sind. Die Mitgliedstaaten können diese Bestimmung auch auf gemäß Anhang VIII in die Klassen A,

B oder C eingestufte Produkte anwenden“

„h) die Gesundheitseinrichtung ergreift alle erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass sämtliche Produkte in Übereinstimmung mit den unter Buchstabe g genannten Unterlagen hergestellt werden“

Die IVDR beschreibt für Hersteller in Anhang VIII 7 Regeln, um IVDs anhand ihrer Zweckbestimmung in 4 Klassen mit steigendem individuellem und öffentlichem Risiko (A bis D) ordnen zu können.

Gesundheitseinrichtungen nehmen demnach auf Grundlage ihrer selbst definierten Zweckbestimmung die Klassifizierung für ihre IH-IVDs vor. Die meisten in Pathologischen Instituten verwendeten IH-IVDs können Klasse C (beinhaltet z.B. Produkte, die zur Krebsdiagnose oder zum Nachweis eines Infektionserregers mit hohem individuellen aber moderatem öffentlichem Risiko verwendet werden), Klasse B (beinhaltet z.B. Produkte, bei denen es sich um Kontrollen ohne qualitativen oder quantitativen Wert handelt oder Produkte, die nicht in die Klassen A, C und D eingeordnet werden können) oder Klasse A (beinhaltet z.B. Erzeugnisse für den allgemeinen Laborbedarf wie Pufferlösungen oder histologische Färbungen) zugeordnet werden.

Die Bedingung g) des Artikels 5 (5) verschärft die Dokumentation für Produkte, die in die höchste Risikoklasse D eingestuft werden (Regel 1 und 2). Hier werden die in den Bedingungen d) – f) aufgeführten Nachweispflichten erweitert und ergänzende und detailliertere Unterlagen gefordert, die es der Behörde ermöglicht, sicherzustellen, dass die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen nach Anhang I erfüllt sind. Die EU-Mitgliedstaaten können die verschärfte Dokumentationspflicht auch auf In-vitro-Diagnostika erstrecken, die den Klassen A, B oder C zuzuordnen sind. Der deutsche Gesetzgeber hat dies getan, wobei der ermächtigte Verordnungsgeber von dieser Möglichkeit bisher noch keinen Gebrauch gemacht hat.

Die Bedingung h) erfasst einerseits „sämtliche Produkte“, also auch solche der Klassen A, B oder C, bezieht sich aber andererseits auf die unter Bedingung g) genannten Unterlagen. Da der Unionsge-

setzgeber die Gesundheitseinrichtungen in Bedingung g) aber nur mit Blick auf IH-IVDs der Klasse D verpflichtet hat, die dort genannten Unterlagen zu erstellen, kann Bedingung h) nicht dazu führen, dass auch für In-vitro-Diagnostika der Klassen A, B oder C eine indirekte verschärfte Dokumentationspflicht konstituiert wird, solange der Verordnungsgeber diese Verpflichtung nicht auch auf solche Produkte erstreckt. Bedingung h) ist also nur für in Klasse D eingestufte IH-IVDs einschlägig.

Artikel 5 (5) – Bedingung i)

„i) die Gesundheitseinrichtung begutachtet die Erfahrungen, die aus der klinischen Verwendung der Produkte gewonnen wurden, und ergreift alle erforderlichen Korrekturmaßnahmen“

Bedingung i) verlangt von Gesundheitseinrichtungen eine Begutachtung der Erfahrungen aus der klinischen Verwendung ihrer IH-IVDs. Daraus resultierende erforderliche Korrekturmaßnahmen müssen abgeleitet und ergriffen werden. Dieses systematische Verfahren ist für Gesundheitseinrichtungen durch die nationale Medizinprodukte-Verordnung (MPV, § 5 [6]) bereits heute verpflichtend. Der Prozess als solcher ist ebenfalls Bestandteil der Normen DIN EN ISO/IEC 15189 für medizinische Laboratorien und der DIN EN ISO/IEC 17020 für Institute für Pathologie.

