

IVDR Teil V – die nächste Deadline!

Hilke Andresen-Streichert¹, Daniela Wüstenhagen¹, Peggy Kießling², Katharina Koch³, Hilke Jungen⁴

¹ Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Köln, Melatengürtel 60/62, 50823 Köln

² Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin

³ ZLMT, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe

⁴ Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg, Butenfeld 34, 22529 Hamburg

Liebe GTFCh-Mitglieder,

die wichtigsten Umsetzungen im Hinblick auf die In Vitro Diagnostik Regulation (IVDR) wurden bereits durch „Handreichungen“ aus dem Arbeitskreis Klinische Toxikologie der GTFCh begleitet [1-4]. Nachdem im Hinblick auf die IVDR zwischenzeitlich etwas Ruhe eingekehrt war, gab es die nächste Deadline: **26.05.2024**. Diese Deadline betrifft einige Punkte des Artikels 5 aus dem Kapitel II der IVD-Richtlinie.

- Im Folgenden ist zunächst auszugsweise der Text aus der Verordnung aufgeführt (Zitat grau unterlegt).
- Die Abschnitte, die bereits umgesetzt worden sind bzw. umgesetzt sein sollten, sind nicht besonders hervorgehoben.
- Die Abschnitte, die die Umsetzungsfrist zum **26.05.2024** haben, sind **fett** markiert.
- Jene Abschnitte, die erst zum 26.05.2026 relevant werden, sind kursiv gesetzt.
- Die unter dem grau unterlegten Zitat aus der IVDR stehenden von uns formulierten Anmerkungen können gerne als Anregung zur Umsetzung genutzt werden.

An dieser Stelle möchten wir darauf hinweisen, dass grundsätzlich noch immer nicht rechtlich bindend geklärt ist, worauf die IVDR im Labor anzuwenden ist:

Eine Lesart der IVDR interpretiert diese so, dass sämtliche (in-house entwickelten) Analysemethoden unter die IVDR fallen.

Eine andere Auslegung - die auch durch ein Rechtsgutachten gestützt wird, welches durch die DGKL in Auftrag gegeben wurde - besagt, dass lediglich selbst im Labor hergestellte Kalibratoren und Kontrollen unter die IVDR fallen, die Verfahren jedoch nicht (siehe hierzu auch den folgenden Artikel von Katharina Koch in diesem Heft).

Grundsätzlich muss sich also jedes Labor entscheiden, welcher Rechtsauffassung der IVDR es den Vorzug gibt und die entsprechenden Maßnahmen umsetzen.

KAPITEL II

BEREITSTELLUNG AUF DEM MARKT UND INBETRIEBNAHME VON PRODUKTEN, PFLICHTEN DER WIRTSCHAFTSAKTEURE, CE- KENNZEICHNUNG, FREIER VERKEHR

Artikel 5

Inverkehrbringen und Inbetriebnahme

- (1) Ein Produkt darf nur in Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn es bei sachgemäßer Lieferung, korrekter Installation und Instandhaltung und seiner Zweckbestimmung entsprechender Verwendung, dieser Verordnung entspricht.
5.5.2017 L 117/193 Amtsblatt der Europäischen Union DE (1) Richtlinie 2011/24/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. März 2011 über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung (ABl. L 88 vom 4.4.2011, S. 45).
- (2) Ein Produkt muss unter Berücksichtigung seiner Zweckbestimmung den in Anhang I festgelegten für das Produkt geltenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen genügen.
- (3) Der Nachweis der Einhaltung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen umfasst auch eine Leistungsbewertung gemäß Artikel 56.
- (4) Produkte, die in Gesundheitseinrichtungen hergestellt und verwendet werden, mit Ausnahme von Produkten für Leistungsstudien, gelten als in Betrieb genommen.
- (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; → 26. Mai 2022
 - b) die Herstellung und die Verwendung der Produkte erfolgen im Rahmen geeigneter Qualitätsmanagementsysteme; →26. Mai 2024**
 - c) das Labor der Gesundheitseinrichtung entspricht der Norm EN ISO 15189 oder gegebenenfalls nationalen Vorschriften einschließlich nationaler Akkreditierungsvorschriften; →26. Mai 2024**
 - 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; → 26. Mai 2026*
 - 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; →26. Mai 2024**
 - 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; →26. Mai 2024**

