

Regulatorische Neuerungen für In-vitro-Diagnostika

DI Dr. Gerhard Wrodnigg, TÜV Österreich

Euro-Zulassungsstelle für Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika

Im Verlauf des letzten Jahres haben sich eine Reihe von regulatorischen Änderungen im Bezug auf In-vitro-Diagnostika ergeben. Zunächst ist die 5-jährige Übergangsfrist für die Umsetzung der IVD-Richtlinie 98/79/EG mit 7.12.2003 abgelaufen. Diese Richtlinie ist in Österreich durch das Medizinproduktegesetz (MPG BGBl.-Nr. 657:1996) in der aktuell gültigen Fassung umgesetzt.

Produkte, welche sich vor dem 07.12.2003 bereits in der Handelskette befunden haben (also bereits erstmalig in Verkehr gebracht worden sind), dürfen unter bestimmten Voraussetzungen noch bis zum 06.12.2005 weiterverkauft werden.

Durch die EU-Richtlinie und das MPG werden die Entwicklung, Herstellung, das Inverkehrbringen, sowie die Anwendung von In-vitro-Diagnostika geregelt.

Für die Anwendung von Qualitätsmanagementsystemen bei der Herstellung von In-vitro-Diagnostika wurden die Normen der EN 46001-Reihe durch die EN ISO 13485/8:2000 abgelöst. Die EN ISO 13485:2003 ist allerdings die zukünftig geltende Norm für QM-Systeme in der Herstellung von In-vitro-Diagnostika und ist auch mit den EU-Richtlinien harmonisiert.

Zusätzlich sind Hersteller von In-vitro-Diagnostika seit April 2004 zur Etablierung eines Risikomanagementsystems nach EN ISO 14971 verpflichtet.

Definition - Was sind In-vitro-Diagnostika?

Ein "In-vitro-Diagnostikum" im Sinne der Richtlinie ist jedes Medizinprodukt, das als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibriermaterial, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät oder System (einzeln oder in Verbindung miteinander) nach der vom Hersteller festgelegten Zweckbestimmung zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschließlich Blut- und Gewebespenden, verwendet wird und ausschließlich oder hauptsächlich dazu dient, Informationen zu liefern:

- über physiologische oder pathologische Zustände oder
- über angeborene Anomalien oder
- zur Prüfung auf Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei den potentiellen Empfängern oder
- zur Überwachung therapeutischer Maßnahmen

Probenbehältnisse gelten als In-vitro-Diagnostika. Probenbehältnisse sind luftleere wie auch sonstige Medizinprodukte, die von ihrem Hersteller speziell dafür gefertigt werden, aus dem menschlichen Körper stammende Proben unmittelbar nach ihrer Entnahme aufzunehmen und im Hinblick auf eine In-vitro-Diagnose aufzubewahren.

Erzeugnisse für den allgemeinen Laborbedarf gelten nicht als In-vitro-Diagnostika, es sei denn, sie sind aufgrund ihrer Merkmale nach ihrer vom Hersteller festgelegten Zweckbestimmung speziell für In-vitro-Untersuchungen zu verwenden.

Einteilung von In-vitro-Diagnostika

In-vitro-Diagnostika werden gemäß der EU-Richtlinie prinzipiell in drei Hauptgruppen eingeteilt:

- Produkte, die im Anhang II der Richtlinie genannt sind,
- Produkte zur Eigenanwendung
- alle sonstigen In-vitro-Diagnostika

Die Produkte des Anhangs II werden wiederum in zwei Untergruppen aufgeteilt, und zwar wird zwischen Produkte der Liste A (Hochrisiko IVDs) bzw. Liste B (Risiko IVDs) unterschieden. Hierbei wird das hohe Risikopotential dieser In-vitro-Diagnostika bei der Anwendung zur Diagnose berücksichtigt.

Liste A des Anhang II enthält Reagenzien und Reagenzprodukte (einschließlich Kalibrier- und Kontrollmaterialien) zur Bestimmung der

- Blutgruppen A, B, Null
- Blutgruppen Rhesus (C, c, D, E, e)
- Blutgruppen Kell-System

sowie Reagenzien und Reagenzprodukte (einschließlich Kalibrier- und Kontrollmaterialien) zum Nachweis, zur Bestätigung und zur quantitativen Bestimmung von Markern von

- HIV-Infektionen (HIV 1 und 2)
- HTLV I und II
- Hepatitis B, C und D

in Proben menschlichen Ursprungs.