Anforderungen an die Sicherheit und Leistung – Anhang I

Ab dem 26. Mai 2022 müssen IH-IVDs von Gesundheitseinrichtungen gemäß Artikel 5 (5) den allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen (Anhang I der IVDR) entsprechen. Dieser Anhang gliedert sich in 3 Kapitel: (I) Allgemeine Anforderungen, (II) Anforderungen an Leistung, Auslegung und Herstellung, (III) Anforderungen an die mit dem Produkt gelieferten Informationen (siehe **Abb. 5**). Damit soll sichergestellt und nachgewiesen werden, dass sich die Produkte (1) für ihre Zweckbestimmung eignen, dass sie (2) sicher und wirksam sind und sie (3) nicht die Gesundheit der Anwender, Dritter oder der Patienten

gefährden, bzw. dass ein mögliches Risiko vertretbar ist.

Dieser Anhang beschreibt die allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen für alle IVD-Produkte und gilt ebenso für CE-IVDs, welche in Verkehr gebracht werden, als auch für IH-IVDs von Gesundheitseinrichtungen. Allerdings sind für IH-IVDs nicht immer alle Anforderungen anwendbar und der Sprachgebrauch lässt erkennen, dass der Anhang I eher Wirtschaftsakteure und kommerzielle Produkte fokussiert. Gesundheitseinrichtungen sollten prüfen, welche Anforderungen für ihre IH-IVDs spezifisch zutreffen und für ihre Bedürfnisse eine Checkliste erstellen, welche sie durch den Anhang führt. Nach Bedingung f) des Artikels 5 (5) muss eine öffentlich zugängliche Erklärung der Gesundheitseinrichtung vorliegen, dass ihre IH-IVDs die Anforderungen gemäß Anhang I erfüllen. Für Produkte, die nach Anhang VIII in die Klasse D eingestuft werden können, muss nach Bedingung g) des Artikels 5 (5) hierfür eine wesentlich umfangreichere Dokumentation stattfinden.

Risikomanagement und Sicherheitsbewertung

Ein wesentlicher Kernpunkt des Anhang I ist die Festlegung und fortwährende Ausführung eines Risikomanagementsystems. Dieses hier geforderte produktspezifische Risikomanagementsystem wird nur teilweise durch die unter der Bedingung c) genannten Norm ISO 15189 und des dort beschriebenen systemischen Risikomanagementsystems abgedeckt [24]. Dies gilt ebenso für die Norm DIN EN ISO/IEC 17020. Jedoch bieten diese Normen eine Grundlage für das Risikomanagementsystem, welches für die Herstellung und Verwendung von IH-IVDs ausgeweitet werden kann. Hilfestellungen können dafür z.B. die beiden Normen ISO 22367 und ISO 14971 geben, welche einen Risikomanagementprozess für medizinische Laboratorien spezifizieren. Der Inhalt der Norm ISO 22367 deckt hierbei z.B. auch die Herstellung und Verwendung von hausinternen IVDs ab. Gemäß IVDR ist ein Risikomanagementsystem nur für solche diagnostischen Laboruntersuchungen

Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen nach Anhang I	
Kapitel I: Allgemeine Anforderungen	
Risikomanagementsystem	
Produktbeobachtung	
Einhaltung der Produkteigenschaften über die angegebene Lebensdauer, auch bei Lagerung und Transport	
Kapitel II: Anforderungen an Leistung, Auslegung und Herstellung	
Nachweis der Leistung gemäß Zweckbestimmung und Stand der Technik: Analyseleistung & klinische Leistung	
Sicherstellung des diagnostischen Nutzens	
Metrologische Rückverfolgbarkeit von Kalibratoren oder Kontrollmaterialien	
Minimierung chemischer, biologischer und physikalischer Risiken	
Softwareentwicklung nach Stand der Technik	
Kapitel III: Anforderungen an die mit dem Produkt gelieferten Informationen	
Kennzeichnung und Vollständigkeit der Sicherheits- und Gebrauchsanweisungen	

Abb. 5 ◀ Elemente aus Anhang I, welche für die Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen notwendig sind. Diese Elemente treffen nicht zwingend für alle Produkte zu und sind ggf. auch nicht vollständig

vorgeschrieben, bei denen hausinterne Produkte verwendet werden.