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; →26. Mai 2024

h) die Gesundheitseinrichtung ergreift alle erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass sämtliche Produkte in Übereinstimmung mit den unter Buchstabe g genannten Unterlagen hergestellt werden; →26. Mai 2024

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. →26. Mai 2024

- (6) Zur Sicherstellung der einheitlichen Anwendung des Anhangs I kann die Kommission Durchführungsrechtsakte erlassen, soweit dies für die Lösung von Problemen im Zusammenhang mit Unterschieden bei der Auslegung und Problemen der praktischen Anwendung erforderlich

Praktische Anmerkungen zur Umsetzung

- Artikel 5 (5) b): Ein Qualitätsmanagement-System sollten die Labore bereits haben, da dieses im Rahmen der RiliBÄK ebenfalls gefordert ist.

- Artikel 5 (5) c): Wie schon an anderer Stelle festgestellt, erfüllen Labore mit einer Akkreditierung nach DIN ISO 17025 oder einer Überprüfung nach RiliBÄK in Hinblick auf die IVDR die gleichen Voraussetzungen wie bei einer Akkreditierung nach DIN ISO EN 15189.
- Artikel 5 (5) e): Da diese Unterlagen nur „auf Ersuchen“ vorgelegt werden müssen, besteht kein akuter Handlungsbedarf. Es bietet sich jedoch an, an geeigneter Stelle im QM-System einen Hinweis auf die dann zur Verfügung zu stellenden Unterlagen einzufügen. Beispielsweise wie folgend:

„Für alle Untersuchungsverfahren [bzw. Kontrollen und Kalibratoren/IVDs (siehe Anmerkung oben)], die ein Labor selbst hergestellt hat (Inhouse IVD), oder bei denen ein kommerzielles Untersuchungsverfahren/IVD abgeändert wurde, müssen gemäß den Vorgaben der IVDR Dokumente bereitgestellt werden, die von den Überwachungsbehörden geprüft werden können. Diese Dokumente beinhalten das Qualitätsmanagement-Handbuch, die VAs zur IVDR, Qualitätssicherung und Validierung, Risikobewertung und die entsprechenden SOPs zu den angewendeten Methoden.“

Weiterhin würde gegenüber der Behörde eine „Begründung für die Herstellung, Änderung und Verwendung“ angegeben werden müssen. Hierzu kann beispielsweise folgende Formulierung in das QM-System etabliert werden:

„Die Angaben der klinischen Leistungsfähigkeit erfüllen die von der IVDR unter Artikel 5, (5) e) geforderte Begründung zur Herstellung und Verwendung der Verfahren (nach IVDR auch „Produkte“ genannt). Sie werden durch die Angaben der analytischen Leistungsfähigkeit zu Verwendung und Änderung ergänzt.“

- Artikel 5 (5) f): Eine entsprechende Liste musste bereits vorher erstellt werden. Neu ist, dass diese nun „öffentlich zugänglich“ sein soll. Diese Liste kann man zum Beispiel im Institut bzw. Labor auslegen oder aushängen. Sie sollte die Informationen zu i) und ii) beinhalten. Dies kann zum Beispiel im QM -System wie folgt dargestellt werden:

„Es existiert ein Verzeichnis aller inhouse-IVD-Verfahren [oder IVDs, siehe Anmerkung oben] mit Kennzeichnung, ob es sich um ein Verfahren nach IVDR handelt inklusive der geforderten Risikoeinstufung. Dieses Verzeichnis wird laufend aktualisiert. Neue Verfahren werden erst nach erfolgreicher Validierung für In-vitro-Diagnostik angeboten und in die Liste aufgenommen. (Hinweis auf Verfahrensanweisung). **Das Verzeichnis und eine Erklärung zu Sicherheits- und Leitungsanforderungen gemäß Anhang I der IVDR sind im Empfangsbereich des Institutes öffentlich zugänglich.**“

Eine Liste könnte wie hier ausschnittsweise dargestellt wie folgt aufgebaut sein:

Prüfart: Gaschromatographie (GC, GC-MS, GC-MS/MS)

