

# Regulatorische Voraussetzungen für den Einsatz von In-House-Tests / Eigenentwickelten Labortests („Labor-developed Tests“) unter der IVD Verordnung (EU) 2017/746

Mit Inkrafttreten der EU-Verordnung 2017/746 für In-vitro Diagnostika (IVDR) haben selbst entwickelte IVD-Tests, auch *laboratory-developed* oder *in-house* Tests (LDTs) genannt, einen Aufmerksamkeitsschub erhalten. Denn im Gegensatz zur IVD Richtlinie gibt die IVDR einen genaueren regulatorischen Rahmen zur Herstellung und Anwendung von LDTs vor. Wie dieser genau aussieht und welche Auflagen für LDTs gelten, erfahren Sie in diesem Positionspapier.

*Dieses Positionspapier stellt keine rechtliche Beratung dar, sondern interpretiert und erklärt die IVDR-Anforderungen an LDTs aus Sicht des Autors.*

## 1. Bei welchen Tests handelt es sich um „In-House Tests“ (IHT) bzw. „Laboratory-developed Tests“ (LDT)?

Als „laboratory-developed Tests“ bezeichnet man Untersuchungsverfahren, die in einer Gesundheitseinrichtung (GE) entwickelt, hergestellt und verwendet werden. Diese Tests setzen Komponenten (Reagenzien, Kits, Kontrollen, Geräte, Software) ohne CE-IVD Kennzeichnung ein oder beruhen auf einer Kombination von CE- und nicht CE-gekennzeichneten Komponenten für in-vitro-diagnostische Zwecke. Aber auch die Nutzung eines zugelassenen CE-IVD Produkts außerhalb seiner eigentlichen Zweckbestimmung fällt in die Kategorie von LDTs bzw. IHTs.

Meist handelt es sich bei LDTs eher um Nischenprodukte zur Diagnostik seltener Erkrankungen, für die kein adäquates kommerzielles Diagnostikum zur Verfügung steht. Es kann sich aber auch um innovative Testverfahren handeln, die noch nicht in kommerziell erhältlichen IVD-Produkten genutzt werden. Unabhängig von der vorliegenden Konstellation dienen die LDTs dazu, eventuelle Versorgungslücken zu schließen und die Therapie bestimmter Patienten zu verbessern.

## 2. Wie sind LDTs gesetzlich reguliert?

Da es sich bei LDTs um in-vitro Diagnostika handelt, fallen sie prinzipiell in den Anwendungsbereich der Verordnung (EU) 2017/746 für IVD-Medizinprodukte (IVDR). Anders als unter der IVD Richtlinie 98/79/EG und dem MPG, gibt es in der IVDR mit Artikel 5(5) eine konkrete Regelung zu LDTs. Der Gesetzgeber sah bei der Herstellung von In-vitro Diagnostika (CE und LDT) Nachholbedarf in Bezug auf die Kontrolle ihrer Sicherheit und Leistung. So heißt es im Vorwort der IVDR unter Punkt 28: „Um das höchstmögliche Gesundheitsschutzniveau zu gewährleisten, sollten die Vorschriften für IVDs die in einer einzigen Gesundheitseinrichtung sowohl hergestellt als auch verwendet werden klarer gefasst und verschärft werden“.

Die IVDR sieht daher eine Sonderregelung für LDTs vor. Sie dürfen nicht in Verkehr gebracht werden, sondern nur innerhalb einer Gesundheitseinrichtung hergestellt und in dieser verwendet werden. Eine Weitergabe an andere Labore oder Gesundheitseinrichtungen ist nicht erlaubt. Dies gilt auch für Niederlassungen innerhalb der gleichen Dachgesellschaft, falls diese jeweils rechtlich eigenständige Einrichtungen, z.B. GmbH oder GbR, darstellen.