Anhang I fordert von Gesundheitseinrichtungen für jedes IH-IVD eine umfassende Sicherheitsbewertung, um Risiken für den Anwender, den Patienten oder gegebenenfalls Dritte (hier ausgebildetes Labpersonal) abzuschätzen und zu minimieren. Wichtig ist dabei, nicht nur Risiken zu erkennen, sondern auch ihre Wahrscheinlichkeiten und die daraus folgenden Maßnahmen zur Vermeidung oder Lenkung von Risiken abzuleiten. Da sich die Risiken der Methodiken (PCR, qPCR, NGS etc.) unabhängig von dem genauen molekularen Target ähnlich verhalten dürften, ist hier die Entwicklung institutseigener Vorlagen möglich.

Leistungsbewertung

Anhang I, Kapitel II, Absatz 9 enthält die Anforderungen an die Leistung von IVD-Produkten, um sicherzustellen, dass die Produkte für ihre Zweckbestimmung geeignet sind. Hier listet die Verordnung Leistungsparameter für die Analyseleistung und die klinische Leistung auf, die „gegebenenfalls“ für das Produkt zu erbringen sind. Wie eine solche Validierung durchzuführen ist, ist für jedes Produkt

und nach dem allgemein anerkannten Stand der Technik festzulegen. Die IVDR selbst beschreibt in Artikel 56 und Anhang XIII wie eine Leistungsbewertung für CE-IVDs, die in den Verkehr gebracht werden sollen, auszuführen ist. Diese Vorgaben können als Anlehnung auch für IH-IVDs herangezogen werden. Die Norm DIN EN ISO 15189, der Gesundheitseinrichtungen nach Bedingung c) des Artikel 5 (5) entsprechen müssen, die Norm DIN EN ISO/IEC 17020 und die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK, [22]) verlangen ebenfalls, dass sämtliche Verfahren vor der Einführung in die Routinediagnostik vollständig validiert sein müssen [7]. Hilfestellungen auf nationaler Ebene geben z. B. die Leitfäden des Sektorkomitees Pathologie/Neuropathologie, welches für die Interpretation der Akkreditierungsanforderungen im Fachbereich Pathologie zuständig ist. Sie beinhalten Anleitungen für Validierungen und Verifizierungen von Untersuchungsverfahren in der PCR-basierten Molekularpathologie [6] und in der Immunhistologie [5]. Europaweit erarbeitet die Biomedical Alliance Europe zurzeit genauere Vorgaben, wie die Implementierung der IVDR auch bei

IH-IVDs aussehen kann [3]. Außerdem kann für den Bereich der NGS-basierten Molekularpathologie auf die Guidelines der U.S. Food and Drug Administration (FDA) [17] und wissenschaftliche Publikationen [18, 26] verwiesen werden, die den Stand der Technik wiedergeben und als Vorlage für einen individuellen und produktspezifischen Validierungsplan dienen können. Diese Dokumente geben technische und wissenschaftliche Anleitungen zur Erfüllung der Anforderungen an die Validierung und Verifizierung von molekularpathologischen oder immunhistochemischen Untersuchungen. In ihnen sind auch praktische Beispiele für die Umsetzung beschrieben. So ist z. B. der Abgleich mit kommerziellen Standards, externen Referenzstandards und mit orthologen validierten oder kommerziellen Methoden dargestellt. Für die Überprüfung der Richtigkeit von IH-IVDs sind z. B. (kommerzielle) Kontrollproben bzw. die Teilnahme an Ringversuchen geeignet. Zur weiteren Ausgestaltung und Definition der Leistungsbewertung ist die Expertise der PathologInnen und der jeweiligen Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften wesentlich. Hervorzuheben ist auch der Nutzen von Netzwerken, in denen beispielsweise Validierungsstra-

tegien, -protokolle und Kontrollproben ausgetauscht werden können.

