

POSITIONSPAPIER

zur Umsetzung der Verordnung (EU) 2017/746 über in-vitro-Diagnostika (IVDR)

Kapitel II Artikel 5 (5) – Bedingungen für in-vitro Diagnostika aus Eigenherstellung

(in house tests / lab developed tests)

Allgemeine Vorbemerkungen:

Mit der Verordnung (EU)2017/746 werden Regeln für das Inverkehrbringen, die Bereitstellung auf dem Markt und die Inbetriebnahme von für den menschlichen Gebrauch bestimmten In-vitro-Diagnostika (IVD) und deren Zubehör in der Europäischen Union festgelegt. Diese Verordnung verfolgt das Ziel, einen reibungslos funktionierenden Binnenmarkt für IVD zu gewährleisten und dabei ein hohes Maß an Qualität von IVD im Sinne der Patientensicherheit durch standardisierte Maßnahmen zu sichern. Die Verordnung tritt am 26.05.2022 in Kraft.

Mit Kapitel II, Artikel 5 (5) werden in der neuen IVDR erstmals auch europaweit gültige Anforderungen an die Herstellung und die Verwendung von IVD aus Eigenherstellung, für so genannte *in house tests* oder auch *lab developed tests* festgeschrieben. Von diesen Vorgaben sind die Mitgliedslabore des ALM e.V. unmittelbar betroffen, die in house-Tests zur medizinischen Labordiagnostik einsetzen. Unserer Kenntnis nach ist das in fast allen Mitgliederlaboratorien der Fall, wenn auch je nach Laborgröße und -spektrum in unterschiedlichem Ausmaß. Der ALM e.V. setzt sich dafür ein, dass *in house tests* weiterhin in hoher Qualität für die Patientenversorgung zur Verfügung stehen. Mit diesem Positionspapier möchten wir deshalb auf Probleme aufmerksam machen, die mit den Regelungen des Artikel 5 (5) auf die Labore zukommen, und gleichzeitig Vorschläge unterbreiten, diese Probleme unter Berücksichtigung der den Laboren zur Verfügung stehenden Ressourcen ohne zusätzliche Bürokratisierung zu lösen.

Eine ausführliche Stellungnahme der Ad-hoc-Kommission In-vitro-Diagnostika der AWMF zum gleichen Thema wurde vor kurzem veröffentlicht. Die Schlussfolgerungen dieser Stellungnahme werden vom ALM e.V. ausdrücklich unterstützt.

Bedeutung der in house-Tests für die laboratoriumsmedizinische Diagnostik in Deutschland

In house-Tests finden in erster Linie Verwendung, um die Bedürfnisse besonderer, oftmals sehr kleiner Patientengruppen zu befriedigen. Es existieren zahlreiche seltene und sehr seltene Erkrankungen, deren Diagnostik ausschließlich mit *in house* Testverfahren möglich ist. Im Labor sind in house-Teste vor allem in den Bereichen Humangenetik, Toxikologie und Umweltanalytik, Autoimmundiagnostik und molekulare Erregerdiagnostik etabliert. Bezogen auf die Gesamtmenge der durchgeführten Tests ist die Zahl der mit solchen Tests ermittelten Laborergebnisse zwar gering, die Zahl, der in den Laboren genutzten in house-Verfahren bezogen auf die Gesamtzahl der Untersuchungsverfahren aber erheblich größer.

Die unmittelbare Verfügbarkeit von *in house tests* erlangt beim Auftreten neuer Infektionserreger mit potenziell pandemischem Potential eine zusätzliche besondere Bedeutung. Wir verweisen mit Nachdruck darauf, dass der Nachweis von SARS-CoV-2 bereits zwei Wochen nach Bekanntwerden der damals neuen Erkrankung COVID19 (Anfang Februar 2020) in einigen unserer Mitgliedslaboratorien möglich war. Die eigenen PCR-Verfahren wurden auf der Basis, der von Prof. Drosten publizierten Primersequenzen

etabliert. Die molekulare Surveillance des sich schnell verändernden Virus stützt sich bis heute ausschließlich auf nicht CE-zertifizierte in house-Testverfahren.

Die Herstellung und Konfektionierung von *in house tests* in den fachärztlich-medizinischen Laboratorien unterscheidet sich grundlegend von der Herstellung in Unternehmen der industriellen Diagnostikbranche. Von einem industriellen Maßstab kann unserer Kenntnis nach in keinem Fall in den medizinischen Laboren die Rede sein. In der Regel erwerben Labore verschiedene Komponenten (Reagenzien, Plastikmaterial, Geräte) und kombinieren Sie zu einem Testverfahren oder Prozess auf der Basis einer Arbeitsanweisung. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe eigenentwickelter oder adaptierter Software. Unter „in house-Test“ fällt auch die Verwendung eines ausschließlich für Forschungszwecke vertriebenen Tests (*Research use only*, RUO) für die Patientendiagnostik oder der Einsatz eines CE-Testverfahrens außerhalb der vom Hersteller definierten Zweckbestimmung.