### 3. Welche Voraussetzungen sind bei der Verwendung von LDTs einzuhalten?

Artikel 5 (5) der IVDR regelt genau, wann ein LDT als solcher eingesetzt werden darf. Sind alle dort genannten Voraussetzungen erfüllt, ist der betreffende LDT von vielen Anforderungen der IVDR befreit. So muss zum Beispiel kein Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen werden, wie es für kommerzielle CE-IVD-Produkte und Hersteller vorgeschrieben ist. Daher darf der LDT auch nicht mit einem „CE“ gekennzeichnet werden. Dennoch muss die betreibende Gesundheitseinrichtung (GE) sicherstellen, dass die Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen (GSLA) gemäß Anhang I der IVDR durch den LDT eingehalten und erfüllt werden. Dies wird durch die Ausstellung einer rechtlich bindenden und öffentlich zugänglichen Erklärung durch die GE bestätigt.

### 4. Was genau umfassen diese Voraussetzungen für den Einsatz eines LDTs? Wie kann ich sie erfüllen und ab wann sind sie einzuhalten?

Im Folgenden werden die in Artikel 5 (5) genannten Voraussetzungen näher beleuchtet. Mit der Verordnung (EU) 2022/112 hat der Gesetzgeber für fast alle Auflagen eine verlängerte Übergangsfrist eingeräumt, um die Patientenversorgung nicht zu gefährden. Punkt (a) ist bereits seit 26.05.2022 einzuhalten. Punkt (d) muss erst ab 26.05.2028 beachtet und erfüllt werden. Alle anderen Punkte treten ab 26.05.2024 in Kraft.

**a) Die Produkte werden nicht an eine andere rechtlich eigenständige Einrichtung abgegeben.**

Siehe hierzu auch Frage 2. Diese IVDR-Anforderung ist nicht neu, da sie bereits seit vielen Jahren im früheren MPG §3 (21) gefordert wurde.

**b) die Herstellung und die Verwendung der LDTs erfolgen im Rahmen geeigneter Qualitätsmanagementsysteme (QMS).**

Der definierte Herstellungsprozess sowie das Untersuchungsverfahren (Testdurchführung) sind zu validieren und risikobasiert zu bewerten.

Die Gesundheitseinrichtung agiert als Hersteller sowie als Anwender seiner eigenen In-vitro-Diagnostika (Reagenzien, Kits, Geräte, Software). Alle dadurch anwendbaren Aktivitäten müssen im QMS berücksichtigt und geregelt werden. Während die Themen Risikomanagement, Änderungskontrolle und Überwachungsprozesse zur Bewertung der Messergebnisse in der Anwendung von IVDs bereits in den Anforderungen der ISO 15189 umgesetzt sind, fehlen für die Themen Entwicklung und Herstellung unter Umständen schriftliche Regelungen. Die wichtigsten Punkte sind:

- i. **Lenkung der Produktion.** Dies umfasst konkret: Erstellung und Verwendung versionierter Herstellvorschriften; Qualifikation der Produktionsstätte und der verwendeten Gerätschaften; Überwachung und Messung der Prozesse und Ergebnisse (Qualitätskontrollen); Nutzung geeigneter und regelmäßig gewarteter Messmittel; genaue Dokumentation der Herstellung der Teste.
- ii. **Sauberkeit der Produkte.** Produkte müssen sauber und frei von Rückständen sein, die die Funktion oder Haltbarkeit des Produkts beeinträchtigen können.
- iii. **Validierung der Herstellprozesse.** Falls die Ergebnisse eines Herstellprozesses nicht zu 100% verifiziert werden können, muss durch eine Validierung gezeigt werden, dass der Prozess zu reproduzierbaren Ergebnissen führt und eine stichprobenartige Qualitätskontrolle der Produkte ausreicht.
- iv. **Identifizierung und Rückverfolgung.** Die hergestellten Tests und Chargen müssen zu jeder Zeit eindeutig identifizierbar sein und die Herstellunterlagen (siehe Punkt i) müssen eine Rückverfolgbarkeit der Befundergebnisse nicht nur bis zur Probe, sondern bis hin zu den eingesetzten Rohstoffen für die Testherstellung ermöglichen.

