



LMU KLINIKUM

Gemeinsam. Fürsorglich. Wegweisend.

Umsetzung der IVDR im Institut für Laboratoriumsmedizin, LMU-Klinikum

Prof. Dr. med. Michael Vogeser

Webinar der AWMF-ad-hoc-Kommission IVD
17. März 2023 – 13:30 – 14:00

- LMU Klinikum
48 Fachabteilungen, ca. 10.000 MitarbeiterInnen
Campus Großhadern und Campus Innenstadt
- Institut für Laboratoriumsmedizin – Direktor Prof. Dr. D. Teupser
ca. 200 MA, ca. 9 Mio Untersuchungen pro Jahr
- Teilbereiche u.a. Molekulare Diagnostik, Immunologie, Instrumentelle Spezialanalytik
- akkreditiert nach ISO 15189 und 17025
- Instrumentelle Spezialanalytik:
Methodischer Schwerpunkt Massenspektrometrie und Chromatographie

Welche Artikel bzw. Untersuchungsverfahren finden im Bereich Spezialanalytik Anwendung ?

- Analyser-Gerätesystem als IVD-CE-zertifiziertes Medizinprodukt:
HPLC-Vollautomat zur Bestimmung von HbA1c
- Geräte des allgemeinen Laborbedarfs
Insbesondere generische HPLC und LC-MS/MS-Systeme
Keine spezifische medizinische Zweckbestimmung – *keine* Medizinprodukte
- Darauf implementiert: kommerzielle Kit-Produkte – IVD-CE-zertifiziert
 - Beispiel: Kit zur Bestimmung von Ethylglucuronid im Urin
Trennsäulen, Mobile Phasen, Standards, Kontrollmaterialien
 - entsprechend RiLiBÄK ist Validierung durch Hersteller erfolgt
 - Verifizierung der Anwendungskompetenz und Leistung gem. ISO 15189
 - akkreditierte Verfahren
 - Laufende interne und externe QS gem. Medizinprodukte-Betreiberverordnung bzw. Richtlinie der Bundesärztekammer



Welche Artikel bzw. Untersuchungsverfahren finden im Bereich Spezialanalytik Anwendung ?

- In-house-Verfahren, bei denen kommerzielle IVD-CE-Produkte Verwendung finden
 - Messung von Immunsuppressiva im Vollblut
Kalibratoren und Kontrollen IVD-CE-zertifizierte In-vitro-Diagnostika
 - individuelle, laborärztliche Leistung auf Basis eines Protokolls
Protokolle sind keine *Devices* (lt. MDCG-Guidance)
 - Umfassende Validierung dieses Verfahrens, im flexiblen Geltungsbereich der Akkreditierung nach ISO 15189, Kat. II

Welche Artikel bzw. Untersuchungsverfahren finden im Bereich Spezialanalytik Anwendung ?

- In-house-Verfahren unter Verwendung von eigenhergestellten Kalibratoren und Kontrollen (z.B. TDM von CFTR-Modulatoren - Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor)
- Zusätzlich hergestellte Kontrollmaterialien für IVD-CE-Kits (z.B. niedrige MPA-Präzisionskontrolle)

Das Institut stellt *keine* Kits her.

Was wird im Sinne der IVDR im Bereich hergestellt?

➤ Kalibrationsmaterialien und Kontrollmaterialien

z.B. für die Messung von CFTR-Modulatoren im Serum

Hierfür keine Produkte kommerziell verfügbar

Artikel 2 (2) IVDR

„In-vitro-Diagnostikum“ bezeichnet ein Medizinprodukt, das als Reagenz, Reagenzprodukt, **Kalibrator**, **Kontrollmaterial**, Kit, Instrument, Apparat, Gerät, Software oder System — einzeln oder in Verbindung miteinander — vom Hersteller zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschließlich Blut- und Gewebespender, bestimmt ist und ausschließlich oder hauptsächlich dazu dient, Informationen zu einem oder mehreren der folgenden Punkte zu liefern.

Artikel 5 (IVDR)

(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,

Wie sieht unser Vorgehen bei der Eigenherstellung von IVD aus?