Medizinische Laboratoriumsdiagnostik unterliegt in Deutschland dem Arztvorbehalt. Damit wird sichergestellt, dass alle Tests – erst recht Tests aus Eigenherstellung – ärztlich validiert und verantwortet werden. Andererseits wird damit auch dem Laborarzt eine Diagnose- und Behandlungsfreiheit eingeräumt, von der er nach bestem Wissen und Gewissen Gebrauch machen kann und muss. Die Einhaltung der durch die RiliBÄK gesetzten hohen Qualitätsstandards ist dabei verpflichtend. Viele Labore sind darüber hinaus zusätzlich und freiwillig nach der Norm EN ISO 15189 oder nach anderen Standards akkreditiert bzw. zertifiziert.

Vorschläge für einzelne in Artikel 5 (5) der IVDR getroffene Regelungen:

Artikel 5 (5): für IVD aus Eigenherstellung gelten die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I

Dokumentationspflichten, die sich aus Artikel 5 (5), Buchstaben e) bis i) ergeben

In Anhang I wird ein umfassender Regelungskatalog vorgegeben, dessen Formulierungen in erster Linie auf industrielle Produktionsprozesse zugeschnitten sind und die in dieser Form in den medizinischen Laboren so nicht anzutreffen sind. Viele der Anforderungen finden sich bereits in der RiliBÄK oder in der EN ISO 15189 und / oder sind selbstverständlicher Bestandteil des Arbeits-, Umwelt- und Infektionsschutzes in den Laboren. Die wesentlichen für die Patientensicherheit relevanten Anforderungen finden sich in Anhang I, Kapitel II „Anforderungen an Leistung, Auslegung und Herstellung“, Absatz 9. „Leistungsmerkmale“.

Weiterhin ergeben sich aus Artikel 5 (5), Buchstaben e) bis i) umfassende Dokumentationspflichten, für deren Erfüllung im Labor keine zusätzlichen Ressourcen vorhanden sind und aus denen unserer Meinung nach kein zusätzlicher Patientennutzen entsteht.

Der ALM e.V. setzt sich dafür ein, den aus Anhang I und Artikel 5 (5), Buchstaben e) bis i) resultierenden Dokumentationsaufwand für im Labor genutzte in house-Teste auf tatsächlich relevante und kritische Punkte zu begrenzen. Die bisher auf Grundlage der RiliBÄK bzw. der EN ISO 15189 erstellten und genutzten Verfahrensanweisungen und Dokumentationen sollten für die Gewährleistung einer hohen Patientensicherheit ausreichend sein. Der ALM schlägt vor, einen praktischen Leitfaden für die Labore zu entwickeln und erklärt seine Bereitschaft, an der Erstellung eines solchen Leitfadens mitzuwirken.

Artikel 5 (5) a) Die Produkte werden nicht an eine andere rechtlich eigenständige Einrichtung abgegeben

Der ALM befürwortet die im *Guidance*-Dokument der EU-Kommission zum Ausdruck gebrachte breite Auslegung des Begriffes „Gesundheitseinrichtung“. Der Begriff „Gesundheitseinrichtung“ oder „rechtliche eigenständige Einrichtung“ sollte ausdrücklich auch rechtlich verbundene Laborgesellschaften einschließen und nicht ausschließlich auf einen einzelnen Laborstandort als juristische Person abzielen. Damit soll sichergestellt werden, dass medizinische Laboratorien innerhalb einer verbundenen Organisations- und Rechtsform als Einheit gesehen werden und ihre Produkte untereinander austauschen dürfen.

Artikel 5 (5) 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

Der ALM erachtet es als ausreichend, wenn die *in house tests* im Rahmen der RiliBÄK und ggf. zusätzlich der EN ISO 15189 hergestellt, validiert und verwendet werden.

Artikel 5 (5) 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

Im Umkehrschluss resultiert aus dieser Forderung der formale Zwang, die Nutzung eines *in house tests* einzustellen, wenn ein kommerziell hergestelltes Produkt mit mindestens gleichen Leistungsdaten verfügbar ist.

Wir halten diese Forderung unter praktischen Gesichtspunkten für nicht umsetzbar. Bereits die verwendeten Begriffe sind unscharf definiert und unter den spezifischen Bedingungen eines Laborstandortes weit auslegbar (ausführlicher Kommentar in der Stellungnahme der Ad-hoc-Kommission der AWMF). Ferner stellt der Zwang, ein bestimmtes Verfahren anzuwenden, einen Eingriff in die ärztliche Diagnose- und Behandlungsfreiheit dar. Artikel 5 (5) d) sollte gestrichen werden.