- c) **das Labor der Gesundheitseinrichtung erfüllt die Anforderungen der Norm EN ISO 15189 oder gegebenenfalls von nationalen Vorschriften einschließlich Akkreditierungsvorschriften.**

Diese Auflage ist erfüllt, wenn die Arbeiten im Labor nach EN ISO 15189 akkreditiert sind oder den Vorgaben der Richtlinie der Bundesärztekammer (RiliBÄK) entsprechen. Die RiliBÄK kann im Sinne der IVDR als adäquate Erfüllung dieser Auflage angesehen werden.

- d) **die GE liefert [...] eine Begründung dafür, dass die spezifischen Erfordernisse der Patientenzielgruppe nicht bzw. nicht auf dem angezeigten Leistungsniveau durch ein gleichartiges auf dem Markt befindliches [CE-markiertes IVD] Produkt befriedigt werden können;**

Durch die Formulierung in Artikel 5 wird klar, dass ökonomische Faktoren wie der Produktpreis keine Rolle spielen, sondern eher Faktoren wie die analytische oder klinische Leistung von existierenden CE-IVD markierten Produkten für den spezifischen Anwendungszweck. Darüber hinaus könnte noch die mangelnde Verfügbarkeit eines CE-markierten Produkts begründen, warum auf in-house Alternativen ausgewichen werden muss. An dieser Stelle sei nochmal erwähnt, dass eine Begründung für die Nutzung eines LDTs erst ab 2028 vorzulegen ist.

- e) **die GE 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;**

Dieser Punkt kann mit Punkt (g) zusammenfassend betrachtet werden. Die geforderten Informationen können als Produktakte zusammengefasst werden. Diese Akte muss folgende Informationen enthalten: Zweckbestimmung, Herstellungsstätte und -verfahren inkl. Ausgangsmaterialien, Informationen zur Auslegung (Testprinzip, Design, Anwendung, Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung), Leistungsdaten (analytisch, klinisch), Erfüllung der anwendbaren Sicherheits- & Leistungsanforderungen gemäß Anhang I der IVDR. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) hat hierfür eine kompakte Vorlage erstellt, welche auf der Internetseite heruntergeladen werden kann. Die so erstellte Produktakte ist fortwährend aktuell zu halten.

- f) **die GE verfasst eine öffentlich zugängliche Erklärung, die bestätigt, dass der Anhang I der IVDR und damit die Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen (GSLA) eingehalten werden.**

Die Erklärung muss bestimmte Angaben zur GE und zum Produkt enthalten. Eine Vorlage ist auf den Webseiten der AWMF zu finden.

- g) **die GE erstellt für Klasse D Produkte 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 die zuständige Behörde [...] [die Erfüllung der] GSLA gemäß Anhang I [...] [überprüfen kann];**

Details zum Inhalt der Produktakte wurden bereits in Punkt (e) beschrieben. Als Teil der Produktakte muss auch ein Dokument angefertigt werden, aus dem hervorgeht, welche GSLA für das LDT anwendbar sind und wie nachgewiesen wird, dass sie erfüllt wurden. Genauere Informationen hierzu gibt Frage 6. Die Produktakte sowie die öffentliche Erklärung sind für mindestens 10 Jahre nach Beendigung der Nutzung des LDTs aufzubewahren.

Im Fall von Klasse D-Produkten sind bei der Validierung die Vorgaben der sogenannten „Gemeinsamen Spezifikationen“ (EU) 2022/1107 zu beachten. Diese umfassen Mindestforderungen an den Umfang und die zu erzielenden Leistungsdaten der Validierung. Das Dokument kann hier heruntergeladen werden: [https://eur-lex.europa.eu/eli/reg\\_impl/2022/1107/oj](https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1107/oj).

- h) die GE ergreift alle erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass sämtliche Produkte in Übereinstimmung mit den unter Buchstabe (g) genannten Unterlagen hergestellt werden;**

Mit §88 Absatz (1) Nr. 10 des MPDG nutzt der Deutsche Gesetzgeber die in der IVDR eingeräumte Möglichkeit, diese Unterlagen nicht nur für Klasse D-Produkte einzufordern, sondern für LDTs aller Risikoklassen (also A, B, C und D).