Mindestanforderungen einer Zweckbestimmung

Die Zweckbestimmung (Anhang I, Kap III, 20.4.1 c) fokussiert sich auf eine klare Definition des Produktes, der Prozesse, seiner Fähigkeiten und Anwendungsgebiete. Sie wird als Maßstab für die Bewertung einer Gleichartigkeit oder Überlegenheit eines IH-IVDs gegenüber eines CE-IVDs herangezogen. Auch gibt die Zweckbestimmung den Umfang der Leistungsanforderungen vor. Durch eine genaue Definition der klinisch-diagnostischen Fragestellung (Untersuchung auf pathogene Veränderungen, Bestimmung der Tumorentität, gesuchte genetische Veränderung, Erregernachweis usw.), des verwendeten Materials (FFPE [formalinfixiert und paraffineingebettet], Frischmaterial, Menge des eingesetzten Materials etc.) und der Kennzahlen der verwendeten Methodik aus der Leistungsbewertung entsteht eine konkrete Bewertungsmatrix, mit denen verschiedene IVDs gemessen werden müssen. Die Zweckbestimmung stellt daher einen wichtigen Teil der Entscheidung, ob die Etablierung eines IH-IVDs notwendig ist oder ob auf ein vergleichbares CE-IVD zurückgegriffen werden muss.

Fazit/Diskussion

Die primäre Intention und Rationale der IVDR ist die Kontrolle der Qualität diagnostischer Produkte von kommerziellen Herstellern mit dem Anliegen, eine verbesserte Patientensicherheit zu erreichen. Diese Intention ist zu begrüßen. Dass diese striktere Regelung sinnvoll und nötig ist, zeigt z. B. eine aktuelle Untersuchung des Paul-Ehrlich-Instituts im Verbund mit Forschenden anderer Institutionen. Sie überprüften in Europa verfügbare SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests und stellte bei etwa 21 % eine mangelhafte Sensitivität fest [23]. Aktuell dürfen Hersteller diese Tests als IVD noch selbst mit der CE-Kennzeichnung versehen (sog. Selbstzertifizierung) und auf den Markt bringen. Künftig wird für die Zertifizierung ein EU-Referenzlabor und eine Benannte Stelle nötig sein, da

diese Schnelltests laut IVDR in die höchste Risikoklasse D fallen.

Gleichzeitig erkennt die IVDR den Tatbestand von hausintern entwickelten Tests (Öffnungsklausel) an, die von Gesundheitseinrichtungen genutzt werden. Während diese Aspekte positiv zu bewerten sind, vollzieht die IVDR über das oben dargestellte Industrieprivileg einen Paradigmenwechsel von der bisherigen Qualitätsvorgabe durch (nichtindustrielle) akademisch-fachliche Experten hin zu einer Qualitätsbenchmark nach Industriestandards. Es ist daher von großer Bedeutung, dass die o. g. Punkte des Artikel 5 (5) durch Interessenvertreter der Gesundheitseinrichtungen, die diagnostische Leistungen gegenüber Patienten erbringen und inhaltlich wie juristisch vertreten müssen, thematisiert und wesentlich ausgestaltet werden. Durch die IVDR soll eine Vereinheitlichung und Qualitätsüberwachung erreicht werden, ohne auf der nationalen und europäischen Exekutivseite das Analogon der FDA (für CE-IVDs) und der CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments; für IH-IVDs) einzusetzen, die als große Institutionen das Inverkehrbringen und die Nutzung von diagnostischen Tests in den USA prüfen und überwachen. Diese Aufgaben delegiert die IVDR daher einerseits an Benannte Stellen (für CE-IVDs) und andererseits an staatliche Behörden (für IH-IVDs) auf Länderebene. Es ist zu vermuten, dass diese Konstellation EU-weit zu einer großen Heterogenität und Engpässe im Hinblick auf die Aufgaben führen wird. Der massiv erhöhte Bedarf und gleichzeitige Mangel an Benannten Stellen stellt Wirtschaftsakteure vor große Herausforderungen. Mit der Konsequenz für Pathologien, dass etablierte CE-IVDs vom Markt genommen werden könnten, die Preise steigen oder neue IVDs lediglich als RUO-Produkte auf den Markt kommen.

