Folker Spitzenberger*

Charakteristika der neuen EU-Verordnung über In-vitro-Diagnostika und Auswirkungen auf POCT und medizinische Laboratorien

Characteristics of the new European IVDMD regulation and implications for point-of-care testing (POCT) and medical laboratories

<https://doi.org/10.1515/labmed-2017-0090>

Eingang 19.7.2017; Akzeptanz 24.8.2017; vorab online veröffentlicht 15.9.2017

Zusammenfassung: Die aktuellen regulatorischen Anforderungen für In-vitro-Diagnostika (IVD) stützen sich in der EU und in Deutschland auf die europäische IVD-Richtlinie aus dem Jahr 1998. Um verschiedene, über die Zeit entstandene Schwächen zu beheben (z. B. im Hinblick auf Produkte, die auf neueren Techniken und Anwendungen beruhen) hat die Europäische Kommission eine neue EU-Verordnung über IVD („IVDR“) im Mai des Jahres 2017 veröffentlicht. Der Anwendungsbereich der Verordnung wird vergrößert und wird zum ersten Mal explizit POCT einschließen und regulieren. Nach der IVDR wird die Klassifizierung der POC-Diagnostika nach 7 Klassifizierungsregeln auf der Grundlage des Anhangs VIII und im Rahmen eines neuen Klassifizierungssystems erfolgen, das 4 Risikoklassen einschließt: A (geringstes Risiko), B, C und D (höchstes Risiko). Grundsätzlich ähnelt die Regulierung von POC-Diagnostika dann den Produkten zur Eigenanwendung („Heimdiagnostika“). Abgesehen von Produkten der Klasse A besteht die Minimalanforderung in einer Überprüfung der technischen Dokumentation des Produkts durch eine benannte Stelle. Folglich werden benannte Stellen vermehrt in die Konformitätsbewertung u. a. von POC-Produkten eingebunden sein. Mit der neuen IVDR werden auch erstmals auf EU-Ebene gesetzliche Anforderungen an „In-Haus-Verfahren“ formuliert. Dabei handelt es sich um Untersuchungsverfahren, die mit Produkten durchgeführt werden, die in ein

und derselben Gesundheitseinrichtung hergestellt und verwendet werden.

Schlüsselwörter: In-Haus-Verfahren; In-vitro-Diagnostika; IVDR; POCT; regulatory affairs.

Abstract: The current regulatory rules governing in vitro diagnostic medical devices (IVDMD) in the European Union and in Germany are mainly represented by the European IVD directive dating back from 1998. To solve various shortcomings (e.g. with regard to devices related to newer techniques and applications in current in vitro diagnostic testing) the European Commission has published a new EU regulation on IVDMD („IVDR“) in May of the year 2017. The scope of the regulation will be enlarged and will – for the first time – explicitly include and regulate point-of-care testing (POCT). The classification of POC devices according to the new IVDR will follow seven rules of classification criteria (Annex VIII) on the basis of a new risk-based classification system including four risk classes: A (lowest risk), B, C and D (highest risk). The basic regulation of POC devices will be similar to devices for self-testing („home use devices“). Except for devices classified as A, the minimum requirements will include an „assessment of the technical documentation“ of the device by a Notified Body. As consequence, the involvement of Notified Bodies in the conformity assessment of POC devices will increase in the future. With the new IVDR, requirements for „in-house testing“ referring to devices manufactured and used within one single health facility are provided for the first time on a European legal basis.

Keywords: in-house testing; in vitro diagnostic medical devices; IVDR; POCT; regulatory affairs.

*Korrespondenz: Folker Spitzenberger, University of Applied Sciences Lübeck, Mönkhofer Weg 239, 23562 Lübeck, Deutschland, E-Mail: folker.spitzenberger@fh-luebeck.de

Einleitung

Die im medizinischen Laboratorium verwendeten Geräte, Systeme, Reagenzien, Kalibratoren und Kontrollen gelten aus regulatorischer Sicht als sog. In-vitro-Diagnostika (IVD). Diese bilden als Teilmenge der Medizinprodukte insofern eine besondere Produktfamilie, als diese Produkte in der Regel nicht *am* oder *im* Menschen zur Anwendung kommen, sondern Produkte zur medizinischen Laboruntersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben darstellen. Die Proben werden *außerhalb* des Körpers, nämlich „in vitro“ (Lateinisch für „im Glas“) untersucht.