- i) die GE begutachtet die Erfahrungen, die aus der klinischen Verwendung der Produkte gewonnen wurden, und ergreift alle erforderlichen Korrekturmaßnahmen.**

Diese Vorgabe entspricht einer kontinuierlichen Beobachtung der Leistung des LDTs nach „Inbetriebnahme“. Falls Mängel oder Beschwerden im Zusammenhang mit der Leistung im klinischen Alltag auftreten, müssen Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen eingeleitet werden. Diese können unter anderem darin bestehen, zu prüfen, ob Änderungen z.B. am Design, der Handhabung, der Herstellung oder der Zweckbestimmung erforderlich sind. Falls dies der Fall ist, müssen die Änderungen im Rahmen eines definierten Änderungsmanagements umgesetzt und dokumentiert werden.

## 5. Welche IVD-Teste fallen in die Klasse D?

Mit der Umsetzung der IVDR wurde das Listensystem der IVDD zur Risikoeinstufung von IVD-Testen abgeschafft und durch ein flexibles und zukunftsfähiges Klassifizierungssystem ersetzt. Das Dokument MDCG 2020-16 der *Medical Device Coordination Group* gibt eine recht gute Anleitung zur Klassifizierung von IVD-Testen mit vielen Beispielen. Es empfiehlt sich, dieses Dokument einmal zu überfliegen.

Zu den Testen der höchsten Risikoklasse D gehören unter anderem:

- Teste zur Blutgruppenbestimmung und zur Bestimmung von Gewebemarkern, wenn sie dazu bestimmt sind, die immunologische Kompatibilität zur Vorbereitung von Transfusionen und Transplantationen zu prüfen.
- Teste auf übertragbare Krankheitserreger in Blut, Zellen und Geweben, wenn sie dazu bestimmt sind, deren Eignung für eine Transfusion, Transplantation oder Zelltherapie zu prüfen (HIV, HBV, HCV, Treponema, Malaria, HTLV, CMV, EBV, Trypanosoma, Toxoplasma).
- Teste auf übertragbare, lebensbedrohliche Krankheitserreger mit hohem Übertragungsrisiko (HIV, HBV, HCV, Hämorrhagische Fiebertypen, HTLV, SARS-CoV-2, pandemische Influenzastämme, Variolaviren etc.).
- Teste zur Bestimmung der Anzahl von Erregern lebensbedrohlicher Krankheiten, wenn das Monitoring kritisch für das Patientenmanagement ist.

## 6. Was umfassen die Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen?

Die GSLA sind in Anhang I der IVDR definiert. Sie umfassen eine Vielzahl von Punkten, die je nach Art des IVD-Tests falls anwendbar zu erfüllen sind. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die GSLA und Hinweise, wie sie erfüllt werden können:

I. Allgemeine Anforderungen	
Test muss die Zweckbestimmung erfüllen	Die Erfüllung der Zweckbestimmung wird durch die Ergebnisse aus der Leistungsvalidierung nachgewiesen
Muss dem Stand der Technik entsprechen	Ein Vergleich der Leistungsdaten mit Literaturreferenzen oder mit anderen CE-IVD-Produkten