Artikel 98 und 99 der IVDR beschreiben und definieren die Aufgaben der Koordinierungsgruppe Medizinprodukte (MDCG für Medical Device Coordination Group). Deren Aufgabe ist es u. a. Leitlinien für die harmonisierte Durchführung der IVDR zu entwickeln, um damit die Beteiligten bei der Anwendung der Verordnung zu unterstützen. Für 2022 ist ein Leitfaden spezifisch für IH-IVDs und deren Verwendung von Gesundheitseinrichtungen angekün-

digt [11]. Diese Leitfäden sind nicht rechtsverbindlich, stellen jedoch ein Konzept für die praktische Anwendung der IVDR dar, um eine wirksame und harmonisierte Umsetzung der Vorschriften zu erreichen. Hilfestellungen für die Implementierung der IVDR bieten die Vorlagen, Checklisten und Handreichungen der Ad-hoc-Kommission In-vitro-Diagnostika der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), die zur Verwendung und Änderung frei verfügbar sind [1].

Aufgrund der weiter oben dargelegten definitorischen Leerstellen und Unbestimmtheiten der IVDR bietet sich aber auch eine Chance für Fachgesellschaften und Verbände, ihr akademisches Fachwissen und ihre Expertise in die inhaltliche Ausgestaltung der IVDR einbringen zu können (z. B. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., AWMF [1]; Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V., DGP [25]; Bundesverband Deutscher Pathologen e. V., BDP [4]; Nederlandse Vereniging voor Pathologie, NVVP [2, 27]; European Hematology Association, EHA, [19] oder die Biomedical Alliance Europe [3]). Nur durch diesen Ansatz können erfolgreiche Anwendung und Umsetzung der IVDR gelingen sowie substanzielle Versorgungslücken und inadäquate Preisgestaltungen von Diagnostika vermieden werden. IH-IVDs werden in diesem Kontext auch weiterhin zur präzisen Diagnostik und optimalen Krankenversorgung beitragen.

Fazit für die Praxis

- Die Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (IVDR) ist am 26. Mai 2017 in Kraft getreten.
- Die neue Änderungsverordnung vom 15. Dezember 2021 definiert eine stufenweise Einführung der IVDR. Sowohl für kommerzielle CE-IVDs als auch für In-house (IH)-IVDs von Gesundheitseinrichtungen.
- Die primäre Intention der IVDR, die Patientensicherheit zu verbessern, ist zu begrüßen. So soll durch EU-weit harmonisierte Voraussetzungen die Qualitätskontrolle und -sicherheit diagnostischer Produkte verbessert werden.
- Die IVDR erkennt in diesem Zusammenhang den Nutzen und die Notwendigkeit von hausintern entwickelten Tests (Öff-

nungsklausel), die von Gesundheitseinrichtungen verwendet werden, an.

- Die IVDR richtet sich vorrangig an Hersteller von IVDs, hat jedoch auch einschneidende Auswirkungen auf die pathologischen Institute.
- Die IVDR stellt mehrere Bedingungen an Gesundheitseinrichtungen, die hausinterne IVDs entwickeln und verwenden.
- Aufgrund von definitorischen Leerstellen und Unbestimmtheiten innerhalb der IVDR, bietet sich eine Chance für Fachgesellschaften und Verbände, ihr akademisches Fachwissen und ihre Expertise in die inhaltliche Ausgestaltung der IVDR einzubringen und die IVDR so auszugestalten, dass sie ihren Zweck erfüllt.