IVD werden als Produkte für den Fachanwender zur Nutzung im medizinischen Laboratorium und für Laien als sogenannte Produkte zur Eigenanwendung (Selbstteste wie z. B. Schwangerschaftstests, Blutzuckertestsysteme) in Verkehr gebracht. Dazu hat sich in den letzten Jahren auch rasant die Kategorie der Point-of-Care-Testing (POCT)-Diagnostika entwickelt.

Die regulatorische Harmonisierung der In-vitro-Diagnostika begann in Europa mit den Regelungen der Richtlinie 98/79/EG (sog. IVD-Richtlinie), die in Deutschland im Jahr 2002 mit In-Kraft-Treten des Zweiten Medizinprodukteänderungsgesetzes in nationales Recht transformiert wurde.

Mit dem Ziel der Angleichung der regulatorischen Rahmenbedingungen an den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik, z. B. im Hinblick auf Tests zur Bestimmung der genetischen Prädisposition oder auf therapiebegleitende Diagnostika, der Harmonisierung mit internationalen Regelwerken und der Anpassung an das ebenfalls neu gefasste europäische Regelwerk für Medizinprodukte außerhalb der IVD-Branche [1] wurde die IVD-Richtlinie im April des Jahres 2017 durch eine neue, europäische Verordnung über In-vitro-Diagnostika (Abk.: „IVDR“) abgelöst [2]. Ziel der folgenden Darstellung mit Stand vom 15.03.2017 ist eine Darstellung der wesentlichen regulatorischen Inhalte der IVDR im Hinblick auf POCT und auf mögliche Konsequenzen für medizinische Laboratorien.

Hintergrund des neuen Rechtsrahmens für In-vitro-Diagnostika

Die Gründe für die über 5 Jahre geplante und nun mit Veröffentlichung vom 5. April 2017 durchgeführte Novellierung des Rechtsrahmens für IVD sind vielfältig: Einerseits macht die über die Jahre erfolgte Fragmentierung

der Rechtstexte durch kontinuierliche Ergänzungen eine Konsolidierung vor allem der Medizinprodukte-Richtlinien 93/42/EWG und 90/385/EWG nötig, andererseits zeigen die technologischen und wissenschaftlichen Entwicklungen der letzten Jahre die Lücken und Mängel auf, die der jetzige Rechtsrahmen für Medizinprodukte einschließlich IVD auf europäischer Ebene bietet. Zudem verlangt der internationale Markt nach fortschreitender Harmonisierung zwischen der EU und den Drittstaaten. Daher werden die auf internationaler Ebene, insbesondere im Rahmen der „Global Harmonization Task Force“ (GHTF) und deren Folgeinitiative, des Internationalen Medizinprodukteforums („International Medical Devices Regulators Forum“), entwickelten Leitlinien auch für IVD berücksichtigt. Schließlich sollen höhere Standards für die Qualität und Sicherheit von IVD festgelegt werden, um dadurch die in der Öffentlichkeit teilweise geäußerten allgemeinen Sicherheitsbedenken im Hinblick auf Medizinprodukte auszuräumen.

Legaldefinitionen und Geltungsbereich der IVDR

Die nationale Definition eines IVD übernimmt derzeit noch vollständig die mittlerweile ca. 20 Jahre alte Definition nach Artikel 1, Absatz 2 b) der Richtlinie 98/79/EG.

Mit der neuen Definition der IVD wird der Begriff um einige wesentliche Elemente erweitert, um den mittlerweile etablierten, weiteren Anwendungsgebieten dieser Produkte und den dazugehörigen Technologien einen adäquaten Rechtsrahmen zu geben. So wird beispielsweise „Software“ explizit als IVD benannt, sofern diese – einzeln oder in Verbindung mit anderen Systemen – die Zweckbestimmung eines IVD gemäß Artikel 2, Absatz 2 der Verordnung erfüllt.