<p>Produkt muss sicher in der Anwendung sein; Es muss ein aktives System für Risikomanagement (RM) implementiert sein;</p> <p>Es muss einen RM-Plan geben und eine kontinuierliche Überwachung und Minimierung der Anwendungsrisiken des Produkts stattfinden</p>	<p>Die Sicherheitsanforderungen gegenüber Patient und Anwender sind zu erfüllen.</p> <p>Die AWMF empfiehlt die Implementierung eines RM-Systems für Medizinische Labore gemäß DIN EN ISO 22367:2020. Die Design- und Entwicklungsaktivitäten werden in Anhang A.4 dieser Norm definiert. Dieser legt hohen Wert auf eine risikobasierte Entwicklung und macht konkrete Vorgaben zur Umsetzung.</p> <p>Hierzu muss eine produktspezifische Risikoanalyse geplant und angelegt werden, die die Auswirkungen von Produktfehlern sowie von Störungen auf das LDT bzw. das Untersuchungsverfahren und somit auf die Befundergebnisse ermittelt, bewertet. Es müssen konkrete Maßnahmen zur Risikominderung festgelegt werden. Abschließend ist eine Risiko-Nutzen-Bewertung für den Betrieb des LDTs mit Bezug auf Anwender und Patient durchzuführen.</p>
<p>Die Leistung muss über die gesamte Lebensdauer hinweg sichergestellt sein</p>	<p>Die Stabilität von selbst hergestellten Reagenzien muss experimentell überprüft werden (Lagerstudie). Bei kommerziellen Komponenten kann auf die Herstellerangaben verwiesen werden.</p>
<p><b>II. Anforderungen an Leistung, Auslegung und Herstellung in Bezug auf:</b></p>	
<p>Leistungsmerkmale</p>	<p>Die wissenschaftliche Validität des jeweiligen Biomarkers ist zu überprüfen. Die Analyseleistung und die klinische Leistung (soweit anwendbar) ist zu bestimmen. Dies umfasst auch den Einfluss von verschiedenen Probenarten sowie von endogenen und exogenen Interferenzen (z.B. Kreuzreaktionen, Inhibitoren). Hierzu geben Punkt 5.5.1 von EN ISO 15189 und die RiliBÄK wertvolle Hilfestellung in Bezug auf die Qualitätssicherung und den Stand der Technik des LDTs. Darin werden Leistungsparameter, bekannte Interferenzen und Nachweisgrenzen sowie die Validierung, Verifizierung &amp; Qualitätssicherung von Untersuchungsmethoden mittels charakterisierter Referenzproben, Kontroll- und Kalibriermaterial, Referenz Messmethoden, Haltbarkeits- und Stabilitätsuntersuchungen beschrieben.</p> <p>Dies gilt auch für Produkte, die zur Erfüllung ihrer Zweckbestimmung mit anderen Medizinprodukten oder Ausrüstung kombiniert oder an diese angeschlossen werden. Die Kombination darf die vorgesehene Leistung der Produkte nicht beeinträchtigen. Die Zweckbestimmung und die Auslegung der Kombination müssen für die medizinisch-human diagnostische Anwendung risikobasiert dargelegt werden.</p>
<p>Chemische, physikalische und biologische Eigenschaften und daraus resultierende Risiken</p>	<p>Anwendbarkeit ist im Einzelfall zu prüfen. Die Produktinformationen inkl. Sicherheitsdatenblättern von Lieferanten geben Aufschluss über mögliche Gefahren.</p>
<p>Kontrolle der Infektiosität und mikrobiellen Kontamination bei Produkten mit biologischem Ursprung</p>	<p>Anwendbarkeit ist im Einzelfall zu prüfen. Die Produktinformationen inkl. Chargen- und Analysenzertifikate von Lieferanten geben Aufschluss über mögliche Gefahren. Im Zweifel bei Lieferanten nachfragen, wie sichergestellt wird, dass keine Infektionsgefahr vom verwendeten Material ausgeht.</p>
<p>Konstruktion, Herstellung und Wechselwirkung mit der Umgebung und daraus resultierende Risiken</p>	<p>Anwendbarkeit ist im Einzelfall zu prüfen. Hier geht es insbesondere um das Zusammenspiel von mit einander interagierenden Komponenten im Testablauf (Reagenzien, Hardware, Software). Diese Themen sollten in der Vorschrift für das LDT-Untersuchungsverfahren betrachtet und beachtet werden.</p>
<p>Produkte mit Messfunktion</p>	<p>Anwendbarkeit ist im Einzelfall zu prüfen.</p>
<p>Schutz vor Strahlung</p>	<p>Anwendbarkeit ist im Einzelfall zu prüfen.</p>
<p>Programmierbare Elektroniksysteme inkl. Software und daraus resultierende Risiken</p>	<p>Anwendbarkeit ist im Einzelfall zu prüfen. Falls eigene Software (Programme, Makros, Auswertungsalgorithmen) erstellt oder verwendet werden, müssen diese versioniert und deren korrekte Funktionalität vor Verwendung validiert werden. Falls anwendbar, sollten diese Themen in der Risikobetrachtung für das LDT-Untersuchungsverfahren und die Befundung betrachtet werden.</p>
<p>Produkte mit externer oder interner Energiequelle und daraus resultierende Risiken</p>	<p>Anwendbarkeit ist im Einzelfall zu prüfen. Bei Nutzung von kommerziellen Elektrogeräten ist davon auszugehen, dass alle Anforderungen vom Gerätehersteller erfüllt werden. Im Zweifel kann eine schriftliche Stellungnahme des Herstellers angefordert werden.</p>
<p>Schutz vor mechanischen und thermischen Risiken</p>	<p>Anwendbarkeit ist im Einzelfall zu prüfen. Bei Nutzung von kommerziellen Geräten ist davon auszugehen, dass alle Anforderungen vom Gerätehersteller erfüllt werden – siehe Gebrauchsanweisung. Im Zweifel könnte eine schriftliche Stellungnahme des Herstellers angefordert werden.</p>

