



FACT SHEET

EU-Verordnung für In-vitro Diagnostika (IVDR)

Allgemeiner Hintergrund
Auswirkungen für klinische Labore
Auswirkungen für IVD-Hersteller

Allgemeiner Hintergrund

Was ist die neue EU-Verordnung für In-vitro-Diagnostika?

Die Verordnung (EU) 2017/746 (IVDR) ersetzt die bisherige Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika. Als Europäische Verordnung tritt sie in allen EU- und EFTA-Staaten unmittelbar in Kraft, ohne in nationales Recht umgesetzt werden zu müssen.

Die am 5. Mai 2017 veröffentlichte Verordnung, mit einer fünfjährigen Übergangsfrist bis Mai 2022, ist jetzt wesentlich umfangreicher und weitreichender. IVD-Hersteller bemühen sich nun, die Anforderungen der neuen Gesetzgebung zu erfüllen. Viele klinische Labore fragen sich, welche Änderungen dies für die von ihnen verwendeten Assays mit sich bringen wird.

Auswirkungen für klinische Labore

Sind auch klinische Labore betroffen?

Die IVDR ist nicht nur ein Thema für IVD-Hersteller, wie Chromsystems. Die IVDR wird auch Auswirkungen auf klinische Laboratorien haben. Dies gilt nicht nur für medizinische Labore, die ihre eigenen „Lab-Developed Tests“ (LDTs) verwenden, sondern auch für klinische Labore mit Akkreditierung (z.B. DAKKS oder ISO 15189).

Labore, die ihre eigenen In-vitro-Diagnostik-Tests herstellen, benötigen für die Produktzertifizierung möglicherweise keine benannte Stelle, müssen aber ihrer zuständigen lokalen Behörde alle Nachweise vorlegen. Diese Laboratorien müssen auch über ein Qualitätsmanagementsystem verfügen – die ISO 15189 „Akkreditierung von Laboratorien“ wird ausdrücklich erwähnt. Darüber hinaus wären einige Informationen – wie eine Selbstzertifizierung – erforderlich, aus der hervorgehen muss, dass der Test mit Anhang I der IVDR übereinstimmt.

Welche Übergangsfristen gibt es für Lab-Developed Tests (LDTs)?

1. Seit 26.05.2022

- Alle LDTs in der EU müssen die allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I der IVDR erfüllen, einschließlich der Leistungsbewertung
- alle LDTs dürfen nicht an eine andere, rechtlich unabhängige Einrichtung abgegeben werden

2. Ab 26.05.2024

- Qualitätsmanagementsystem für die Entwicklung und Herstellung von IVD-Diagnostika notwendig
- Qualitätssicherung im Labor: ISO 15189 für die Qualitätssicherung im Labor und die Einhaltung der nationalen Akkreditierungsvorschriften
- Bereitstellung von Informationen für Behörden über Herstellung, Änderung und Verwendung (auf Anfrage)
- Veröffentlichung der Übereinstimmung mit Anhang I der IVDR

Da die Hersteller bis spätestens Mai 2027 alle Risikoklassen unter die IVDR bringen müssen, wurde den LDT-Labors eine Übergangsfrist bis Mai 2028 eingeräumt, um die verfügbaren Tests zu überprüfen und gegebenenfalls von LDT auf IVD mit CE-Kennzeichnung umzustellen.

Bedeutet das, dass die Labore gemäß IVDR keine LDTs mehr verwenden dürfen?

Die IVDR sieht eine Ausnahme vor, die es den Laboren erlaubt, LDTs in einem nicht-industriellen Maßstab herzustellen, zu modifizieren und zu verwenden, um auf die spezifischen Bedürfnisse von Patientenzielgruppen eingehen zu können. Gleichwohl gilt diese Ausnahme nur für eine kleine Unterkategorie von LDTs. In der Verordnung heißt es:

„Gesundheitseinrichtungen sollten die Möglichkeit haben, Produkte hausintern herzustellen, zu ändern und zu verwenden und damit – in einem nicht-industriellen Maßstab – auf die spezifischen Bedürfnisse von Patientenzielgruppen einzugehen, die auf dem angezeigten Leistungsniveau nicht durch ein gleichartiges auf dem Markt verfügbares Produkt befriedigt werden können.“

(Quelle: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&rid=6>)

Dies bedeutet:

Wenn ein ähnliches oder vergleichbares CE-gekennzeichnetes Produkt auf dem Markt verfügbar ist, das der Eigenentwicklung hinsichtlich des Leistungsniveaus entspricht, ist die rechtliche Grundlage für die Verwendung von Eigenentwicklungen in einem klinischen Labor nicht mehr gegeben.