Mit der erweiterten Definition werden zum einen einzelne Zweckbestimmungen ergänzt (z. B. hinsichtlich der Gewinnung von Informationen über kongenitale *körperliche* und *geistige* Beeinträchtigungen), zum anderen aber auch völlig neue Zweckbestimmungen von IVD eingeführt, z. B. zur Prädispositionsbestimmung („genetic testing“) und zur therapiebegleitenden Diagnostik („companion diagnostics“).

Mit der IVDR wird neben den o. g. Diagnostika noch eine weitere Produktkategorie erstmalig auf EU-Ebene gesetzlich definiert, nämlich die sog. „Produkte für patientennahe Tests“ (engl.: „device for near-patient testing“). Diese werden als Produkte bezeichnet, die „nicht für die Eigenanwendung, wohl aber für die Anwendung

außerhalb einer Laborumgebung, in der Regel in der Nähe des Patienten oder beim Patienten, durch einen Angehörigen der Gesundheitsberufe bestimmt“ sind (Artikel 2, 6. Aufzählungspunkt). International hat sich für diese Produkte die Bezeichnung „Point-of-Care“-Diagnostika etabliert, die eine Untersuchung als „Point-of-Care-Testing“ (POCT) oder „near-patient-testing“ (engl. auch „bedside-testing“) ermöglichen. Im POCT-Bereich finden IVD Anwendung, die außerhalb einer konventionellen Laborumgebung, d. h. *patientennah* am Krankenbett unter Verwendung von Proben ohne besondere Probenvorbereitung, zu einem Untersuchungsergebnis führen, aus dem unmittelbar eine therapeutische Konsequenz für den Patienten abgeleitet wird. Die Anwendung erfolgt in der Regel durch ärztliches und pflegerisches Stationspersonal ohne laborspezifische Kenntnisse.

Für diese Untersuchungsverfahren gibt es bisher keine allgemein akzeptierte Definition; allerdings wird POCT nach DIN EN ISO 22870 als „Untersuchung, die am Ort des Patienten oder in dessen Nähe durchgeführt wird, deren Ergebnis zu möglichen Veränderungen bei der Betreuung des Patienten führen kann“, definiert [3]. Eine nationale Definition im regulatorischen Umfeld ist bisher in der sog. Rili-BÄK enthalten [4]. Hier wird die sog. „patientennahe Sofortdiagnostik“ als „laboratoriumsmedizinische Untersuchungen, die ohne Probenvorbereitung unmittelbar als Einzelprobenmessungen durchgeführt werden“ definiert, deren „wesentliches Kriterium ... die unmittelbare Ableitung therapeutischer Konsequenzen aus der durchgeführten Laboratoriumsuntersuchung [ist]“.

Im Vergleich der Begriffsbestimmungen wird die europäische Definition von „near-patient-testing“ nach der IVDR den größten Produktbereich umfassen, da hiernach das alleinige POCT-Kriterium die Durchführung in Patientennähe durch einen Angehörigen der Gesundheitsberufe ist und die unmittelbare Therapiekonsequenz bzw. die Untersuchung als Einzelprobenmessung keine Rolle spielen. Die nach der IVDR vorgesehene, eigene Kategorie der Produkte für patientennahe Tests soll nicht von vornherein einer bestimmten Produktklasse zugeordnet werden, sondern die Produkte

werden für sich allein nach den mit der IVDR neu eingeführten Klassifizierungsregeln klassifiziert. Allerdings erhöhen sich die grundsätzlichen Anforderungen für solche Produkte im Bereich des Konformitätsbewertungsverfahrens, da für POCT-Diagnostika der Klassen B, C und D zukünftig mindestens die Überprüfung technischer Dokumentation durch eine Benannte Stelle vorgesehen wird.