- Kohärentes Set von Vorgabedokumenten und Formblättern für Aufzeichnungen
- bildet Artikel 5 (5) (IVDR) ab und insbesondere Annex I

VA Umsetzung der Verordnung (EU) 2017/746 über in-vitro-Diagnostika im Institut

VA Risikomanagementsystem für die Herstellung von Kalibratoren, Kontrollmaterialien und Reagenzien im Institut

FB Eigenherstellung nach IVDR

FB Checkliste essentieller Vorschriften aus IVDR

FB Chargendokumentation Eigenherstellung

FB Laufende Leistungsbewertung IVD aus Eigenherstellung

FB Standard-Gebrauchsanweisung für IVD aus Eigenherstellung

FB Liste der Produkte aus Eigenherstellung

Eigenherstellung nach IVDR

Bezeichnung des Produkts**Institutsinterne Registriernummer**

Erstmalige Herstellung am:

Kategorie (Kalibrator, Kontrollmaterial, Reagenz)**Zweckbestimmung****Begründung für Eigenherstellung**

u.a. Dimensionen von Kolben,
Pipetten, MU-Spezifikationen von
Waagen, Lösungsmittel-
Spezifikationen,
Äquilibrierungszeiten etc.

Herstellungsverfahren – Beschreibung im Detail

Gewährleistung der metrologischen Rückführbarkeit (insbes. Bezugsquelle, Bestellnummer, Analysen-Zertifikat des Lieferanten der Reinsubstanz, bzw. des CRM)

Kennzeichnung / Beschriftung

Sicherheitsdaten (siehe ggf. Datenblatt in DAMARIS)

Chargen-Dokumentation (Verwendung des Formblatts ID 62618)

Aufbewahrungsort:

Sicherungskopie:

Haltbarkeit

Inhaltsmenge und Lagerungsbedingungen

Für Kalibrator insbes. Homogenität,
Ringversuchsergebnisse, Laborvergleich, Vergleich
mit Vor-Charge, Linearität von Mehrpunkt-Kal.

Leistungsbewertung, Plan und Bericht

Ringversuche, Laborvergleiche.
Auswertung der internen Qualitätssicherung,
Nutzerrückmeldung

Prospektiver Leistungsbewertungsplan

insbes. regelmäßige Recherche nach
kommerziell verfügbar gewordenen
Alternativen, bzw. Ringversuchen oder
Vergleichslaboren

Risikomanagement-Plan

Laufende Leistungsbewertung von IVD aus Eigenherstellung

ID 63830	Revision 001/05.2022	Seite 1 von 1
----------	----------------------	---------------

Produkt	
Nummer	

Erstmalige Inbetriebnahme	
---------------------------	--

Diese Leistungsbewertung wird jährlich zum Jahresende vorgenommen.

Für das Jahr	
--------------	--

Beobachtungen und objektive Nachweise zur Leistung des Produkts entsprechend dem Leistungsbewertungsplan im Formblatt FB-VD Eigenherstellung nach IVDR

--

Bewertung

--

**Checkliste essentieller Vorschriften aus IVDR für die Inbetriebnahme von in-vitro Diagnostika
der Kategorien Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibrator, Kontrollmaterial, Kits,
die ausschließlich innerhalb einer Gesundheitseinrichtung hergestellt, in Betrieb genommen und verwendet
werden (entsprechend auch Verordnung (EU) 2022/122)**

Diese Checkliste dient primär der Überprüfung, ob eindeutig geforderte Dokumente bzw. Elemente zu einem Produkt, das in einer Gesundheitseinrichtung hergestellt bzw. in Betrieb genommen wird, vorliegen. Hierfür werden Elemente aus Anhang I (IVDR) speziell aufgeführt, ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben. Die Checkliste kann als *Teil* der Prüfung auf IVDR-Konformität verwendet werden. Das Dokument kann auch im Hinblick auf ursprüngliche Research Use Only-Produkte, die für diagnostische Zwecke in Betrieb genommen werden, sowie für Reagenzien, die zur Analytik außerhalb des primären *Intended Use* eingesetzt werden, angewandt werden.