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. Andy Kahles

Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 224, 69120 Heidelberg, Deutschland
andy.kahles@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Albrecht Stenzinger

Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 224, 69120 Heidelberg, Deutschland
albrecht.stenzinger@med.uni-heidelberg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Stenzinger: Advisory Board/Vortrag: AGCT, Aignostics, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eli Lilly, Illumina, Incyte, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Seattle Genetics, Takeda, Thermo Fisher, Grants: Bayer, BMS, Chugai, Incyte. A.-L. Volckmar: persönliche Honorare von AstraZeneca außerhalb der eingereichten Arbeit. D. Kazdal persönliche Honorare von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Lilly, Agilent und Takeda außerhalb der eingereichten Arbeit. W. Weichert: Advisory Boards und eingeladener Sprecher für Roche, MSD, BMS, AstraZeneca, Pfizer, Merck, Lilly, Boehringer, Novartis, Takeda, Bayer, Janssen, Amgen, Astellas, Illumina, Eisai, Siemens, Agilent, ADC, GSK und Molecular Health. Forschungsunterstützung durch Roche, MSD, BMS, und AstraZeneca. A. Kahles, H. Goldschmid, C. Plöger, R. Penzel, J. Budczies, G. Kempny, M. Kazmierczak, C. Flechtenmacher, G. Baretton, D. Horst, F. Klauschen, U. M. Gassner, M. Brüggemann, M. Vogeser und P. Schirmacher geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2021) Stellungnahme und Handreichungen der Ad-hoc-Kommission In-vitro-Diagnostika der AWMF zur Umsetzung der Verordnung (EU) 2017/746 (IVDR) im Hinblick auf In-vitro-Diagnostika aus Eigenherstellung. <https://www.awmf.org/die-awmf/kommissionen/nutzenbewertung/ad-hoc-kommission-bewertung-von-medizinprodukten/ad-hoc-kommission-in-vitro-diagnostik.html>. Zugegriffen: 1. März 2022
2. Bank PCD, Jacobs LHH, Van Den Berg SA et al (2020) The end of the laboratory developed test as we know it? Recommendations from a national multidisciplinary taskforce of laboratory specialists on the interpretation of the IVDR and its complications. *Clin Chem Lab Med*. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1384>
3. Biomedical Alliance in Europe (2021) Implementation of the new EU regulation for in vitro diagnostic medical devices: a ticking time bomb for the diagnostic sector. <https://ehaweb.org/assets/BioMed-Alliance-IVDR-statement-final.pdf>. Zugegriffen: 13. Jan. 2022
4. Buchmaier B (2020) Die neue Europäische Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVDR) – ein Zwischenstand Bd. 2. 2020
5. DAKkS (2016) Leitfaden des Sektorkomitees Pathologie/Neuropathologie für die Validierung von Untersuchungsverfahren in der Immunhistologie. Kennung: 71 SD 4 028
6. DAKkS (2016) Leitfaden des Sektorkomitees Pathologie/Neuropathologie für die Validierung von Untersuchungsverfahren in der Molekularpathologie. Kennung: 71 SD 4 037
7. DAKkS (2017) Anforderungen der DIN EN ISO/IEC 17020:2012 und technische Kriterien für deren Anwendung zur Akkreditierung in der Pathologie/Neuropathologie. Kennung: 71 SD 4 001
8. DAKkS (2022) Fachbereich Pathologie. <https://www.dakks.de/de/pathologie.html>. Zugegriffen: 13. Jan. 2022
9. EUDAMED (2021) Europäische Datenbank für Medizinprodukte. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>. Zugegriffen: 13. Jan. 2022
10. Europäische Kommission (2020) Factsheet für Angehörige der Gesundheitsberufe und Gesundheitseinrichtungen. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/md_newregulations/docs/healthcareprofessionals_factsheet_de.pdf. Zugegriffen: 13. Jan. 2022
11. Europäische Kommission (2021) MDCG endorsed documents and other guidance. https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en. Zugegriffen: 13. Jan. 2022
