

## Rechtsgrundlagen und Praxis bei der Prüfung von kritischen In-vitro-Diagnostika

Der Begriff „In-vitro-Diagnostika“ (IVD) umfasst Tests zur Bestimmung von Markern, die für Diagnose oder Therapie von Erkrankungen verwendet werden. Hierbei wird Material eines Probanden, z. B. das Serum eines Patienten, „in vitro“, d. h. „im Glas“ (außerhalb des Körpers), auf Parameter untersucht, deren Bestimmung eine Diagnose ermöglicht oder erleichtert oder Rückschlüsse auf den Verlauf einer Behandlung zulässt.

Häufig werden für die Herstellung und Funktion von IVD Materialien biologischen Ursprungs, z. B. Antikörper, Enzyme oder rekombinant hergestellte Proteine, eingesetzt. Die Gewinnung und Herstellung von biologischen Materialien unterliegt Schwankungen, die oft nicht vorherzusehen und nicht leicht steuerbar sind. Häufig werden in einem IVD-Testsystem auch verschiedene biologische Komponenten miteinander kombiniert. Dies kann dann zu Schwankungen zwischen einzelnen Messungen führen, die wesentlich größer sein können als bei chemischen oder physikalischen Messsystemen, deren Herstellung leichter zu standardisieren ist. Für die einheitliche Herstellung von IVD ist daher oft ein höherer Aufwand notwendig, da die Konstanz der Messungen auch über verschiedene Produktionschargen hinweg gewährleistet sein muss. Für auf biologischem Wege hergestellte Arzneimittel, z. B. Impfstoffe oder Blutprodukte, hat sich neben der Qualitätskontrolle des Herstellers eine Hersteller-unabhängige Überprüfung der Produktionschargen durch Dritte bewährt (Chargentestung). Verschiedene Hersteller-unabhängige Laborüberprüfungen wurden für manche IVD eingeführt. Hierbei lassen sich Überprüfungen

während des Zulassungsverfahrens (Zulassungsprüfung), die Überprüfung neu hergestellter Chargen (Chargentestung) und die vergleichende Überprüfung aller auf dem Markt befindlichen Produkte (Reevaluierung) unterscheiden.

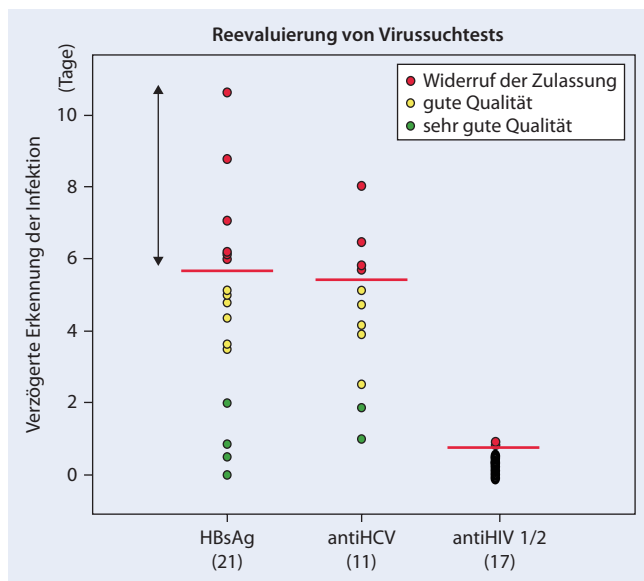
### Zulassungsprüfung, Chargenprüfung und Reevaluierung in Deutschland vor 2000 und ihre Rechtsgrundlage

#### Klassifizierung von IVD

In-vitro-Diagnostika können im Hinblick auf ihr Risikopotenzial in verschiedene Gruppen unterteilt werden. Bei dieser Klassifizierung werden die möglichen Konsequenzen berücksichtigt, die ein falsches Testergebnis (falsch positiv oder falsch negativ) für die betroffene Person (z. B. Patient) oder aber auch für Dritte (z. B. Transfusionsempfänger) haben kann. Dieses so definierte mögliche Risiko war Basis für eine differenzierte Regulierung der verschiedenen IVD in Deutschland seit den 1970er-Jahren bis 2000. So wurden unter dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG; unter den Begriff „Arzneimittel“ fielen seinerzeit auch Diagnostika) Testsysteme für die Diagnose schwerer Infektionserkrankungen umfassender kontrolliert als Tests, bei denen ein falsches Resultat weniger gravierende Konsequenzen hatte. Zunächst waren von der Zulassungspflicht Testsysteme betroffen, die Antikörper oder Antigene enthielten oder nachwiesen („Testsera, Testantigene“), Ende der 1990er-Jahre wurde die Rechtsgrundlage auf Verfahren zum Nachweis von Nukleinsäuren erwei-