Die Liste B des Anhangs II der Richtlinie enthält Reagenzien und Reagenzprodukte (einschließlich der entsprechenden Kalibrier- und Kontrollmaterialien)

- zur Bestimmung der Blutgruppen Duffy-System und Kidd-System
- zur Bestimmung irregulärer Anti-Erythrozyten-Antikörper,
- zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung der angeborenen Infektionen von Röteln oder Toxoplasmose
- zum Nachweis der Erbkrankheit Phenylketonurie

- zum Nachweis der Infektionen beim Menschen von Zytomegalovirus und Chlamydien
- zur Bestimmung der HLA-Gewebetypen DR, A und B
- zum Nachweis des Tumormarkers PSA
- zur spezifischen Schätzung des Risikos von Trisomie 21 (einschließlich Software)

sowie Produkte zur Eigenanwendung (einschließlich der entsprechenden Kalibrier- und Kontrollmaterialien)

- zur Blutzuckerbestimmung.

Die meisten Geräte zur In-vitro-Diagnose fallen somit in die Gruppe der sonstigen In-vitro-Diagnostika. Lediglich bestimmte Reagenzien und Reagenzprodukte (einschließlich der entsprechenden Kalibrier- und Kontrollmaterialien) werden im Anhang II der Richtlinie erfasst.

Produkte der Liste A, Liste B und Produkte zu Eigenanwendung müssen vor dem Inverkehrbringen am europäischen Markt durch eine so genannte "Benannte Stelle (Notified Body)" im Rahmen eines Konformitätsbewertungsverfahrens zertifiziert werden.

Eine Ausnahme bilden schließlich Produkte für Leistungsbewertungszwecke, die für Leistungsbewertungsprüfungen außerhalb der Betriebsstätte des Herstellers bestimmt sind.

Für Produkte zur Leistungsbewertung und alle übrigen In-vitro-Diagnostika kann der Hersteller die Konformität mit der IVD-Richtlinie in Eigenverantwortung erklären.

Kennzeichnung von In-vitro-Diagnostika

Als Kennzeichnung der Zertifizierung wird vom Hersteller auf dem Produkt das CE-Zeichen in Verbindung mit der Nummer der Benannten Stelle angebracht. So sind zum Beispiel In-vitro-Diagnostika, welche durch den TÜV Österreich zertifiziert worden sind, mit

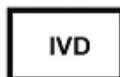


gekennzeichnet.

Produkte, welche ohne die Einbindung einer benannten Stelle in Verkehr gebracht werden dürfen, werden vom Hersteller lediglich mit dem CE-Zeichen ohne die Nummer einer Benannten Stelle gekennzeichnet.

Zusätzlich muss der Hersteller am Produkt deutlich anbringen:

- Kennzeichnung von In-vitro-Diagnostika:



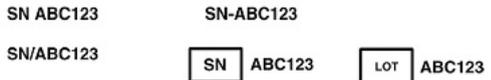
- Identifikation des Herstellers:



- Allfällige Angaben zur Haltbarkeit:



- Eine Chargen- oder Seriennummer zur Identifizierung:



- Bei sterilen Produkten einen entsprechenden Hinweis:



- Wenn vom Produkt eine potentielle Infektionsgefahr ausgeht, ein Hinweis auf die Biogefährdung:



- In-vitro-Diagnostika zur Leistungsbewertung werden mit folgendem Symbol gekennzeichnet:



Sämtliche Symbole zur Kennzeichnung von In-vitro-Diagnostika sind in der Norm EN 980:2003 angeführt.

Gebrauchsanweisung und weitere Informationen

Hersteller von In-vitro-Diagnostika sind verpflichtet, jedem Produkt Informationen beizugeben, die unter Berücksichtigung des Ausbildungs- und Kenntnisstandes des vorgesehenen Anwenderkreises die ordnungsgemäße und sichere Anwendung des Produkts und die Ermittlung des Herstellers ermöglichen. Diese Informationen umfassen die Angaben in der Kennzeichnung und in der Gebrauchsanweisung.

Sofern die Zweckbestimmung eines Produkts für den Anwender nicht offensichtlich ist, muss der Hersteller diese in der Gebrauchsanweisung und gegebenenfalls auf der Kennzeichnung deutlich angeben.

Die für die ordnungsgemäße und sichere Anwendung erforderlichen Informationen müssen, soweit dies praktikabel und angemessen ist, auf dem Produkt selbst und/oder gegebenenfalls auf der Handelspackung angegeben sein.

Falls die vollständige Kennzeichnung jeder Einheit nicht möglich ist, müssen die Angaben auf der Verpackung und/oder in der für ein oder mehrere Produkte mitgelieferten Gebrauchsanweisung erscheinen.

Eine Gebrauchsanweisung muss jedem Produkt beigelegt oder in der Verpackung für ein oder mehrere Produkte enthalten sein. In hinlänglich begründeten Fällen ist eine Gebrauchsanweisung ausnahmsweise entbehrlich, wenn die ordnungsgemäße und sichere Anwendung des Produkts ohne Gebrauchsanweisung gewährleistet ist.

Wesentliche Bestandteile der Gebrauchsanweisung sind unter anderem Angaben zu dem für das Produkt anzuwendenden Messverfahren, darunter, soweit zutreffend, Informationen

- zum Prinzip des Verfahrens
- zu den speziellen Leistungsmerkmalen der Analyse (z. B. Empfindlichkeit, Spezifität, Genauigkeit, Wiederholbarkeit, Reproduzierbarkeit, Nachweisgrenzen und Messbereich, einschließlich der Angaben, die zur Kontrolle der bekannten relevanten Interferenzen erforderlich sind), den Begrenzungen des Verfahrens und zur Anwendung verfügbarer Referenzmessverfahren und -materialien durch den Anwender
- nähere Angaben zu weiteren, vor Anwendung des Produkts erforderlichen Verfahren oder Schritten (z. B. Rekonstitution, Inkubation, Verdünnung, Instrumentenprüfung...)
- gegebenenfalls der Hinweis, dass eine besondere Ausbildung erforderlich ist
- über den mathematischen Ansatz, auf dem die Berechnung der Analyseergebnisse beruht
- zu Maßnahmen, die im Fall von Änderungen in der Analysenleistung des Produkts zu treffen sind

Weiters geeignete Angaben für den Anwender

- zur internen Qualitätskontrolle, einschließlich spezieller Validierungsverfahren
- Angaben zur Rückverfolgbarkeit der Kalibrierung des Produkts
- sowie die Referenzbereiche für die Bestimmung der Messgrößen, einschließlich einer Angabe der geeigneten Referenzpopulationen

In-House Produktion

Als In-House Produktion gilt die Herstellung und Anwendung von In-vitro-Diagnostika zur Erstellung einer Diagnose im Rahmen der beruflichen Tätigkeit, innerhalb der selben Betriebsstätte, sofern keine Übertragung auf eine andere natürliche oder juristische Person erfolgt.

Für die In-House Produktion von In-vitro-Diagnostika der Liste A und Liste B gelten uneingeschränkt die Konformitätsbewertungsverfahren der Richtlinie unter Einbindung einer Benannten Stelle. Lediglich die CE-Kennzeichnung der Produkte kann entfallen.

Für sonstige In-vitro-Diagnostika (außerhalb der Liste A und Liste B) erfolgt die Konformitätsbewertung in Eigenverantwortung der Betriebsstätte.

Meldung von Zwischenfällen und Beinahe-Zwischenfällen

Neben Herstellern oder Benannten Stellen sind auch Anwender, also Ärzte, Apotheker, Angehörige des Krankenpflegefachdienstes und der medizinisch-technischen Dienste und technische Sicherheitsbeauftragte von Krankenanstalten verpflichtet, Informationen über Vorkommnisse mit In-vitro-Diagnostika an das Gesundheitsministerium zu melden.

Solche Vorkommnisse sind beispielsweise:

- Fehlfunktionen oder Änderungen der Merkmale oder der Leistung eines In-vitro-Diagnostikums, sowie Mängel in Bezug auf die Kennzeichnung oder die Gebrauchsanweisung, die geeignet sind, zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes eines Patienten oder eines Anwenders zu führen.
- Bisher unbekannte schwerwiegende Beeinflussungen
- Schwerwiegende Qualitätsmängel

Diese Meldungen haben bei Krankenanstalten in der Regel durch den ärztlichen Leiter zu erfolgen (außer bei Gefahr in Verzug).

Zu diesem Zweck wird eine europäische Datenbank etabliert, in der sämtliche in Europa auf dem Markt befindlichen In-vitro-Diagnostika registriert werden sollen.

Schlussbemerkungen

Grundsätzlich sollten inzwischen hauptsächlich Produkte in Umlauf sein, welche bereits in Übereinstimmung mit der EU-Richtlinie entsprechend gekennzeichnet sind.

Die Regelungen im Zusammenhang mit In-vitro-Diagnostika betreffen also nicht nur Hersteller und so genannte Inverkehrbringer, sondern auch die Anwender, insbesondere wenn es sich um Produkte einer hohen Risikoklasse handelt.

Der TÜV Österreich ist für Zertifizierungen von sämtlichen In-vitro-Diagnostika gemäß der EU-Richtlinie berechtigt. Für allfällige Anfragen im Zusammenhang mit In-vitro-Diagnostika steht der Autor gerne zur Verfügung.

Dipl.-Ing. Dr. Gerhard Wrodnigg
TÜV Österreich
Eurozulassungsstelle für Medizinprodukte
Deutschstrasse 10
1230 Wien
Tel.: 01/610 91-6523
Fax: 01/610 91-6505
Mail: gerhard.wrodnigg@tuev.at