III. Anforderungen an Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung bzw. Verfahrensanweisung	
Allgemeine Anforderungen an mitgelieferte Informationen	Keine besonderen Hinweise. Die Anforderungen sind bei der Kennzeichnung des LDTs und bei der Erstellung der Gebrauchsanweisung (Untersuchungsvorschrift, SOP, VA etc.) zu beachten.
Angaben auf der Verpackung	Eindeutige Kennzeichnung der LDTs und von Zwischenprodukten aus dem Herstellungsprozess inkl. Haltbarkeit, Charge & Gefahrenhinweise. Die Rückverfolgbarkeit muss jederzeit gewährleistet sein.
Angaben in der Gebrauchsanweisung	Beschreibung und Informationen im Untersuchungsverfahren (SOP) für das LDT mit Formular zur Aufzeichnung. Die SOP sollte Hinweise zur Probenqualität und Probenaufbereitung sowie endogene & exogene Interferenzen geben.

Auf den Webseiten der AWMF ist eine sehr umfangreiche Checkliste zu finden, die als Hilfestellung für die Analyse der GSLA herangezogen werden kann.

## 7. Welche IVDR-Anforderungen an das Qualitäts-, Risiko- und Änderungsmanagement erfüllen EN ISO 15189 und RiliBÄK?

In der Regel arbeiten Gesundheitseinrichtungen im Rahmen eines QM-Systems nach EN ISO 15189. Zudem erfüllen sie die Anforderungen der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen gemäß RiliBÄK. Damit sind sie grundsätzlich sehr gut auf die IVDR vorbereitet. Wichtig ist es zu verstehen, dass die IVDR nur Anforderungen zu Entwicklung, Herstellung, Leistungsbeobachtung und Sicherheitsmeldungen von IVDs definiert. Sie enthält aber keine Vorgaben zur Qualitätssicherung bei der Verwendung von IVDs.

In der EN ISO 15189 sind alle relevanten Themen für den Betrieb von IVDs (inklusive LDTs) wie folgt abgedeckt:

**BESCHAFFUNG:** Zu beschaffende Produkte (CE-IVD sowie nicht-IVD) und alle im Untersuchungsverfahren verwendeten Materialien unterliegen einer Eingangsprüfung und Freigaberegulierung, welche die Rückverfolgbarkeit der Befundergebnisse über die Testreagenzien zu den einzelnen Ausgangsstoffen ermöglicht.

**VALIDIERUNG:** Die Untersuchungsverfahren werden vor Implementierung auf die Leistungsansprüche zur Zweckerfüllung verifiziert, das Verfahren validiert und die Ergebnisse bezüglich der Leistungsmerkmale risikobasiert bewertet. Werden eigenentwickelte Software, Excel-Skripte oder -Auswertblätter verwendet, muss deren fehlerfreie Funktion ebenfalls validiert werden. Die überprüften Datenaufzeichnungen dienen der Freigabe. Nach Genehmigung kann die Untersuchungsmethode für den Routinegebrauch eingesetzt werden.

**RISIKOMANAGEMENT:** Die EN ISO 15189 macht detaillierte Vorgaben in Bezug auf Qualitätsanforderungen an die genutzten IVD-Produkte, die Handhabung von Patientenproben, die angewendeten Untersuchungsverfahren, die Ergebnisbewertung und Befundfreigabe. Damit sind große Teile für ein aktives Risiko- und Änderungsmanagement erfüllt. Dennoch empfiehlt sich hier ein Blick in die eigentliche RM-Norm für Prüflabore EN ISO 22367, um eine systematische Risikoanalyse und die Festlegung von risikomindernden Maßnahmen sicherzustellen. Die Bewertung potenzieller Störungen umfasst die Auswirkungen auf die Verfahrensprozesse, die Produkt- und Probenstabilitäten und damit letztendlich auf die Untersuchungsergebnisse. Die daraus ableitbaren Maßnahmen zur Risikominderung für Patient und Anwender erfordern möglicherweise Änderungen am Produkt bzw. Untersuchungsverfahren und unter Umständen auch an den QM-Prozessen.

**ÄNDERUNGEN / KORREKTURMAßNAHMEN:** Änderungen können sich aus diversen Gründen ergeben, z.B. aus Problemen im Betriebsablauf, die zu Korrekturmaßnahmen führen. Jegliche Änderungen müssen ein festgelegtes Prüf- und Genehmigungsverfahren mit Verifizierungs-, Validierungs- und Risikobewertungsstufen durchlaufen. Es sollte ebenfalls geprüft werden, ob Vorbeugemaßnahmen ergriffen werden können, um ähnliche Fehler in anderen Bereich von vornherein zu vermeiden.

**QUALITÄTSKONTROLLEN / BETRIEB:** Die Untersuchungsverfahren unterliegen täglichen Qualitätskontrollen mittels Kontrollmaterialien zur Qualitätssicherung. Infrastruktur, Ausrüstung und Messmittel werden im Rahmen von Prüfplänen stets qualifiziert und eine metrologische Rückführbarkeit ist stets gegeben. Beschaffte Reagenzien und Verbrauchsgüter unterliegen einer Eingangskontrolle und werden bei Annahme zur Freigabe für das Labor geprüft. Prozessbeschreibungen und Verfahrensanweisungen (SOPs) stehen mit Hinweisen auf Fehlermöglichkeiten den daraufhin geschulten Anwendern im Routinegebrauch zur Verfügung. Darin enthalten sind Prozesse zu präanalytischen Maßnahmen, Untersuchungsverfahren und zur Postanalytik zur Sicherstellung der Qualität und Freigabe der Untersuchungsergebnisse.

**PRODUKTBEOBACHTUNG:** Erfahrungen aus der Verwendung der LDTs müssen gemäß IVDR begutachtet und die Leistung der Testsysteme kontinuierlich bewertet werden. Durch interne Qualitätskontrollen sowie externe Beurteilungen sowohl bei einer Akkreditierung als auch bei den Leistungsprüfungen mittels Ringversuchen (siehe RiliBÄK) werden die Leistungsmerkmale der Produkte kontinuierlich überprüft und begutachtet. Gefährdungen und Gefährdungssituationen können so frühzeitig erkannt und angemessene Schutzmaßnahmen ergriffen werden. Auf diese Weise werden die LDTs über ihren gesamten Lebenszyklus begleitet und die Regulierungsvorschriften der IVDR Artikel 5(5) und der RiliBÄK innerhalb der Organisation eingehalten.

**MELDEWESEN:** Weiterhin existiert ein Rückmeldesystem für Anwender und Einsender, um zeitnah auf Trends bzw. Abweichungen reagieren zu können. Die Erfahrungen aus der klinischen Verwendung der LDTs werden über das Beschwerde- und Fehlermanagement sowie über das Rückmeldesystem für Einsender und Labormitarbeiter zusammengetragen, die Daten werden analysiert und bewertet. Ein Verfahren zur Meldung von schwerwiegenden Vorkommnissen und Sicherheitskorrekturmaßnahmen muss eingerichtet sein. Der Beauftragte für kritische Infrastruktur steht sowohl für LDTs als auch andere IVDs für Meldungen mit der zuständigen Bundesbehörde (BfArM) in Kontakt.

## 8. Wie mache ich mein QMS fit für die Entwicklung und Herstellung von LDTs?

Grundsätzlich empfiehlt es sich, ein QM-System nach EN ISO 15189 zu betreiben. Während diese ISO-Norm sehr gut für die Steuerung des Betriebs von IVD-Produkten geeignet ist (siehe Frage 7), fehlen darin Vorgaben zur Produktentwicklung und -herstellung. Daher empfiehlt die AWMF GEs die Anwendung der Risikonorm EN ISO 22367, um die Lücke zu den zusätzlichen IVDR-Anforderungen zu schließen. Die Risikonorm EN ISO 22367 erfasst alle Lebensphasen des LDTs von der Auslegung bis hin zum Befundergebnis und ergänzt Entwicklung und Herstellung gegenüber DIN EN ISO 15189. Beide Normen sind über Lenkungsmaßnahmen zwischen Qualitätsmanagement und Risikomanagement eng miteinander verknüpft.

Punkt 4 in Anhang A der EN ISO 22367 beschreibt ausführlich die Design- und Entwicklungsphasen bis hin zur Validierung der Herstellungs- und Untersuchungsverfahrens zur Qualifizierung der LDTs mit den risikobasierten Verifizierungs- und Genehmigungsaktivitäten. Die Vorgaben basieren auf den Anforderungen der EN ISO 13485 sind jedoch auf die Situation in medizinischen Laboren zugeschnitten.

## ZUSAMMENFASSUNG

Laboratory-developed Tests (LDTs) dürfen weiterhin zur hausinternen Anwendung Gesundheitseinrichtungen (GE) entwickelt und hergestellt werden, wenn die Voraussetzungen gemäß IVDR Artikel 5 Absatz 5 beachtet werden. Da die GE kein Konformitätsbewertungsverfahren für das LDT durchführen muss, darf das IVD auch nicht „CE“ gekennzeichnet werden. Das LDT wird ohne Begutachtung von einer Benannten Stelle, unabhängig von der Risikoklasse, für die Eigenverwendung in Betrieb genommen. Die von der IVDR in Artikel 5 geforderten Unterlagen der LDTs der Klassen A, B, C und D sind für die zuständige Behörde vorzuhalten.

Ab Mai 2024 muss die hausinterne Herstellung, Änderung und Verwendung unter einem dafür geeigneten Qualitätsmanagementsystem (QMS) erfolgen. Das QMS sollte konform zu den Anforderungen der DIN EN ISO 15189 aufgesetzt sein. Die Risikomanagement-Norm EN ISO 22367 (insbesondere Anhang A) bietet eine gute Hilfestellung zur Erfüllung zusätzlicher Anforderungen an LDT-herstellende GEs. Diese Norm enthält eine Anleitung und Bewertungsmaßstäbe zur Risikobewertung für die Auslegung der LDTs und deren Herstellungsprozesse zur Erfüllung der allg. Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß IVDR Anhang I. Die RiliBÄK unterstützt das QM-System mit Vorgaben zu Leistungsmerkmalen und Messverfahren, die dem aktuellen Stand der Technik entsprechen sowie durch Vorgaben zur internen und externen Qualitätssicherung. Die Aufzeichnungen der LDTs zu Herstellungsstätte, Herstellungsprozessen, Zweckbestimmung, Auslegung und Leistungsdaten sollten zusammen mit den risikobasierten Bewertungen aus Verifizierungs-, Validierungs- und Genehmigungsaktivitäten zum Nachweis der Konformität gemäß IVDR Artikel 5 Absatz 5 in einer Produktakte für die Behörde verständlich zusammengefasst sein. Ab Mai 2028 muss die GE begründend darlegen, dass kein mindestens gleichwertiges CE-markiertes IVD-Produkt auf dem Markt ist.

Weitere Informationen zum Thema stellt die Ad-hoc-Kommission der AWMF auf Ihrer Internetseite bereit:

<https://www.awmf.org/die-awmf/kommissionen/nutzenbewertung/ad-hoc-kommission-bewertung-von-medizinprodukten/ad-hoc-kommission-in-vitro-diagnostik.html>.

**München, 28.08.2022**

**Dr. Andy Wende**