Der regulatorische Rahmen für IVD wird durch die IVDR schließlich insofern signifikant erweitert, als für sog. Produkte aus Eigenherstellung, d. h. Produkte, „die ausschließlich innerhalb von in der Union ansässigen Gesundheitseinrichtungen hergestellt und verwendet“ werden, gewisse Mindestanforderungen und auch Mindestbedingungen formuliert werden, unter denen diese Produkte von der Pflicht zur CE-Kennzeichnung ausgenommen werden können.

Klassifizierung und Konformitätsbewertung von POCT-Diagnostika

Eine bedeutende Veränderung in den regulatorischen Vorgaben für IVD in der EU stellt die Einführung des neuen Klassifizierungssystems nach Anhang VIII der IVDR dar.

Da die Kategorisierung der IVD nach dem starren „Listenprinzip“ des Anhangs II der IVDR-Richtlinie von Anfang an als umstritten galt, wird die, zukünftige durch den Hersteller entsprechend der Zweckbestimmung des Produkts erfolgende, Anwendung von Klassifizierungskriterien, gefolgt von der Einordnung der Produkte in die Risikoklassen A, B, C und D (A = geringste Risikoklasse, D = höchste Risikoklasse) als sinnvoll, flexibel und als Verbesserung empfunden. Zudem folgt man damit den internationalen Empfehlungen der „Global Harmonization Task Force“ (GHTF) bzw. von deren Folgeinitiative, des Internationalen Medizinprodukteforums („International Medical Devices Regulators Forum“). Dem Klassifizierungssystem liegt vor allem die GHTF-Leitlinie GHTF/SG1/

Tabelle 1: Risikobasiertes Klassifizierungskonzept für IVD nach Anhang VIII der IVDR und GHTF/SG1/M045:2008.

Klasse	Risikoniveau		Beispiele
	Individuell	Öffentliche Gesundheit	
A	Gering	Gering	Analysesysteme für Klinische Chemie, Mikrobiologische Nährmedien
B	Moderat	Gering	Urinteststreifen, Schwangerschaftstest
C	Hoch	Moderat	Röteln, PSA, HLA-Typisierung, therapiebegleitende Diagnostika, sofern nicht Klasse D
D	Hoch	Hoch	HIV-Screening Tests, ABO-Blutgruppenbestimmung

Für POCT-Diagnostika kommen je nach Zweckbestimmung des Produkts alle Risikoklassen in Betracht.

Abbildung 1: Mindestanforderungen an das Konformitätsbewertungsverfahren für POCT-Diagnostika der Klassen B, C und D nach der neuen IVDR.

N045:2008 zugrunde [5]. Tabelle 1 illustriert das risikobasierte Klassifizierungskonzept auf der Basis der genannten GHTF-Leitlinie. Für POCT-Diagnostika kommen somit je nach Zweckbestimmung des Produkts alle Risikoklassen in Betracht.

Allein bei POCT-Produkten der Klasse A kann der Hersteller zukünftig das Konformitätsbewertungsverfahren in vollständiger Eigenverantwortung durchführen (Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen nach Anhang I, technische Dokumentation gemäß Anhang II und Anhang III, Ausstellung einer EU-Konformitätserklärung gemäß Artikel 17 und Anhang IV). Mit steigender Risikoklasse steigt auch das Ausmaß der Anforderungen an den Hersteller hinsichtlich der Konformitätsbewertung und der Einbindung der Benannten Stelle. Die entsprechenden Konformitätsbewertungsverfahren sind in den Anhängen IX bis XI aufgeführt und folgen weiterhin einem modularen Prinzip der Konformitätsbewertung.

Im Vergleich zu den geltenden Anforderungen nach der IVD-Richtlinie ist vor allem folgende Neuerung gemäß IVDR für POCT hervorzuheben: Bei Produkten für patientennahe Tests muss der Hersteller bei allen Produktklassen mit Ausnahme von Produkten der Klasse A das in Anhang IX Abschnitt 5.1 genannte Verfahren zur

Bewertung der technischen Dokumentation befolgen. Eine Übersicht über die Mindestanforderungen von POCT-Diagnostika der Klassen B, C und D wird in Abbildung 1 gegeben.