Bezeichnung des Artikels: _____

#	Anforderung	Bezug	erfüllt ?	Objektiver Nachweis – falls anwendbar
1	Die Zweckbestimmung des Produktes ist beschrieben.	Art. 5 (2)	<input type="checkbox"/>	
2	Es ist ein Risikomanagementsystem für die Herstellung dokumentiert.	Anhang I, Kapitel 1., 3.	<input type="checkbox"/>	
3	Es liegt ein Risikomanagement-Plan für das Produkt vor.	Anhang I, Kapitel 1., 3. A)	<input type="checkbox"/>	
4	Es ist dokumentiert – <u>falls anwendbar</u> - dass die für das Produkt angegebenen Analysenleistungen erfüllt werden. Insbesondere ggf. analytische Sensitivität, analytische Spezifität, Richtigkeit (Verzerrung), Präzision (Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit), Genauigkeit (als Ergebnis von Richtigkeit und Präzision), Nachweis- und Quantifizierungsgrenzen, Messbereich, Linearität, Cutoff, einschließlich der Bestimmung geeigneter Kriterien für die Probenahme und die Behandlung und Kontrolle der bekannten relevanten endogenen und exogenen Interferenzen und Kreuzreaktionen	Anhang I, Kapitel II, 9.1 a)	<input type="checkbox"/>	
5	Es ist dokumentiert – <u>falls anwendbar</u> -, dass die für das Produkt angegebene klinische Leistung erfüllt wird. Insbesondere ggf. diagnostische Sensitivität, diagnostische Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert, Likelihood-Verhältnis und erwartete Werte bei nicht betroffenen und betroffenen Bevölkerungsgruppen.	Anhang I, Kapitel II, 9.1 b)	<input type="checkbox"/>	

#	Anforderung	Bezug	erfüllt ?	Objektiver Nachweis – falls anwendbar
6	Die metrologische Rückverfolgbarkeit von Kalibratoren und Kontrollmaterialien ist gewährleistet.	Anhang I, Kapitel II, 9.3 b)	<input type="checkbox"/>	
7	Das Produkt weist eine regelkonforme Kennzeichnung auf.	Anhang I, Kapitel III, 20.1 und 2	<input type="checkbox"/>	
8	Ein Sicherheitsdatenblatt liegt vor, ggf. Gefahrenkennzeichnungen .	Anhang I, Kapitel III, 20.1	<input type="checkbox"/>	
9	Das Produkt ist als IVD gekennzeichnet.	Anhang I, Kapitel III, 20.2 e)	<input type="checkbox"/>	
10	Die Los- / Lot- / Chargen-Nummer ist auf dem Produkt angegeben.	Anhang I, Kapitel III, 20.2 f)	<input type="checkbox"/>	
11	Herstellungsdatum und / oder Haltbarkeitsdatum sind auf dem Produkt angegeben.	Anhang I, Kapitel III, 20.2 h) und i)	<input type="checkbox"/>	
12	Inhaltmenge und Lagerungsbedingungen sind auf dem Produkt angegeben.	Anhang I, Kapitel III, 20.2 j) und k)	<input type="checkbox"/>	
13	Bei Kits sind die geforderten Kennzeichnungen auf jedem Bestandteil angegeben.	Anhang I, Kapitel III, 20.2 s)	<input type="checkbox"/>	
14	Es liegt eine Gebrauchsanweisung gemäß Anhang I vor.	Anhang I, Kapitel III, 20.4.1 a)-z)	<input type="checkbox"/>	
15	Es liegt ein Bericht über die Leistungsbewertung vor (in Bezug auf Nr. 4 und 5 der Checkliste). (Nachweis von wissenschaftlicher Validität, Analysenleistung, klinischer Leistung werden bewertet (= klinischer Nachweis, der erforderlich ist, um die Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen zu belegen). Beurteilung der Annehmbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses	Art. 5 (3) und Artikel 56	<input type="checkbox"/>	
16	Es liegt ein Leistungsbewertungsplan zur <i>fortlaufenden</i> Leistungsbewertung des Produktes vor.	Art. 56 (2)	<input type="checkbox"/>	

Das o.g. IVD aus Eigenherstellung des Instituts wird zur Verwendung gem. der VA Umsetzung der Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika zur Verwendung ausschließlich im Institut für Laboratoriumsmedizin freigegeben

Fazit

- Es ist einleuchtend, dass die IVDR großes Gewicht auf Herstellungsfaktoren legt, die wesentlichen Einfluss auf Messergebnisse und damit Behandlung haben.
Spezielle Risiken der Eigenherstellungen werden adressiert.
- Mehrwert der IVDR: ISO 15189 und RiLiBÄK adressieren die Herstellung *nicht*
- IVDR war Anlass, Eigenherstellungsprozesse zu optimieren
- Mit tragbarem Aufwand zu realisieren – Aufbau eines QM-Systems für die Herstellung
- Unterschiedliche Lösungen für unterschiedliche analytische Bereiche