12. Europäische Kommission (2022) Nando (new approach notified and designated organisations) information system. <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/>. Zugegriffen: 4. Mai 2022
13. Europäische Kommission (2021) Öffentliche Gesundheit: Kommission schlägt schrittweise Einführung der neuen Verordnung über In-vitro-Diagnostika vor. https://germany.representation.ec.europa.eu/news/medizinprodukte-kommission-schlagt-schrittweise-einfuehrung-der-neuen-regeln-zu-vitro-diagnostika-vor-2021-10-14_de. Zugegriffen: 13. Jan. 2022
14. Europäische Kommission (2021) Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Verordnung (EU) 2017/746. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52021PC0627&from=DE>. Zugegriffen: 13. Jan. 2022 (hinsichtlich der Übergangsbestimmungen für bestimmte In-vitro-Diagnostika und des späteren Geltungsbeginns der Anforderungen an hausinterne Produkte)
15. Europäische Kommission (2021) Schrittweise Einführung der neuen Verordnung über In-vitro-Diagnostika. Pressemitteilung. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/ip_21_6965. Zugegriffen: 13. Jan. 2022
16. Europäische Union (2022) Verordnungen, Richtlinien und sonstige Rechtsakte. https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/law/types-legislation_de. Zugegriffen: 13. Jan. 2022
17. FDA (2018) Considerations for design, development, and analytical validation of next generation sequencing (NGS)—based in vitro diagnostics (IVDs) intended to aid in the diagnosis of suspected germline diseases. <https://www.fda.gov/media/99208/download>. Zugegriffen: 13. Jan. 2022 (Guidance for stakeholders and food and drug administration staff)
18. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C et al (2017) Guidelines for validation of next-generation sequencing-based oncology panels: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 19:341–365
19. Lubbers BR, Schilhabel A, Cobbaert CM et al (2021) The new EU regulation on in vitro diagnostic medical devices: implications and preparatory actions for diagnostic laboratories. *Hemisphere* 5:e568
20. MedTech Europe (2021) MedTech Europe survey report analysing the availability of in vitro diagnostic medical devices (IVDs) in May 2022 when the new EU IVD regulation applies. <https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2021/09/medtech-europe-survey-report-analysing-the-availability-of-in-vitro-diagnostic-medical-devices-ivds-in-may-2022-when-the-new-eu-ivd-regulation-applies-8-september-2021.pdf>. Zugegriffen: 13. Jan. 2022
21. Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika (IVDD)
22. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLi-BÄK-2019)
23. Scheiblaue H, Filomena A, Nitsche A et al (2021) Comparative sensitivity evaluation for 122 CE-marked rapid diagnostic tests for SARS-CoV-2 antigen, Germany, September 2020 to April 2021. *Euro Surveill* 26(44):2100441
24. Spitzenberger F, Patel J, Gebuhr I, Kruttwig K, Safi A, Meisel C (2022) Laboratory-developed tests: design of a regulatory strategy in compliance with the international state-of-the-art and the regulation (EU) 2017/746 (EU IVDR [in vitro diagnostic medical device regulation]). *Ther Innov Regul Sci* 56(1):47–64
25. Stenzinger A, Weichert W (2020) Impact of the novel in vitro diagnostic regulation (IVDR) of the European Union on pathology laboratories. What's important? *Pathologie* 41:129–133
26. Strom SP (2016) Current practices and guidelines for clinical next-generation sequencing oncology testing. *Cancer Biol Med* 13:3–11
27. Task Force IVDR (2020) Lab-developed tests—guidance on use of lab-developed tests as described in REGULATION (EU) 2017/746 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices. https://pathology.nl/wp-content/uploads/2021/07/Guidance_use_LDT_IVDR_

- taskforce_vs2.0-final-10122020.pdf. Zugegriffen: 13. Jan. 2022
28. Verband der Diagnostica-Industrie VDGH (2021) Europaweite Studie: Versorgung mit Labordiagnostik ab Mai 2022 gefährdet – VDGH sieht sofortigen Handlungsbedarf für die EU-Kommission. https://www.vdgh.de/media/file/40121.PM_VDGH_Versorgung_mit_Labordiagnostik_gefaehrdet_130921.pdf. Zugegriffen: 13. Jan. 2022
29. Vermeersch P, Van Aelst T, Dequeker EMC (2021) The new IVD regulation 2017/746: a case study at a large university hospital laboratory in Belgium demonstrates the need for clarification on the degrees of freedom laboratories have to use lab-developed tests to improve patient care. *Clin Chem Lab Med* 59(1):101–106
30. Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte (MDR)
31. Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika (IVDR)

Structure and content of the EU-IVDR. Current status and implications for pathology

Background: Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices (IVDR) was passed by the European Parliament and the Council of the European Union on 5 April 2017 and came into force on 26 May 2017. A new amending regulation, which introduces a phased implementation of the IVDR with new transitional provisions for certain in vitro diagnostic medical devices and a later date of application of some requirements for in-house devices for healthcare facilities, was adopted on 15 December 2021.

The combined use of CE-IVDs, in-house IVDs, and RUO products are a cornerstone of diagnostics in pathology departments and crucial for optimal patient care. The IVDR not only regulates the manufacture and placement on the market of industrially manufactured IVDs, but also imposes conditions on the manufacture and use of IH-IVDs for internal use by healthcare facilities.

Objectives: Our work provides an overview of the background and structure of the IVDR and identifies core areas that need to be interpreted and fleshed out in the context of the legal framework as well as expert knowledge.

Conclusions: The gaps and ambiguities in the IVDR crucially require the expertise of professional societies, alliances, and individual stakeholders to successfully facilitate the implementation and use of the IVDR in pathology departments and to avoid aberrant developments.

Keywords

Diagnostic reagent kits · Quality of healthcare · Government regulation · In-house production · Laboratory-developed tests



CME-Punkte sammeln in 3 Schritten

Als Zeitschriftenabonnent stehen Ihnen unter www.SpringerMedizin.de/cme alle zertifizierten Fortbildungskurse Ihrer Zeitschrift zur Verfügung.

So einfach sammeln Sie CME-Punkte:

➤ Registrieren

Um CME-Fortbildungen bearbeiten zu können, müssen Sie sich einmalig unter www.springermedizin.de/register registrieren. Bitte geben Sie bei der Registrierung die Lieferadresse Ihrer abonnierten Zeitschrift an, damit die Angaben Ihres Online-Accounts mit den Angaben Ihres Zeitschriften-Abonnements übereinstimmen. Die CME-Beiträge werden anschließend automatisch freigeschaltet.

➤ Beitrag auswählen

Sobald Sie sich mit Ihren Zugangsdaten angemeldet haben, können Sie auf www.SpringerMedizin.de/cme die gewünschten CME-Kurse Ihrer Zeitschrift nutzen. Die Kurse können jederzeit unterbrochen und später fortgesetzt werden.

➤ CME-Punkte sammeln

Zu jedem Fortbildungskurs gehört ein Fragebogen mit 10 CME-Fragen. Mit 7 richtigen Antworten haben Sie bestanden und erhalten umgehend eine Teilnahmebescheinigung!

Teilnehmen und weitere Informationen unter:

www.SpringerMedizin.de/cme

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bieten die e.Med-Kombi-Abos. Hier stehen Ihnen die CME-Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin in elektronischer Form zur Verfügung. Auf Wunsch erhalten sie mit den e.Med-Kombi-Abos außerdem eine gedruckte Fachzeitschrift Ihrer Wahl.

Testen Sie e.Med kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter www.springermedizin.de ⇒ „Abo-Shop“ oder telefonisch unter 0800-77 80 777 (Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)