tert. Beispiele für IVD mit hohem Risikopotenzial sind Tests für die Bestimmung von Erregern schwerer Infektionserkrankungen, z. B. das Aids verursachende humane Immundefizienzvirus (HIV) oder die Hepatitisviren B und C (HBV, HCV). Diese Tests werden zur Diagnose bei Patienten verwendet und auch an offensichtlich gesunden Blut- und Gewebespendern durchgeführt, um so eine mögliche Übertragung der Infektion auf die Empfänger von Bluttransfusionen und Geweben zu verhindern. Auch bei in der Schwangerschaft übertragbaren Infektionserregern, z. B. den Rötelerregern von der Mutter auf das ungeborene Kind, hängt von einer korrekten Diagnose nicht nur die Gesundheit der Mutter, sondern auch die Unversehrtheit des noch ungeborenen Kindes ab.

Die AMG-Regelungen für die mit höheren Risiken behafteten IVD beinhalteten die Bewertung der Zulassungsunterlagen des Herstellers, in denen der Test und seine Eigenschaften dokumentiert waren. Darüber hinaus führte das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im Labor eine praktische Überprüfung der wesentlichen Testeigenschaften (Sensitivität, Spezifität) vor der Zulassung durch (Zulassungsprüfung). Erst wenn diese Prüfungen die Angaben des Herstellers bestätigten und einem definierten Mindeststandard entsprachen, wurde die Zulassung ausgesprochen. Auch die unabhängige praktische Überprüfung aller neu produzierten Chargen des Tests (Chargentestung), bevor diese in Deutschland vertrieben wurden, war im AMG festgeschrieben. Nicht zuletzt war das Paul-Ehrlich-Institut in der Lage, in bestimmten Abständen eine direkte vergleichende Untersuchung aller



**Abb. 1** ▲ Grafische Zusammenfassung einer am PEI durchgeführten Reevaluierung von Virussuchtests. Jeder Punkt entspricht einem Test. Dargestellt ist die relative Verzögerung der Tests bei der Erkennung einer frischen HBV-, HCV- oder HIV-Infektion (in Tagen). Hierfür wurden zeitliche Verläufe von frisch Infizierten (aus Serokonversionspanels) als Proben eingesetzt. Die Anzahl der hierbei überprüften Tests für das Oberflächenantigen des Hepatitis-B-Virus (*HBsAg*), für Antikörper gegen das Hepatitis-C-Virus (*antiHCV*) oder für Antikörper gegen die Aids-Viren HIV-1 und HIV-2 (*antiHIV1/2*) ist jeweils in der Klammer angegeben. Den rot markierten Tests wurde aufgrund des Abschneidens in dieser Reevaluierung die Zulassung in Deutschland widerrufen

in Deutschland zugelassenen Tests (Reevaluierung) durchzuführen.

## Zulassungsprüfung

In der Zulassungsprüfung wurden die wichtigsten Eigenschaften der Tests, wie z. B. die Erkennung einer HIV-Infektion bereits im frühen Infektionsstadium oder die korrekte Quantifizierung der Viruslast durch das Hepatitis-C-Virus während der antiviralen Therapie, untersucht, um so die Angaben der Hersteller zu überprüfen und bestätigen zu können. Natürlich konnte die Zulassungsprüfung nicht die durch den Hersteller durchgeführte und dokumentierte umfangreiche diagnostische Erprobung des Tests ersetzen; sie konnte jedoch durch gezielte Auswahl aussagefähiger Prüfproben die Aussagen des Herstellers, z. B. zur Testempfindlichkeit (Sensitivität), unabhängig überprüfen. Bei der Zulassungsprüfung wurden insbesondere Proben aus der frühen Infektionsphase (sog. Serokonversionspanels) oder Referenzmaterialien (z. B. Internationale Standards der Weltgesundheitsorganisation; WHO-Standards) eingesetzt. Im Rahmen des Zulassungsver-

fahrens wurde natürlich darauf geachtet, dass neue Tests mindestens den Qualitätsstandard bereits zugelassener Produkte erfüllen.