Darüber hinaus sind zahlreiche *in house tests* seit Jahren sicher in der Routineversorgung etabliert und auch über die Longitudinalbetrachtung von Einzelergebnissen medizinisch sehr wertvoll in der Patientenversorgung. Insbesondere auch bei seltenen Erkrankungen wäre eine Testumstellung fachlich nicht sinnvoll und wäre auch aufgrund z.B. geringer Probenzahlen nur über lange Zeiträume überhaupt im Sinne einer adäquaten Validation möglich. Auch für häufigere Erkrankungen gibt es zahlreiche Beispiele, dass *in house* entwickelte und validierte Tests einen Innovationstreiber aus den medizinischen Routinelaboren in der Patientenversorgung darstellen. Diese Impulse aus der Routineversorgung auch in die IVD-Industrie und damit in die industrielle Herstellung solcher Tests darf nicht verloren gehen.

Eine solche Restriktion führt unweigerlich zu einem Verlust an der Expertise *in house tests* durch die medizinischen Laboren zu etablieren. Hiermit würde auch die Reaktionsgeschwindigkeit auf neue bedrohliche Entwicklungen, wie zum Beispiel die COVID-19 Pandemie vorhersehbar vermindert oder gänzlich entfallen.

Software

Software gilt als IVD, wenn sie für einen oder mehrere der in der Definition von In-vitro-Diagnostika (Artikel 2(2)) genannten medizinischen Zwecke bestimmt ist. Das bedeutet, dass jede Software, die zur Auswertung und Interpretation von Patientenergebnissen im Labor verwendet wird, ein IVD darstellen kann. Im Labor selbst entwickelte oder adaptierte Software kann dementsprechend ein IVD aus Eigenherstellung sein und könnte damit auch unter Artikel 5 (5) fallen. Nach übereinstimmender Auffassung gilt zwar das Laborinformationssystem (LIS) im Kern nicht als IVD, kann darüber hinaus Module enthalten, die als IVD zu betrachten sein könnten.

Wir teilen als fachärztlicher Verband die Meinung der Medical Device Coordination Group (MDCG) in der „Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation EU 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR“ (s. S. 21 ff.) für im Labor im Einsatz befindliche Laborinformationssysteme (LIS) inkl. Ordersysteme und Befundrückübermittlung sowie für Work Area Managers (WAM) für die labororganisatorische Steuerung, sind selbst per se keine medizinischen Geräte. Damit ist keine Betrachtung im Sinne der IVDR für Software notwendig.

In den Laboren wird neben LIS und WAM auch *in house* Software an sehr vielen Stellen genutzt: angefangen von einfachen Excel-Sheets zur Kalkulation von Scores über mathematische Algorithmen zur Auswertung von Messdaten und Expertensysteme zur Integration von Messergebnissen bis hin zu hochkomplexen Bioinformatiktools und Datenbanken. Da die Nutzung meist auf die speziellen Bedürfnisse des Labors zugeschnitten ist, ist solche *in house* Software alternativlos und wird auch alternativlos bleiben. Es ist selbstverständlich, dass die Software für ihren Einsatz in einem Qualitätsmanagement nachvollziehbar validiert und, sofern für das Produkt zutreffend, regelmäßig dem Stand der medizinischen Wissenschaft angepasst werden muss. Eine umfangreiche Dokumentation, wie sie entsprechend der Forderungen von Artikel 5 (5) und auf Basis der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I durch die Labore erstellt werden müsste, ist aber schlicht nicht leistbar.

Eine Laborinformationssoftware stellt aus unserer fachärztlichen Sicht eine Patientenakte dar und eben nicht – wie oben auch bereits dargestellt – eine Software im Sinne der IVDR. Selbst wenn Rechenformeln in der Software selbst oder in Workarounds in Excel zum Einsatz kommen, um z.B. aus zwei Parametern einen Quotienten zu erstellen, unterliegt der medizinische Befund am Ende des Prozesses noch einer technischen bzw. ärztlichen Validation zur Freigabe. Auf diese Weise wird ausreichend die Patientensicherheit gewährleistet.

Wir schlagen deshalb vor, dass

1. Software, die nur mathematische Berechnungen oder einfache logische Operationen ausführt (z.B. Scores aus mehreren Parametern; logische Integration und Befundung zusammengehörender Testergebnisse) und deren Ergebnisse in einen ärztlich validierten Befund einfließen, generell von Regelungen der IVDR ausgenommen wird und
2. Regeln für Software, die im Sinne eines Expertensystems und den Arzt bei der Befundinterpretation unterstützt, auf ein sinnvolles und realisierbares Maß beschränkt werden. Der ALM e.V. ist bereit, an der Erstellung solcher Regeln mitzuwirken.