Laboratory-Developed Tests in the New European Union 2017/746 Regulation: Opportunities and Risks

Michael Vogeser¹,^{*} Monika Brüggemann,² Jochen Lennerz,³ Albrecht Stenzinger,⁴ and Ulrich M. Gassner⁵

In vitro diagnostics (IVD) in the European Union (EU) is facing fundamental change with the implementation of a new regulation termed in vitro diagnostic medical device regulation (IVDR) (1). Going into full effect in May 2022, IVDR will affect 447 million people in 27 countries. There is substantial concern that IVDR will result in over-regulation and potentially result in “the end of the laboratory-developed tests as we know it” (2).

In this context, it should be noted that in the USA, the topic of regulation of in-house procedures—and in particular potential regulation of medical practice—has been a subject of controversy for a considerable time and a definitive conclusion is still pending (3–6).

Here, we provide practical interpretations and aim to facilitate a focused debate that will support meaningful local implementation of IVDR. In our view, IVDR will primarily affect commercially manufactured diagnostic products whereas the impact on laboratories performing in-house testing may be more nuanced than previously portrayed. So far in-house testing was exclusively addressed by law of the Member States.

An overview of the definitions given in IVDR is provided in Table 1. It is important to note that the IVDR does not apply to products of general laboratory use [Art. 1 (3 a)]. A guidance document by the European Commission (7) specifies that, for example, a generic mass spectrometer does not constitute an IVD device.

The IVDR lays down rules concerning (i) placing on the market, (ii) making available on the market, or (iii) putting into service in vitro diagnostic medical devices and accessories for such devices (Article 1) (1). The definition of IVD according to IVDR is formulated in rem, in other words concerns exclusively devices applied in the context of laboratory testing, and, in our opinion,

does not extend to laboratory testing operations as a whole or to protocols applied in testing. Since this cannot be recognized in the present legal text, it is reasonable to assume that if regulation of processes and protocols within the context of measurement and analysis procedures had been the intention of the EU legislator, it would have been specified. The IVDR exclusively uses the terminology “in vitro diagnostic medical device ... manufactured and used only within health institutions established in the Union”; the term laboratory-developed test (LDT) or test is not used.

Common testing procedures, for example the microscopic investigation of a Gram-stained smear, or the quantitative determination of nucleated cells in a cerebrospinal fluid sample (probably referred to as an in-house test in many laboratories), or microscopy-guided evaluation of immunohistochemical stains used for tumor typing, are performed as a diagnostic process and should not fall under the IVDR because the procedure is not a device per se (8). Similarly, the determination of drug concentrations in the blood using a generic mass spectrometry system might not be considered an IVD. However, for the standardization of these procedures, laboratories may use in-house-manufactured calibration materials. These will fall under the IVDR pursuant to the definition in Article 2 (IVDR) and must be treated accordingly. Concretely, compliance with Annex I of the IVDR has to be demonstrated.

Except for the general safety and performance requirements (Annex I), in-house procedures are excluded from the IVDR provisions [Article 5 (5)]. However, to manufacture in vitro diagnostics in health institutions an up-to-date quality management system (QMS) is required. Notably, the IVDR does not exclusively specify the type of QMS [although ISO 15189 is mentioned (9)] and explicitly leaves room for the application of national QMS provisions. The approach to separate regulatory oversight of laboratory operations from oversight of in vitro diagnostic devices is thereby similar to the US framework where IVD devices oversight resides with the Food and Drug Administration whereas laboratory testing operations are governed by the Clinical Laboratory Improvement Amendments (i.e., Centers for Medicare and Medicaid Services).

The IVDR contains relevant ambiguities with respect to in-house IVDs.

¹Institute of Laboratory Medicine, University Hospital, LMU Munich, Germany

²Department of Hematology, University Hospital Schleswig Holstein, Kiel, Germany

³Center for Integrated Diagnostics, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁴Institute of Pathology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

⁵Institute of Medical Device Law, Faculty of Law, University of Augsburg, Germany

*Address correspondence to this author at: Institute of Laboratory Medicine, University Hospital, LMU Munich, Marchioninistr. 15, DE-81377 München, Germany. Fax: +49 89 4400 76220; e-mail: michael.vogeser@med.uni-muenchen.de.