## Chargenprüfung

Bei der Chargenprüfung hingegen lag der Schwerpunkt darauf sicherzustellen, dass die einzelnen Produktionschargen eines bereits zugelassenen Tests in ihren wichtigen Eigenschaften (z. B. Empfindlichkeit) nicht zu starke Schwankungen aufweisen. Hierbei wurden die für den deutschen Markt vorgesehenen Chargen eines Tests kontinuierlich mit denselben Prüfproben getestet; auch kann mit diesem Verfahren ein möglicher Trend, der sich über mehrere Chargen hinweg einschleicht, erkannt werden. Durch diese beiden Verfahren der Produktprüfung (Zulassungsprüfung und Chargenprüfung) hatte das PEI einen guten Überblick über die Qualität der in Deutschland vertriebenen IVD, die mit einem höheren Risiko (s. oben) behaftet waren. In anderen europäischen Ländern (Frankreich, Italien, Österreich) wurde der nationale Marktzugang von IVD mit teilweise analogen Regelungen

begleitet, es wurden allerdings nicht immer dieselben Schwerpunkte gesetzt und auch nicht immer die gleichen Schlussfolgerungen gezogen.

## Reevaluierung

Da sich auch bei den IVD der Stand der Technik kontinuierlich weiterentwickelt, führte das PEI in regelmäßigen Zeitabständen eine sog. „Reevaluierung“ der in Deutschland zugelassenen Tests durch. Hierbei wurden alle auf dem Markt befindlichen Tests für einen bestimmten Marker (z. B. Antikörper gegen das Hepatitis-C-Virus, *antiHCV*) im direkten Vergleich gegeneinander mit denselben aussagefähigen Patientenproben untersucht. So konnten diejenigen Tests erkannt werden, die zwischenzeitlich nicht mehr den aktuellen Stand der Technik widerspiegeln. Wurden hierbei deutliche Qualitätsunterschiede zwischen Tests offenkundig, so wurde für die weniger guten Tests die Zulassung widerrufen, sie wurden dadurch vom deutschen Markt entfernt. Die **Abb. 1** fasst vom PEI unter dem AMG durchgeführte Reevaluierungen von *HBsAg*-, *AntiHCV*- und *AntiHIV1/2*-Tests zusammen.

## Europäische Regulierung von IVD seit 2000

Die nationalen Verfahren der Zulassung und Chargenfreigabe von IVD wurden ab dem Jahr 2000 von einer europaweit einheitlichen Regelung abgelöst. Hierbei wurden die IVD den Medizinprodukten (nicht mehr wie zuvor in Deutschland den Arzneimitteln) zugeordnet. Als IVD werden hierbei alle Testsysteme, unabhängig von ihrem Aufbau oder ihrem Wirkmechanismus, angesehen, die beim Menschen Aussagen zum physiologischen Status oder zur Diagnose von Erkrankungen ermöglichen. Die europäischen Regelungen für IVD sind in der sog. IVD-Richtlinie (Richtlinie 98/79/EG) beschrieben [1]. Europäische Richtlinien sind Vorgaben für die Mitgliedstaaten, die dann jeweils in nationales Recht umzusetzen sind. Hierbei kam es jedoch bei der IVD-Richtlinie bei einzelnen Punkten zu recht unterschiedlichen Auslegungen durch verschiedene Mitgliedstaaten. So wur-

de beispielsweise die Verbindlichkeit der unabhängigen Chargentestung von IVD (s. unten) unterschiedlich interpretiert.

Alle derzeit europaweit gültigen Regelungen für Medizinprodukte haben zur Grundlage, dass die Verantwortung weitgehend auf den Hersteller übertragen wird. Die Medizinprodukte-Richtlinien (und damit auch die IVD-Richtlinie) gehören nämlich zu den europäischen Regelungen des neuen Konzeptes („new approach“), die durch den politischen Willen geprägt sind, den betroffenen Produkten einen erleichterten Zugang zum europäischen Markt zu ermöglichen [2]. Diese Erleichterung geht einher mit der Verringerung staatlichen Einflusses und mit der Stärkung der Verantwortung des Herstellers. Der Hersteller ist nun bei vielen IVD in der Lage, eigenständig die Erfüllung der in der IVD-Richtlinie aufgelisteten Anforderungen zu dokumentieren, damit die Verkehrsfähigkeit seiner Produkte für den europäischen Markt zu bescheinigen und dies durch Anbringen des CE-Kennzeichens auszudrücken. Eine dritte unabhängige Stelle muss in diesen Prozess nicht zwingend eingebunden werden. Bei der CE-Kennzeichnung vieler IVD müssen somit nur die in der IVD-Richtlinie beschriebenen Vorgaben berücksichtigt werden. Hierzu zählt die Einführung eines Qualitätsmanagementsystems (QM-System), dessen wesentliche Elemente in der Richtlinie aufgeführt sind. Dieses QM-System können IVD-Hersteller sich auch durch externe Stellen auf Basis einer europäisch harmonisierten Norm (ISO EN 13485) zertifizieren lassen [3]. Eine weitere Forderung der IVD-Richtlinie ist die Erfüllung der „grundlegenden Anforderungen“, die in recht allgemeiner Form im Anhang 1 der Richtlinie festgelegt sind. Auch dabei können sich Hersteller an europäischen Normen orientieren. Kann ein Hersteller diese Voraussetzungen für seine IVD erfüllen, kann er bei den meisten IVD selbst das CE-Zeichen anbringen und so für seine Produkte die Verkehrsfähigkeit auf dem gemeinsamen Markt in Europa aussprechen.

Auch in der IVD-Richtlinie werden einige IVD, deren Anwendung ein höheres Risiko beinhaltet, mit höheren Hürden belegt. Diese IVD sind im Anhang 2 der IVD Richtlinie in 2 Listen aufgeführt,

Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:1203–1208 DOI 10.1007/s00103-014-2038-9  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

C.M. Nübling · S. Nick

## Rechtsgrundlagen und Praxis bei der Prüfung von kritischen In-vitro-Diagnostika

### Zusammenfassung

In-vitro-Diagnostika (IVD) werden in verschiedene Risikoklassen eingeteilt, abhängig von den möglichen Auswirkungen falscher Testergebnisse im Transfusionswesen oder auf den betroffenen Patienten. Die Testsysteme höheren Risikos können zusätzlich zu den vom Hersteller durchgeführten Untersuchungen von Dritten bewertet oder überprüft werden. Die Untersuchung der wesentlichen Leistungsmerkmale eines IVD vor der Zulassung kann eine Mindestqualität der auf den Markt gelangenden Produkte gewährleisten. Die Chargentestung wiederum untersucht Schwankungen zwischen verschiedenen Chargen eines IVD. Vergleichende Testun-

gen von IVD im Rahmen von Reevaluierungen können den aktuellen Stand der Technik festlegen. Für IVD mit hohem Risiko legt die derzeit geltende europäische IVD-Richtlinie die unabhängige Überprüfung von Chargen fest, während der Entwurf der neuen europäischen IVD-Verordnung auch unabhängige Produkttestungen durch europäische Referenzlabore vorsieht.

### Schlüsselwörter

Chargentestung · Stand der Technik · Richtlinie · Verordnung · Referenzlabor · Medizinprodukt

## Legal basis and practice of examination of critical in vitro diagnostic devices

### Abstract

In vitro diagnostic devices (IVD) are categorized into different risk classes depending on the potential consequences of false test results in transfusion medicine or on the individual patient. Test systems of higher risk may be assessed and examined by a third party in addition to the manufacturer's evaluation. The preapproval examination of essential performance features can assure minimum quality features prior to marketing of the IVDs. By batch testing the variation between different batches of an IVD is determined. Comparative testing in a re-evalu-

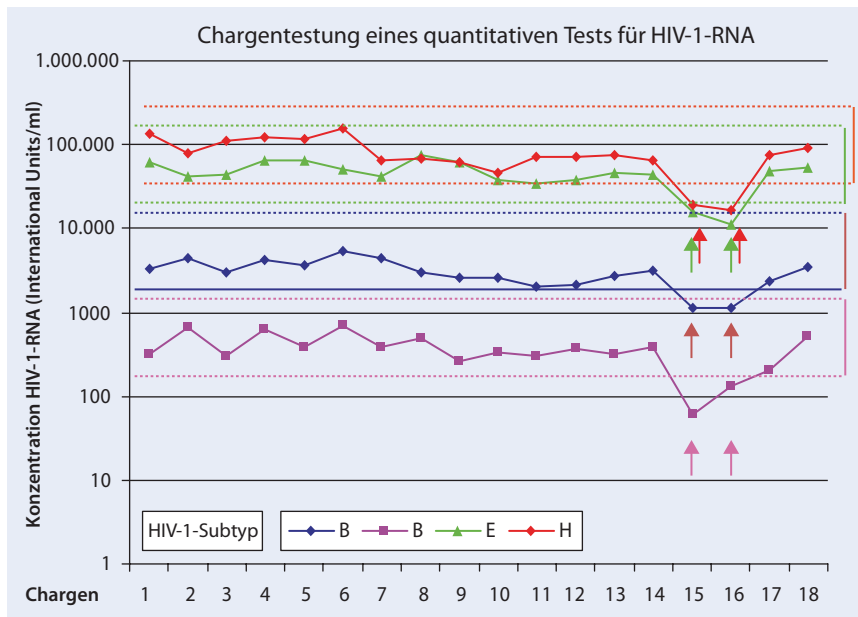
ation scheme can define the current state of the art. The present European IVD directive stipulates batch testing for high-risk IVDs while the draft version of the new European IVD regulation also foresees independent product testing performed by European reference laboratories.

### Keywords

Batch testing · State of the art · Directive · Regulation · Reference laboratory · Medical device

wobei die sog. Liste A diejenigen IVD benennt, bei denen ein hohes Risikopotenzial vermutet wird, während die Liste B bestimmte IVD mit einem moderat erhöhten Risiko enthält (■ **Übersicht 1**). In der Liste A befinden sich virale Infektionsmarker (HIV, HBV, HCV, HTLV) und Blutgruppen, die bei Blut-, Gewebe und Organspenden bestimmt werden müssen; Liste B führt weitere Marker auf, bei denen sich nicht immer sofort erschließt, aufgrund welcher Kriterien diese hier gelistet sind, ähnliche Marker dagegen nicht. Für die IVD der Liste A („Hochrisikodiagnostika“) wurden mit den sog. Gemeinsamen Technischen Spezifikationen (GTS) Mindestkriterien für die Leistungsprüfung und die Qualitäts-

kontrolle des Herstellers entwickelt, die dadurch einen Mindeststandard bei den CE-gekennzeichneten IVD hohen Risikos festschreiben [4]. Die Diagnostika in Liste A müssen weiterhin nicht nur durch den Hersteller, sondern immer auch noch von einer sog. Benannten Stelle bewertet werden, die Diagnostika der Liste B stichprobenweise. Benannte Stellen sind Zertifizierungsunternehmen (in Deutschland z. B. die „Technischen Überwachungsvereine“, TÜV), die eine einschlägige Expertise vorweisen und von einer nationalen Überwachungsstelle (in Deutschland die „Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten“, ZLG) für diese Aufgaben berufen werden. Eine Benannte Stelle



**Abb. 2** Ergebnisse der durch das IVD-Prüflabor des PEI durchgeführten Chargentesting für einen Nukleinsäureamplifikationstest (NAT) zur Quantifizierung von HIV-1-RNA. Verschiedene Chargen (1–18) des NAT-Tests wurden mit Prüfpräparaten mit unterschiedlichen HIV-1-Subtypen (B, E, H) unterschiedlicher Konzentrationen (s. logarithmische Skala) geprüft. Bei den Chargen 15 und 16 wurden die Prüfpräparate konsistent unterquantifiziert, außerhalb der jeweils akzeptablen Schwankungsbereiche (gepunktete Linien). Die betroffenen Chargen wurden nicht freigegeben

le wird wiederum vom Hersteller privat-rechtlich beauftragt zu bestätigen, dass die Voraussetzungen für die CE-Kennzeichnung für IVD mit höherem Risikopotenzial erfüllt werden. Der Hersteller hat freie Wahl zwischen verschiedenen Benannten Stellen in Europa, solange diese die Voraussetzungen erfüllt und in einer entsprechenden Liste der europäischen Kommission aufgeführt ist [5].

Eine unabhängige Überprüfung von IVD mit höherem Risikopotenzial vor ihrer CE-Kennzeichnung (analog z. B. der früheren „Zulassungsprüfung“, s. oben) ist in der europäischen Regelung nicht vorgesehen. Eine „Überprüfung der hergestellten Produkte“ (Chargenprüfung) durch die Benannten Stellen dagegen ist für Produkte der Liste A (Übersicht 1) in der IVD-Richtlinie zwar vorgesehen; allerdings wird diese Regelung in verschiedenen Mitgliedstaaten sehr unterschiedlich ausgelegt. Deutsche Benannte Stellen sind von ihrer Überwachungsstelle ZLG angehalten, bei IVD der Liste A (Hochrisikodiagnostika) die Chargenprüfung regelmäßig als praktische Testung in einem Labor durchzuführen. Benannte Stellen mancher anderer Mitgliedstaaten interpretieren dagegen diese Regelung als Prü-

fung der Ergebnisse der vom Hersteller durchgeführten Qualitätskontrolle, die als Chargendokumente vorgelegt werden. In Deutschland hat das PEI ein IVD-Prüflabor eingerichtet, das prinzipiell allen Benannten Stellen in Europa anbietet, im Unterauftrag Chargenprüfungen durchzuführen. Analoge Prüfeinrichtungen gibt es sonst nur noch vereinzelt in anderen Mitgliedstaaten. Die Erfahrungen des Prüflabors am PEI zeigen, dass ohne praktische Chargenprüfung doch immer wieder einzelne Chargen auch von IVD hohen Risikos auf den Markt gelangen würden, obwohl ihre Eigenschaften nicht mehr denen des ursprünglich CE-gekennzeichneten Tests entsprechen. Ein Beispiel für entsprechende Chargenschwankungen ist in Abb. 2 gezeigt. Auch wenn große Chargenschwankungen keine häufigen Ereignisse sind, rechtfertigen solche Beispiele aus Sicht des Paul-Ehrlich-Institutes die unabhängige Chargentesting. Auch sollte die regelmäßige Chargentesting durch Dritte nicht in ihrer möglichen Vorsorgewirkung für IVD-Hersteller unterschätzt werden, da die Verweigerung einer Chargenfreigabe beträchtliche ökonomische Auswirkungen hat.

### Übersicht 1

- a. Marker der Liste A des Anhangs 2 der IVD-Richtlinie, „IVD hohen Risikos“  
 HIV 1 und 2; HTLV I und II; Hepatitis B, C und D; Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK); Blutgruppen AB0-System, Rhesus (C, c, D, E, e), Kell-System
- b. Marker der Liste B des Anhangs 2 der IVD-Richtlinie, „IVD mittleren Risikos“  
 Blutgruppen Duffy-System, Kidd-System; HLA-Gewebetypen DR, A, B; irreguläre Anti-Erythrozyten-Antikörper; Röteln, Toxoplasmose, Zytomegalovirus, Chlamydien; Phenylketonurie; Tumormarker PSA; Trisomie-21-Risiko; Selbsttest Blutzuckerbestimmung.

Eine der früheren Zulassungsprüfung entsprechende Testung durch Dritte ist durch die IVD-Richtlinie nicht vorgesehen. Die Reevaluierung von auf dem europäischen Markt befindlichen IVD in Verbindung mit einer Festlegung des „Standes der Technik“ und der Konsequenzen für manche Produkte setzt einen umständlichen Abstimmungsprozess unter den Mitgliedstaaten voraus; diese Art der Produktprüfung in Verbindung mit einer europaweiten Festlegung des „Standes der Technik“ wurde daher bislang nicht von den für die Marktüberwachung zuständigen nationalen Behörden in koordinierter und systematischer Weise angegangen. Gleichwohl gab es bei gravierenden Testmängeln Aktionen einzelner nationaler Behörden.

In Deutschland müssen nach den Vorgaben der Bundesärztekammer in der medizinischen Diagnostik tätige Labors an Ringversuchen teilnehmen [6]. Ringversuche sind so angelegt, dass sie die Arbeitsweise der Labors überprüfen. Sie bieten gleichzeitig eine mögliche Informationsquelle zur Qualität von IVD, da hier auch Erkenntnisse zur Eignung der eingesetzten Reagenzien gewonnen werden können. Um weniger gute von guten IVDs zu differenzieren, müsste allerdings das Design der Ringversuche auch entsprechend konzipiert sein. Leider ist zu beob-

**Tab. 1** Risikobasierte Einteilung von In-vitro-Diagnostika (IVD) in Klassen (A–D), wie sie im Entwurf der neuen europäischen IVD-Verordnung vorgesehen ist

Klasse	Risiko		Beispiele
	Individuell	Allgemein	
A	Niedrig	Niedrig	Nährmedien für Bakterienbestimmung
B	Moderat	Niedrig	Vitamin B <sub>12</sub> Urinteststreifen
C	Hoch	Moderat	PSA, Röteln Genetische Tests
D	Hoch	Hoch	HIV-Suchtests Blutgruppen ABO

PSA prostataspezifisches Antigen

achten, dass aufgrund des Wettbewerbes von Anbietern von Ringversuchen und der Notwendigkeit für die teilnehmenden Labors, erfolgreich abzuschneiden, viele Ringversuche nicht so konzipiert werden, dass hieraus auch mögliche Qualitätsunterschiede zwischen den eingesetzten IVD deutlich werden.

### Ausblick auf künftige IVD-Regelungen

Die europäische Medizinproduktegesetzgebung geriet in den letzten Jahren aufgrund von verschiedenen Skandalen mit fehlerhaften Medizinprodukten unter starke öffentliche Kritik. So betraf einer der allgemeinen Aufsehen erregenden Fälle Brustimplantate, die mit Industrielikong hergestellt worden waren („PIP-Skandal“) [7]. Ein anderes Beispiel war ein CE-gekennzeichneter HIV-Test mit unzulänglicher Sensitivität; diesem Test wurde nach einem sich über Jahre erstreckenden Verfahren schließlich durch die Europäische Kommission die Verkehrsfähigkeit auf dem gemeinsamen Markt entzogen [8]. Auch in der wissenschaftlichen Literatur gibt es Veröffentlichungen zu CE-gekennzeichneten Tests unzulänglicher Qualität [9, 10]. Die Europäische Kommission hat sich deshalb entschlossen, die Regelungen zu Medizinprodukten, also auch die Bestimmungen zu IVD, gründlich zu überarbeiten. Hierbei sollen die bisherigen Richtlinien für Medizinprodukte durch europäische Gesetze (Verordnungen) ersetzt werden. Europäische Verordnungen wirken direkt und einheitlich in allen Mitgliedstaaten, sie bedürfen im Gegensatz zu Richtlinien keiner Umsetzung in nationale Regelungen

und sollten daher keinen unterschiedlichen Auslegungen unterworfen sein. Der Entwurf der neuen IVD-Verordnung wird derzeit von den verschiedenen am Gesetzgebungsprozess Beteiligten (Europäisches Parlament, Europäischer Rat, Europäische Kommission) verhandelt [11]. Obwohl der Entscheidungsprozess derzeit noch nicht abgeschlossen ist, lassen sich für IVD bereits verschiedene Verbesserungen erkennen. Zum einen sollen neue Klassifizierungsregeln, denen das jeweilige Risikopotenzial der IVD für den individuellen Patienten, aber auch für mögliche Dritte („Allgemeinheit“), zugrunde liegt, das starre System der Listen (■ **Übersicht 1**) ablösen. Hierbei werden dann 4 Klassen (A, B, C, D) von IVD unterschieden werden, wobei Klasse D die IVD mit dem höchsten Risikopotenzial beinhaltet (■ **Tab. 1**). Für IVD der Klasse D sieht der derzeitige Entwurf allerdings die Möglichkeit der In-Haus-Herstellung nicht mehr vor.

Diagnostika, die im Rahmen der personalisierten Medizin für ein bestimmtes Arzneimittel zur Auswahl der geeigneten Patienten oder für die individuelle Dosierung zwingend vorgesehen sind („companion diagnostics“), werden der Klasse C zugeordnet und sollen dann durch die Benannte Stelle in enger Zusammenarbeit mit der Zulassungsbehörde des Arzneimittels (z. B. der Europäischen Arzneimittelagentur, EMA) bewertet werden.

Eine weitere Neuerung wird ein Netzwerk europäischer IVD-Referenzlabore sein, das neben spezifischer Expertise auch die praktische Prüfung von IVD anbieten kann. Für die IVD der Klasse D soll neben den Benannten Stellen auch ein europäisches Referenzlabor in die Be-

wertung vor der CE-Kennzeichnung eingebunden werden, um die Übereinstimmung der Produkte mit den Leistungsanforderungen, den GTS, zu überprüfen. Aus Sicht des Paul-Ehrlich-Institutes ist hierbei eine Produktprüfung mit aussagefähigen Proben durch ein Referenzlabor unentbehrlich, um die wesentlichen Aussagen des Herstellers zur Leistung zu bestätigen. Diese Prüfung sollte vor dem Marktzugang erfolgen und könnte im Ansatz die Funktion der früheren Zulassungsprüfung in Deutschland ersetzen. Des Weiteren ist im derzeitigen Entwurf der neuen Verordnung vorgesehen, dass die Referenzlabore die unabhängige Chargentestung durchführen. Auch in diesem Aspekt sind künftige europaweit einheitliche Vorgaben nur zu begrüßen. Die innerhalb des Netzwerkes der Referenzlabore abgestimmten und vereinheitlichten Prüfungen könnten eine Datenbasis schaffen, die für einzelne IVD-Kategorien (z. B. AntiHCV-Tests) bei der Festlegung des aktuellen Standes der Technik genutzt werden kann. Damit könnte auch gewährleistet werden, dass Tests, die diesen Qualitätsstand nicht erfüllen, nicht CE-gekennzeichnet werden. Somit wären zumindest 2 Arten der IVD-Prüfung (Prüfung vor Marktzugang, Chargenprüfung), die sich zuvor in Deutschland und anderen Ländern bewährt hatten, dann auch im europäischen Kontext für IVD der höchsten Risikoklasse wieder realisiert. Inwieweit die innerhalb des Netzwerkes der Referenzlabore kontinuierlich gewonnene Datenbasis die früher in manchen Mitgliedstaaten (z. B. Deutschland, Frankreich) im Rahmen von Reevalierungen zur Neubestimmung des Standes der Technik durchgeführten Produktprüfungen ersetzen kann, bleibt abzuwarten. Zumindest wird das neue System die Unterscheidung von IVD hinsichtlich ihrer Qualität und eine Festlegung des Stands der Technik erlauben. Weitergehende Maßnahmen liegen dann in der Zuständigkeit der Einrichtungen, die die Marktüberwachung zur Aufgabe haben.

### Korrespondenzadresse

**Dr. C.M. Nübling**

Paul-Ehrlich-Institut  
Fachgebiet „Molekulare Virologie“  
Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen  
Micha.Nuebling@pei.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C.M. Nübling und S. Nick geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices, Official Journal L 331, 07/12/1998, 0001–0037
2. Pelkmans J (1987) The new approach to technical harmonization and standardization. *J Common Mark Stud* XXV:249–269
3. EN ISO 13485:2012 Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke (ISO 13485:2003)
4. Entscheidung der Kommission vom 27. November 2009 zur Änderung der Entscheidung 2002/364/EG über Gemeinsame Technische Spezifikationen für In-vitro-Diagnostika [Bekannt gegeben unter Aktenzeichen K (2009) 9464], (2009/886/EG)
5. European Commission. [http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir\\_id=20](http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=20)
6. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. [http://www.bun- desaerztekammer.de/downloads/Rili-BaEK-Labor\\_092013.pdf](http://www.bun- desaerztekammer.de/downloads/Rili-BaEK-Labor_092013.pdf)
7. Agence Nationale de Sécurité du Medicament et des Produits de Santé (2013) PIP Breast Implants, Situation update, April 2013. <http://ansm.sante.fr/content/download/49361/633623/version/1/file/Update-PIP-UKjune2013.pdf>
8. Europäische Kommission (2008) Entscheidung der Kommission vom 2. Dezember 2008 zur Anwendung von Artikel 8 der Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates. 2008/932/EG. OJ L 51(333):5–6
9. Michel CE, Saison FG, Joshi H, Mahilum-Tapay LM, Lee HH (2009) Pitfalls of internet-accessible diagnostic tests: inadequate performance of a CE-marked Chlamydia test for home use. *Sex Transm Infect* 85:187–189
10. Camajova J, Berwouts S, Matthijs G, Macek M Jr, Dequeker E (2009) Variability in the use of CE-marked assays for in vitro diagnostics of CFTR gene mutations in European genetic testing laboratories. *Eur J Hum Genet* 17:537–540
11. European Commission. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on in vitro diagnostic medical devices, Brussels, 26.9.2012, COM (2012) 541 final, 2012/0267 (COD)