Es ist zu erwarten, dass das neue Klassifizierungssystem der Produkte mit den sich daraus ergebenden Konformitätsbewertungsverfahren vielfach zu einer erstmalig notwendigen Bewertung bzw. zu einer vertieften Bewertung von POCT-Produkten durch Benannte Stellen führen wird.

Leistungsbewertungsstudien und klinische Nachweise

Wird gemäß Anhang I der Richtlinie 98/79/EG die Leistung eines IVD vor allem hinsichtlich seiner analytischen und diagnostischen Leistungsparameter im Mittelpunkt der Konformitätsbewertung gesehen, erfährt dieses Konzept mit den Vorgaben der IVDR eine substantielle Erweiterung.

Im Fokus der Konformitätsbewertung und damit auch der technischen Dokumentation eines IVD stehen nach Anhang XIII der IVDR drei zentrale Elemente:

- Nachweis der wissenschaftlichen Validität,
- Nachweis der analytischen Leistung,
- Nachweis der klinischen Leistung.

Der Begriff der wissenschaftlichen Validität eines Analyten wird mit der IVDR neu eingeführt und bezeichnet den „Zusammenhang eines Analyten mit einem bestimmten klinischen oder physiologischen Zustand“. Der Nachweis der wissenschaftlichen Validität kann durch Vergleiche mit bereits auf dem Markt befindlichen Produkten, durch die wissenschaftliche Literatur, durch einvernehmliche Expertengutachten oder durch eigene Studien zum Nachweis des Wirkungsprinzips und durch Ergebnisse aus klinischen Leistungsstudien erfolgen. Der Hersteller muss einen Bericht über die wissenschaftliche Validität erstellen.

Der Nachweis der analytischen Leistung erfolgt entweder auf der Grundlage bereits verfügbarer Studiendaten bzw. auf der Grundlage der Ergebnisse analytischer Leistungsstudien oder einer Kombination beider Datenquellen.

Klinische Leistungsstudien dienen der Feststellung oder Bestätigung der Leistungsaspekte eines Produkts, die nicht anhand von analytischen Leistungsstudien, Literatur und/oder aus diagnostischen Routinetests gewonnenen Erfahrungen festgestellt werden können. Die bei der Durchführung klinischer Leistungsstudien gewonnenen Daten werden im Rahmen des Leistungsbewertungsverfahrens verwendet und sind Teil des klinischen Nachweises für das Produkt.

Beispielsweise sollen Produkte für patientennahe Tests künftig zusätzlich auf die in verschiedenen medizinischen Umgebungen (z. B. Patientenwohnung, Notaufnahmen, Ambulanzen) erzielten klinischen Leistungen nachweislich getestet werden. Generell müssen sie so konzipiert und hergestellt werden, dass sie ihre Zweckbestimmung unter Berücksichtigung der Fertigkeiten und Möglichkeiten der vorgesehenen Anwender sowie der Auswirkungen der normalerweise zu erwartenden Schwankungen in der Verfahrensweise und der klinischen Umgebung der vorgesehenen Anwender bestimmungsge­mäß erfüllen können.

Auf internationaler (ISO TC 212) und europäischer (CEN TC 140) Ebene wird zur Konkretisierung der Anforderungen an die Durchführung sog. klinischer Leistungsstudien und interventioneller klinischer Leistungsstudien, die in ihrer expliziten Ausführung erst mit der IVDR Eingang in die regulatorischen Anforderungen finden, derzeit das gemeinsame Normprojekt ISO WD 20916 „In vitro diagnostic medical devices – Clinical performance studies using specimens from human subjects – Good study practices“ durchgeführt. Es ist damit zu rechnen,

dass die europäische Norm EN 13612:2002 [6] durch die EN ISO 20916 abgelöst werden wird.

Produkte aus Eigenherstellung: Anforderungen an medizinische Laboratorien

Auch für medizinische Laboratorien und deren übergeordnete Gesundheitseinrichtungen bringt die IVDR einige Neuerungen und Herausforderungen mit sich. Anders als noch in der Richtlinie 98/79/EG werden sog. Produkte aus Eigenherstellung, also Produkte, „die in Gesundheitseinrichtungen hergestellt und verwendet werden“, in den Anwendungsbereich der Verordnung aufgenommen und in eingeschränktem Maße den Anforderungen an die Konformitätsbewertung unterworfen. Bei Produkten aus Eigenherstellung finden Untersuchungsverfahren Anwendung, die im Laborjargon in der Regel als „In-Haus-Verfahren“ bezeichnet werden.