Die meisten kommerziellen Laboratorien müssen daher entweder zu einem CE-IVD-Assay wechseln oder alternativ eine Erklärung dazu veröffentlichen. Das bedeutet, dass ein klinisches Labor dieselben Bestimmungen wie ein IVD-Hersteller erfüllen und bei der Entwicklung interner Tests nach denselben Standards und Anforderungen vorgehen muss wie ein kommerzieller IVD-Hersteller. Dies wird eine erhebliche Belastung darstellen, da die Labore damit etliche neue Vorgaben einschließlich der Einhaltung von Anhang 1 der IVDR „Allgemeine Sicherheits- und Leistungsanforderungen“ zu erfüllen haben werden. In vielen Fällen müssen die Labore dann abwägen, ob sie sich entweder die Mühe machen und ihre LDTs anpassen oder lieber auf einen kommerziell erhältlichen Assay setzen wollen.

Was sind die Vorteile?

Mit einer gründlichen Überprüfung und umfassenden Überwachung werden Qualität und Sicherheit der Produkte letztlich zunehmen. Die zusätzlichen Anforderungen der Verordnung werden nicht nur dem Markt insgesamt, sondern vor allem auch den Patienten zugute kommen.

Auswirkungen für IVD-Hersteller

Was wird sich hinsichtlich der CE-IVD-Produkt-zertifizierung ändern?

In der Vergangenheit konnten Hersteller wie Chromsystems rund 90 % ihrer CE-IVD-Produkte ohne Zertifizierung durch eine benannte Stelle selbst deklarieren. Dies wird sich nun ändern: Die Selbstzertifizierung wird nur noch für Produkte der Klasse A möglich sein. Künftig müssen die Hersteller die Unterlagen für eine CE-Zertifizierung von Tests der Risikoklasse B oder höher an die benannte Stelle (z. B. TÜV Süd) übermitteln, die nach Überprüfung die CE-IVD-Zertifizierung erteilt. Dies gilt auch für bereits bestehende Produkte. Nach der neuen Verordnung muss jeder einzelne Chromsystems-Assay von der benannten Stelle in Übereinstimmung mit der neuen IVDR rezertifiziert werden (anhand der vorgeschriebenen Dokumentation). Hersteller sind durch die Implementierung der neuen Bestimmungen mit zusätzlichen regulatorischen, personellen und finanziellen Belastungen konfrontiert.

Wieso der höhere Dokumentationsaufwand?

Ein neuer Baustein der IVDR ist die klinische Evidenz, ein Bereich, in dem die Anforderungen nach der alten Verordnung vergleichsweise gering waren. Insofern ist es verständlich, dass der Gesetzgeber Schritte für Szenarien ergriffen hat: die Behandlung eines Patienten wird häufig auf den Ergebnissen eines IVD-Produkts entschieden, weshalb es sinnvoll ist, dass der Verwendungszweck eines Kits nun eindeutig definiert sein muss.

Die klinische Evidenz beruht auf drei Säulen: wissenschaftliche Validität, analytische und klinische Performance (s. Abb. 2).

In Bezug auf die wissenschaftliche Validität muss der Hersteller der benannten Stelle eine umfangreiche Dokumentation vorlegen, die die Sinnhaftigkeit eines Tests nachweist: In welchen Fällen ist es sinnvoll, einen bestimmten Parameter zu bestimmen? Kann ich damit Krankheiten diagnostizieren? Wenn ja, welche? Ist bei einem bestimmten Arzneimittel ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) sinnvoll, und welchen Nachweis kann ich als Hersteller diesbezüglich erbringen?

Bei manchen Parametern ist das leicht, weil die verfügbare wissenschaftliche Literatur schon sehr umfangreich ist. So ist z. B. die Analyse biogener Amine in der Tumordiagnostik durch zahlreiche wissenschaftliche Studien dokumentiert. In anderen Fällen wie bei Stoffwechselkrankheiten ist die Situation anders. Hier ist es möglich mehr als 40 Aminosäuren mit einem Assay zu bestimmen. Die wissenschaftliche Validität für jeden einzelnen Parameter und teils mehrere Stoffwechselkrankheiten pro Parameter, die vom Hersteller im Verwendungszweck (intended use) angegeben werden, müssen nachgewiesen werden. Darüber hinaus kann die klinische Performance solcher Assays aufgrund der großen Anzahl klinischer Indikationen sehr umfangreich sein.