Received June 11, 2021; accepted September 21, 2021.

https://doi.org/10.1093/clinchem/haab215

Editorial

Michael Vogeser and Monika Brüggemann

Complex analytical procedures in diagnostic laboratories and the IVDR

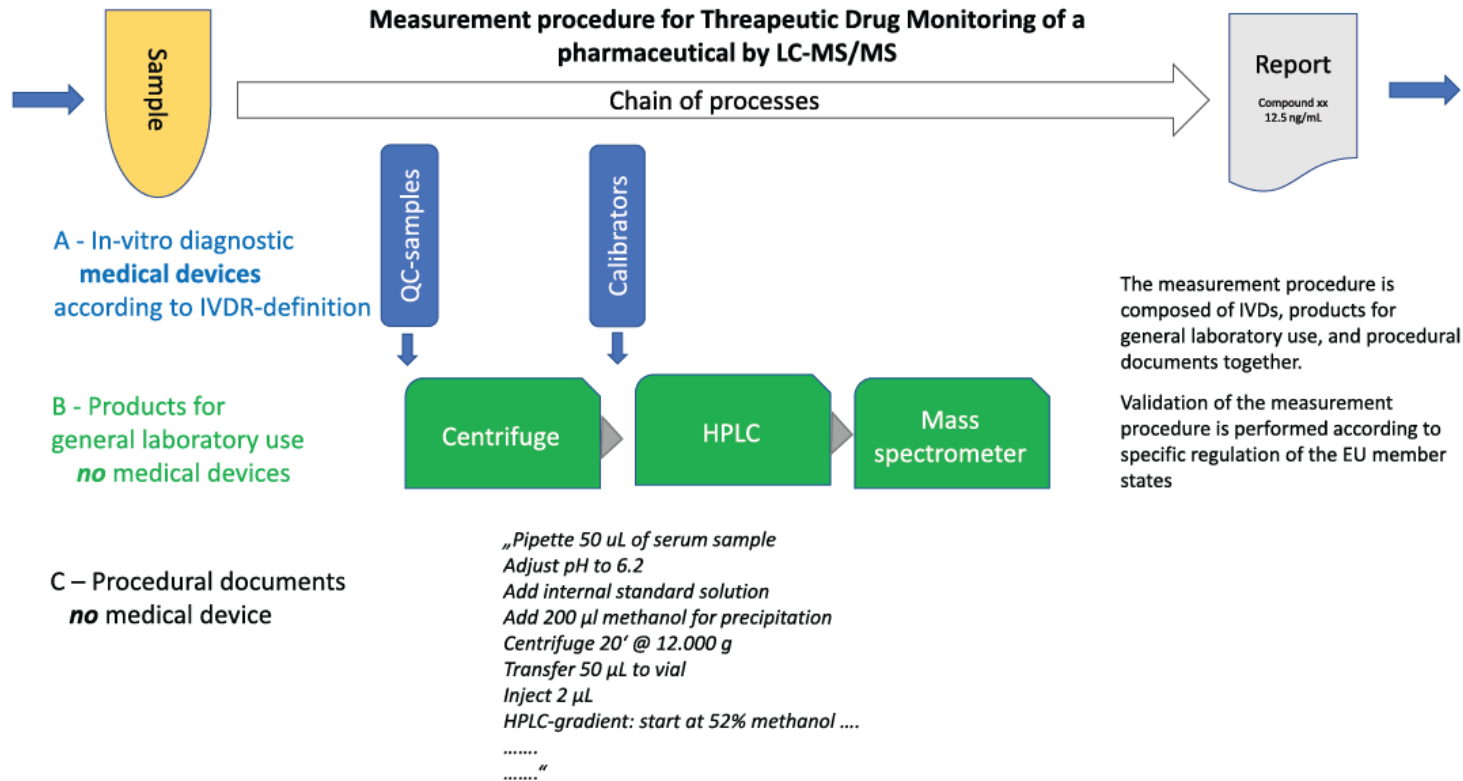


Figure 1: Interpretation of IVDR in complex diagnostic procedures – exemplary schematic.



Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit !