

# Eigenherstellung unter den Rahmenbedingungen der IVDR

**Volker Gieskes**

Vorsitzender der Arbeitsgruppe Medizinprodukte 2022/2023

# Artikel 5 (5) IVDR

Ab 26. Mai 2022

Ab 26. Mai 2024

Ab 26. Mai 2028

Ab 26. Mai 2024

Ab 26. Mai 2022

(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.

# Guidance on the health institution exemption under Article 5(5)

- Zur Vereinheitlichung der Auslegung in der EU
- Finale Befassung in IVD Working Group  
am 10. November 2022
- Veröffentlichung als MDCG 2023-1 im Januar 2023
- Für MDR- und IVDR-In-Haus-Herstellung
- 17 Seiten, 2 Anhänge

# 3.1 Auf welche Produkte nimmt Artikel 5 (5) Bezug?

- Verweis auf die Definition in Artikel 2 (2) bzw. Artikel 2 (4)
- Keine IVDs sind:
  - Ein Protokoll in Form eines schriftlichen Verfahrens (auf Papier oder digitaler Form, z. B. das die Herstellung oder Verwendung eines hausinternen Produkts beschreibt)
  - Patientenproben
- Eigenherstellung ist auch:
  - Weitergabe von Testergebnissen an Dritte

## 3.2 Was heißt „Herstellen“?

- Herstellung eines Produktes aus Rohstoffen, Teilen oder Komponenten oder aus einem bestehenden Produkt,
- Kombinieren eines Produktes mit einem anderen Produkt oder einem anderen Produkttyp, wobei die Kombination ein neues Produkt schafft,
- Ändern eines bestehenden Produktes, um ein neues Produkt zu erstellen.

Eine Gesundheitseinrichtung bestellt Primer basierend auf wissenschaftlicher Literatur und stellt einen eigenen Mastermix her, der Puffer, Primer, dNTPs, Cofaktoren und Enzyme enthält, um PCRs mit menschlichen DNA/RNA-Proben durchzuführen.

# Unterliegen Testläufe der IVDR?

- Entspricht der in-house „Testlauf“ (ohne CE-gekennzeichnete IVD-Komponenten) oder sein Prozess einer medizinischen Zweckbestimmung nach IVDR, so ist für diese Eigenherstellung Artikel 5 (5) IVDR anzuwenden

# Beinhaltet der Begriff „System“ auch Färbungen?

- mikroskopische Untersuchung eines Gram-gefärbten Ausstrichs

## ➤ MEDDEV 2.14/1 revision 2:

„Um als IVD qualifiziert zu werden, müssen in der Histologie und Mikrobiologie verwendete Färbungen (z.B. Abstriche und Gewebeschnitte) dazu bestimmt sein, Auskunft zu geben über einen physiologischen oder pathologischen Zustand an vom menschlichen Körper stammenden Proben.“

Werden keine CE-gekennzeichneten IVD-Färbemittel (Klasse A – IVDR Regel 5a) verwendet, sondern Färbelösungen ohne CE, ist die Lösung ein in-house hergestelltes IVD zur med. Diagnostik und die IVDR Art. 5 Abs. 5 findet Anwendung.

# Beinhaltet der Begriff „System“ auch ‚besondere‘ Färbungen?

- mikroskopisch geführte Auswertungen von immunhistochemischen Färbungen für die Tumortypisierung

Werden nicht CE-gekennzeichnete IVD, z.B. Reagenzien oder Färbemittel für die immunhistochemische Färbung mit dem Ziel der Tumortypisierung verwendet, entspricht das Verfahren einer Eigenherstellung.

Cave: Bei der manuellen mikroskopischen Typisierung endet der Prozess des IVD.



# Beinhaltet der Begriff „System“ auch quant. Bestimmungen?

- quantitative Bestimmung von kernhaltigen Zellen in einer cerebrospinalen Flüssigkeitsprobe

CAVE: eine manuelle mikroskopische Tätigkeit durch den Menschen ist kein IVD

Werden nicht CE-gekennzeichnete IVDs verwendet, um aus dem erhaltenen diagnostischen Ergebnis eine therapeutische, oder therapiebegleitende Maßnahmen abzuleitet oder eine Differentialdiagnose oder sonstige Bestätigung einer vorangegangenen Untersuchung durchzuführen, handelt es sich um „Eigenherstellungen“.

# Beinhaltet der Begriff „System“ auch Massenspektrometrie?

- Bestimmung von Arzneimittelkonzentrationen im Blut unter Verwendung der Massenspektrometrie

Werden Reagenzien, Puffer, Lösungen ohne CE-IVD verwendet und findet eine laboreigene Methodenentwicklung statt (System aus Reagenz, Kalibrator, Gerät, Software, etc.) ist bei med. Zweckbestimmung eine Eigenherstellung nach IVDR gegeben.

## 3.5 Was ist ein „geeignetes QM-System“?

- Befolgung von EN ISO 15189 i.V.m. ISO 22367 (orientiert sich an EN ISO 14971) und RiliBÄK
- Der Nachweis über ein QM-System für die Herstellung nach Art. 5 Abs. 5 Buchst. b) IVDR kann durch Anwendung von ISO 13485 Kap. 7 erbracht werden.
- Eine Zertifizierung ist nicht gefordert.

# 3.5 Was ist ein „geeignetes QM-System“?

- Weitere Bestandteile / Verfahren:
  - Einhaltung von Anhang I MDR (inkl. regelmäßiger Aktualisierung)
  - Verantwortlichkeit des Managements für ausreichende Ressourcen
  - Risikomanagement-System (kontinuierlicher iterativer Prozess über den gesamten Lebenszyklus eines IVD, inkl. regelmäßiger systematischer Aktualisierung)
  - Dokumentation der Herstellung (für Klasse D Produkte)
  - Kontinuierliches Verbesserungsmanagement (Meldung, Sammlung, Auswertung, Maßnahmen von Nutzungsdaten und Problemen)

## 3.6 Nachweis der fehlenden Äquivalenz

Verfahren zur Sammlung und Auswertung von Daten und Analysen (inkl. Kriterien) zum Nachweis, dass die **spezifischen Bedürfnisse der Patientenzielgruppe** nicht erfüllt werden können oder nicht auf dem **angemessenen Leistungsniveau** auf andere Weise als durch die Herstellung und Verwendung des Produktes der Gesundheitseinrichtung erfüllt werden können.

-> Festlegung im QM-System

In der nach Artikel 5 Abs. 5 d IVDR zu erstellenden Begründung sind die spezifischen Charakteristika für das Produkt aus Eigenherstellung genau zu definieren. Diese wird u.a. beeinflusst von dem medizinischen Nutzen durch die geänderte Performance, dem Bedürfnis zur Anpassung unter Berücksichtigung der Patientenzielgruppe und der Risikobewertung der Anwendung

## 3.6 Nachweis der fehlenden Äquivalenz

### Beispiele:

- Die Zielgruppe der Gesundheitseinrichtung ist pädiatrisch, während CE-gekennzeichnete Produkte nur auf die erwachsene Bevölkerung ausgerichtet sind und es signifikante Unterschiede in den Werten zwischen Erwachsenen und Kindern gibt (z. B. einige Hormonspiegel).
- Östradiol kann bei gesunden Frauen mit kommerziellen Immunoassays gemessen werden, bei Frauen mit Brustkrebs, die Aromatasehemmer erhalten, ist jedoch eine empfindlichere LCMS-Methode erforderlich.
- Für eine bestimmte Patientengruppe kombiniert ein internes IVD sinnvollerweise die Analyse von 2 oder mehr CE-gekennzeichneten IVDs, wodurch übermäßige, manchmal schmerzhafte Patientenprobenentnahmen vermieden werden.

# 3.6 Nachweis der fehlenden Äquivalenz

## **Feststellung der Äquivalenz**

- Zweckbestimmung
- klinische Bedingungen
- Patientengruppe
- Verwendungsbedingungen
- Funktionsprinzipien
- Probenmaterialien
- kritische Leistungsmerkmale
- kritische technische Spezifikationen

# 3.6 Nachweis der fehlenden Äquivalenz

## **Vorgehen bei der Bewertung** (zu beschreiben im QM-System)

- Marktrecherche (CE-Kennzeichnung, verfügbar in DE, beziehbar in DE)  
-> Eudamed, Vertrieb, Messen, Konferenzen
- Prüfung der Äquivalenz
- Dokumentation der Feststellung der Nicht-Äquivalenz
- Regelmäßige Prüfung auf Aktualität der Nicht-Äquivalenz-Feststellung
- Übergangsprozess zu CE-gekennzeichnetem Produkt bei Identifizierung eines äquivalenten Produkts

- Kein sofortiges Verbot der In-Haus-Herstellung bei einem äquivalentem Produkt
- In-Haus-Herstellung ausschließlich aus ökonomischen Gründen oder finanziellen Interessen ohne klinisch relevante Begründung ist unzulässig



# 3.7 Unterlagen zur behördlichen Prüfung

## Fragenkatalog

- Produkttyp (Bezeichnung)
- Zweckbestimmung
- Patientenzielgruppe
- Dokumentation zu fehlendem Äquivalenzprodukt
- Beschreibung des Herstellungsprozesses
- Beschreibung von Änderungen / Anpassungen an einem kommerziellen IVD
- Beschreibung der Nutzung
- Anzahl hergestellter Produkte oder Chargen und Darstellung der Plausibilität der „In-Haus-Nutzung“
- Anwendungsdaten: Leistungsfähigkeit, Vorfälle oder Beschwerden, Korrekturmaßnahmen

# 3.8 öffentliche Erklärung

Public declaration regarding the manufacture and use of in-house devices by health institutions.

Name of health institution:

Address:

*-the health institution-* declares that the devices described in the accompanying table are only manufactured and used in *-the health institution-* and do meet the applicable general safety and performance requirements (GSPR) of the medical devices Regulation (EU 2017/745) or of the *in vitro* diagnostic medical devices Regulation (EU 2017/746). A reasoned justification is provided in case applicable general safety and performance requirements are not fully met.

Date and location:

Name, function and signature of responsible person(s):

Table of in-house devices:

Device identification (e.g. name, description, reference number)	Device type (IVD/ MD)	Risk class of the device <sup>2</sup>	Intended purpose	Applicable GSPR met? (Y/N)	Information on and justification for applicable GSPR that are not fully met (using the numbering as in Annex I of the IVDR/MDR)

Anhang A der Guidance

Name und Adresse der Einrichtung

Erklärung zur Einhaltung der Sicherheits- und Leistungsanforderungen

Angaben zur Identifikation der Produkte

Veröffentlichung im Internetauftritt  
der Gesundheitseinrichtung

# 3.9 Dokumentations- anforderungen

## **Bereitstellung von Informationen bei Klasse D IVDs**

- Herstellungsstätte (Infrastruktur, Dienstleistungen, Arbeitsumgebung und Ausrüstung die erforderlich sind, um das Produkt sicher und gemäß den Produktanforderungen herzustellen)
- Herstellungsprozess (Erklärung des Herstellungsprozesses einschließlich Beschreibung eingesetzter Rohstoffe, etablierter Lieferantenkontrollen und Endproduktprüfung)
- Design (Funktionsprinzipien, technische Spezifikationen einschließlich chemischer, physikalischer und biologischer Eigenschaften, verwendete Technologie, Softwareentwicklung, Auflistung der angewandten Normen, gemeinsame Spezifikationen und Richtlinien, die zur Erfüllung der relevanten allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen erforderlich sind)

# 3.9 Dokumentations- anforderungen

## **Bereitstellung von Informationen bei Klasse D IVDs**

- Leistungsdaten (analytische und klinische Leistungsdaten)
- Zweckbestimmung (Spezifizierung von Indikationen und Kontraindikationen, Patientenzielgruppe oder -gruppen, vom Gerät bereitgestellte Informationen, Funktion eines Geräts (z. B. Screening, Überwachung, Diagnose, ...), welche Art von Probe von einem IVD-Gerät verwendet wird, usw.)

Alle Informationen sollten auf klare, organisierte, leicht durchsuchbare und eindeutige Weise präsentiert werden. Anhang II der IVDR kann als Leitfaden für Dokumentationszwecke verwendet werden. Die Dokumentation ist aktuell zu halten.

## 3.11 nicht-industrieller Maßstab

### Fehlende Definition in der IVDR

- „...eine Kombination aus vielen Faktoren, die von Fall zu Fall zu berücksichtigen sind, darunter z. B. Produktionsvolumen, kommerzielle Aspekte und Herstellungsverfahren.“
- „...um die spezifischen Bedürfnisse der Patientengruppen zu erfüllen, und daher sollte die Anzahl der hergestellten Produkte nicht die geschätzte Anzahl der benötigten Produkte übersteigen.“
- „Im Fall von IVDs macht die Analyse einer großen Anzahl von Patientenproben nicht automatisch ein hausinternes IVD zu einem industriell hergestellten Produkt.“

# Erklärung zu Interessenskonflikten

- Interessenskonflikte liegen nicht vor

Vielen Dank für  
Ihre Aufmerksamkeit!