Für Produkte aus Eigenherstellung aller Klassen wird zunächst gefordert, dass die allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I der Verordnung erfüllt werden.

Die Pflicht zur Durchführung eines vollständigen Konformitätsbewertungsverfahrens einschließlich CE-Kennzeichnung entfällt (nur) dann, wenn folgende weitere Bedingungen durch die Gesundheitseinrichtung bzw. das medizinische Laboratorium erfüllt werden:

- Herstellung und Verwendung in nur einer Einrichtung („legal entity“) und ohne industriellen Maßstab,
- Etablierung eines geeigneten Qualitätsmanagementsystems,
- Übereinstimmung mit EN ISO 15189 [7] oder ggf. nationalen Anforderungen (z. B. Akkreditierung),
- Dokumentierte Begründung zur Verwendung von IVD aus Eigenherstellung im Vergleich zur Verwendung von auf dem Markt verfügbaren IVD,
- Bericht auf Ersuchen der zuständigen Überwachungsbehörde hinsichtlich der Verwendung einschließlich einer Begründung für die Herstellung, Änderung und Verwendung des betreffenden Produkts,
- Öffentlich verfügbare Erklärung zur Konformität mit Produktangaben,
- Für IVD der Klasse D: Vollständige, in den Details für die zuständige Überwachungsbehörde nachvollziehbare Validierungsdokumentation,
- Produktbeobachtung und ggf. Durchführung korrek­tiver und präventiver Maßnahmen.

Die neue Regelung stellt also europaweit ein Mindestmaß an Qualität, Sicherheit und Leistung der IVD aus Eigenherstellung sicher, ohne die Möglichkeiten derjenigen Laboratorien einzuschränken, die mit der Entwicklung von Spezialtests flexibel und im Sinne des Gesundheitsschutzes der Bevölkerung auf Herausforderungen durch neue oder seltene Krankheitserreger, für die keine industriell gefertigten IVD verfügbar sind, reagieren können.

Fazit und Ausblick

Mit der neuen EU-Verordnung über In-vitro-Diagnostika wird ein europaweit einheitlich umzusetzender Rechtsrahmen für IVD geschaffen, der sich den internationalen Rahmenbedingungen und dem Stand der Technik u. a. hinsichtlich des Geltungsbereichs, der Produktklassifizierung und den Mindestanforderungen an die Konformitätsbewertung anpasst. POCT-Diagnostika werden in der EU als sog. „Produkte für patientennahe Tests“ erstmals explizit regulatorischen Anforderungen unterworfen.

Mit den erhöhten inhaltlichen und organisatorischen Anforderungen zur Durchführung der Konformitätsbewertungsverfahren entstehen neue Herausforderungen für Hersteller, Benannte Stellen und Laboratorien, aber auch für behördliche Strukturen. Nicht zuletzt darauf dürfte die, im Vergleich zur EU-Medizinprodukteverordnung, längere Übergangszeit von fünf Jahren zur Umsetzung der neuen Anforderungen der IVDR zurückzuführen sein.

Autorenbeteiligung: Der Autor trägt Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Artikels und haben für die Einreichung des Manuskripts.

Forschungsförderung: Keine.

Interessenkonflikt: Der Autor erklärt, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002, und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates.
2. 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.
3. DIN EN ISO 22870:2006: Patientennahe Untersuchungen (point-of-care testing, POCT) – Anforderungen an Qualität und Kompetenz.
4. Bundesärztekammer (2014): Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK 2014). Dtsch Arztebl 111: A1583–A1618.
5. GHTF/SG1/N045:2008: Principles of In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Devices classification; Global Harmonization Task Force, 19 February 2008.
6. EN 13612:2002: Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices.
7. EN ISO 15189:2012: Medical laboratories – Requirements for quality and competence.