Analyt (Meßgröße)	Untersuchungsmaterial (Matrix)	Prüftechnik	Anweisung	IVDR	Risikoklasse nach IVDR
Ethanol	Serum, Blut, Urin, Getränke*, Muskelgewebe*, wässrige Lösungen*	GC- Headspace	AM-FT-101, AM-FT-105	Ja	B oder C**
Begleitstoffe ¹	Serum, Blut, Urin	GC- Headspace	AM-FT-102	Nein	--
Cannabinode ¹	Blut, Serum, Urin	GC-MS; GC-MS/MS	AM-FT-203	Ja	B oder C**
Opiate ¹	Blut, Serum, Urin	GC-MS; GC-MS/MS	AM-FT-205	Ja	B oder C**
Cocain	Blut, Serum, Urin	GC-MS; GC-MS/MS	AM-FT-205	Ja	B oder C**

* für diese Matrices kein IVDR

nicht validiert

¹ Einzelsubstanzen sind in der Anlage zur Liste der flexibel akkreditierten Verfahren gelistet

** Risikoklasse B bei Abstinenzkontrolle oder C zur Therapiebegleitung, bei Verdacht auf Intoxikation

Die Vorgabe zu Punkt iii) kann z. B. als separates Dokument z. B. per Aushang im Eingangsbereich des Instituts zugänglich gemacht oder auf der Homepage verlinkt werden. Der Text könnte beispielsweise lauten:

„Erklärung gemäß VERORDNUNG (EU) 2017/746 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission

Das Institut xxxx

Uniklinik xxx
Institut für xxx
xxxxx
xxxx

stellt diese Erklärung und die im Rahmen der IVDR angebotenen und durchgeführten Untersuchungsmethoden öffentlich zugänglich, gemäß IVDR Artikel 5, (5) f), auf der Homepage www.xxxx.de / als Aushang im Eingangsbereich des Instituts zur Verfügung. Für die Untersuchungsmethoden (in der IVD-VO „Produkte“ genannt) sind alle erforderlichen Angaben zur eindeutigen Identifizierung in der Tabelle enthalten.

Das Institut erklärt, dass alle grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I der IVD-VO erfüllt sind. Falls es Anforderungen gibt, die nicht erfüllt werden können, wird dies in der oben genannten Tabelle begründet.“

- Artikel 5 (5) g): Falls ein Labor Produkte der Risikoklasse D herstellt, ist dieser Punkt ebenfalls zu erfüllen. Aus unserer Sicht sollte es in der Laboranalytik (nahezu) keine Produkte geben, auf die diese Risikoklasse zutrifft.
- Artikel 5 (5) h): ist nur zu bearbeiten, wenn Punkt g) zu bearbeiten ist.
- Artikel 5 (5) i): Hierzu könnte ein Punkt analog folgender Formulierung in das QM System an geeigneter Stelle eingefügt werden:

„Es erfolgt eine fortlaufende Begutachtung der Methoden anhand der Erfahrung aus der klinischen Verwendung. (IVD-VO Artikel 5, (5) i) durch Risikobetrachtung, durchgeführte Ringversuche und Reklamationen und deren Maßnahmen. (siehe VA-RM-xxx analytische Qualitätssicherung, VA-RM-xx Reklamationen und Korrekturmaßnahmen, VA-RM-xx Bewertung von und Umgang mit Risiken und Chancen).“

Referenzen

- [1] Koch K, Andresen-Streichert H, Dinger J, Hallbach J, Kießling P, Neubeck S, Scheuch E. *Die IVDR kommt definitiv in Schritten ab Mai 2022 - Stellungnahme des Arbeitskreises Klinische Toxikologie der GTFCh zur Einführung der IVDR ab Mai 2022.* Toxichem Krimtech 2022;89(1):31-34.
- [2] Andresen-Streichert H, Dinger J, Hallbach J, Jungen H, Kießling P, Koch K, Neubeck S, Scheuch E. *IVDR Teil II – wie geht es weiter?* Toxichem Krimtech 2022;89(2):39-41.
- [3] Andresen-Streichert H, Dinger J, Hallbach J, Jungen H, Kießling P, Koch K, Neubeck S, Scheuch E. *IVDR Teil III - weiter ins Detail...* Toxichem Krimtech 2022;89(2):42-44.
- [4] Andresen-Streichert H, Dinger J, Hallbach J, Jungen H, Kießling P, Koch K, Neubeck S, Scheuch E. *IVDR Teil IV - Häufig gestellte Fragen* Toxichem Krimtech 2022;89(3):93-95