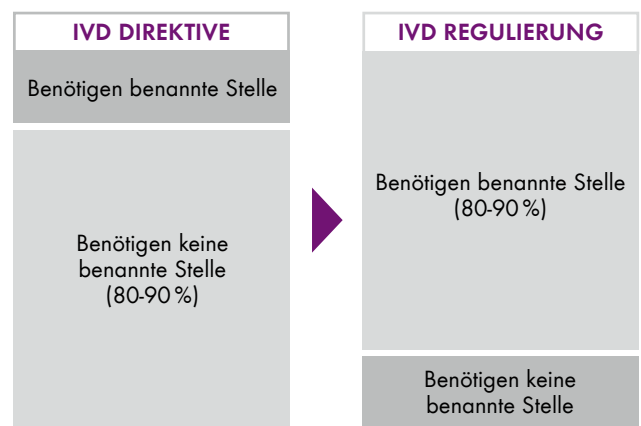


Abb. 1: Während bisher 90% aller IVDs selbst CE-deklariert waren und keine benannte Stelle involviert war, wird sich das Bild mit der neuen Verordnung ändern.

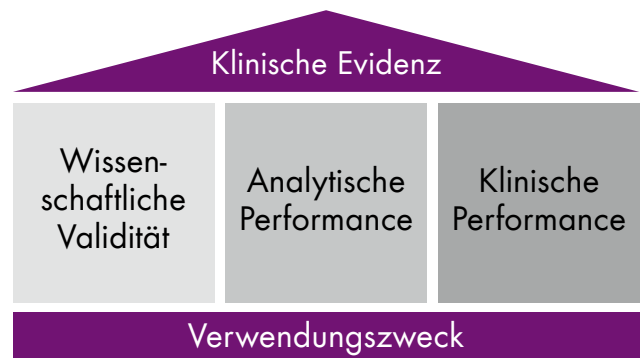


Abb. 2: Die klinische Evidenz besteht aus drei Bausteinen: wissenschaftliche Validität sowie analytische und klinische Performance.

Was passiert, wenn keine Studien vorliegen?

Sind in der wissenschaftlichen Literatur keine Studien verfügbar und reicht eine retrospektive Bewertung der Daten und klinischen Krankheitsbilder nicht aus, muss der Hersteller diese Studien selbst durchführen bzw. in Auftrag geben, um die nötige Evidenz zu erbringen. Das kann in manchen Fällen sehr zeitaufwendig sein und finanzielle Belastungen mit sich bringen. Langfristig wird es allgemein zu einer höheren Qualität der IVD kommen, andererseits dürfte aber auch die Auswahl an verfügbaren IVDs abnehmen.

Was sind die Fristen für die Hersteller im Rahmen der IVDR?

Neue oder modifizierte Produkte

Alle Produkte, die ab Mai 2022 entwickelt und auf den Markt gebracht werden sowie Assays mit signifikanten Änderungen müssen mit der IVDR konform sein. Dies ist unabhängig von der Risikoklasse des Produkts.

Existierende Produkte (sogenannte IVDD „legacy-devices“)

Anfang 2022 wurden neue Übergangsfristen (Verordnung 2022/112/EU) für existierende Produkte angekündigt, die von der Klassifizierung des Produkts abhängen (siehe Abb. 3). Für Chromsystems werden die meisten Produkte in die IVDR-Risikoklassen B und C fallen. Alle Produkte der Klasse B müssen bis Mai 2027 IVDR-Produkte sein, alle Produkte der Klasse C bis Mai 2026. Eine Ausnahme gilt für Produkte, die bereits eine Bescheinigung der benannten Stelle nach der IVDD haben, wie z. B. Neugeborenen-Screening-Tests zur Bestimmung von Phenylketonurie. In diesem Fall gilt eine Übergangsfrist bis Mai 2025.

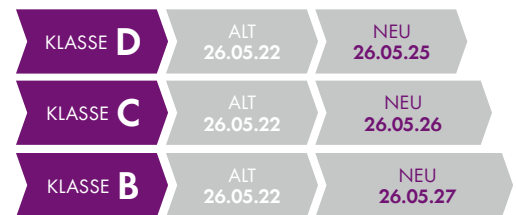


Abb. 3: Übergangsfristen der Klasse B- bis D-Produkte.

Produkte, die von Chromsystems vor diesen Fristen an Laboratorien abgegeben wurden, können bis zum Erreichen des Verfallsdatums weiterhin legal verwendet werden (Verordnung 2023/607).

Ist Chromsystems IVDR-zertifiziert?

Ja, Chromsystems wurde von seiner benannten Stelle bescheinigt, dass es ein Qualitätsmanagementsystem gemäß der Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika, Anhang IX, Kapitel I und III (Produkte der Klassen C und B mit Ausnahme von Produkten zur Eigenanwendung, patientennahe Tests und therapiebegleitenden Diagnostika) eingeführt, dokumentiert und umgesetzt hat.

Entdecken Sie unsere
IVDR-zertifizierten
Produkte
hier:



Quellen:

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0746>

<https://www.johner-institute.com/articles/regulatory-affairs/and-more/laboratory-developed-tests/>